

Een fase 3, Gerandomiseerd, Dubbelblind, Placebo-Gecontroleerd Onderzoek van Ramucirumab plus Docetaxel versus Placebo plus Docetaxel bij Patiënten met Lokaal Gevorderd of Inoperabel of Gemetastaseerd Urotheelcarcinoom, met Progressie tijdens of na Platinum-Gebaseerde Therapie.

Gepubliceerd: 08-04-2015 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

De primaire doelstelling van deze studie is het vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) van ramucirumab in combinatie met docetaxel met de PFS van placebo in combinatie met docetaxel, bij patiënten met lokaal gevorderd of niet-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47462

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RANGE

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

Gevorderd, niet-reseceerbaar of gemetastaseerd urotheelcarcinoom / blaaskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bevestigende fase 3-studie, CYRAMZA (ramucirumab), Urotheelcarcinoom in de tweede lijn, VEGF-receptor 2-antilichaam

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid is de progressievrije overleving (PFS).

Patiënten worden beoordeeld aan de hand van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versie 1.1 (RECIST v 1.1).

Secundaire uitkomstmaten

Totale overleving (Overall survival, OS): De tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van overlijden door welke oorzaak ook.

Objectieve respons (Objective Response Rate, ORR): Het aantal gerandomiseerde patiënten dat een beste respons van CR of PR heeft behaald, aan de hand van de beoordelingen van respons door de onderzoeker, gedeeld door het totale aantal patiënten dat in de onderzoeksgroep is gerandomiseerd, op basis van het bereiken van de meetcriteria. RECIST 1.1 wordt gebruikt om de bepalingen in dit

onderzoek te maken.

Ziektecontrolepercentage (Disease control rate, DCR): Het percentage gerandomiseerde patiënten dat een beste respons van CR, PR of SD behaalt.

Definitie van stabiele ziekte volgens RECIST en moet een minimale duur van 5 weken na de randomisatie bereiken.

Duur van de respons (Duration of response, DOR): DOR wordt alleen gedefinieerd voor responders (patiënten met CR of PR [bevestiging niet vereist]).

Het wordt gemeten vanaf de datum van eerste bewijs van CR of PR tot de datum van objectieve progressie of de datum van overlijden door welke oorzaak ook, indien dit eerder is. Als het op de afsluitdatum voor het opnemen van gegevens niet bekend is of een responder is overleden of objectieve progressie heeft, wordt de DOR gecensureerd op de datum van de laatste volledige objectieve beoordeling van progressievrije ziekte.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Werkzaamheidsgegevens van de tussentijdse analyse van 75% voor de fase 2-studie I4Y-IE-JCDC (JCDC) toonden een klinisch significante verbetering van de progressievrije overleving (PFS, Progression-Free Survival), het objectieve responspercentage (ORR, Objective Response Rate) en de mate van ziektecontrole (DCR, Disease Control Rate), wanneer ramucirumab werd toegediend met docetaxel versus alleen docetaxel. Bovendien toonde een vroege beoordeling van de algehele overleving (OS, Overall Survival; 43% censurering) dat de overlevingsresultaten in het voordeel van de groep met ramucirumab neigden. De

combinatie werd goed verdragen. Als gevolg werd de huidige bevestigende fase 3-studie I4T-MC-JVDC (JVDC) gepland.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is het vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) van ramucirumab in combinatie met docetaxel met de PFS van placebo in combinatie met docetaxel, bij patiënten met lokaal gevorderd of niet-reseceerbaar of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom die progressie vertoonden tijdens of na een voorgaande eerstelijnsbehandeling met op platina gebaseerde chemotherapie.

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn het vergelijken van elk van de volgende variabelen tussen de behandelingsgroepen:

- duur van algehele overleving (OS)
- objectieve responsnelheid (ORR; complete respons [CR] + partiële respons [PR]) en mate van ziektecontrole (DCR)
- duur van de respons (DOR, Duration of Response)
- veiligheidsprofiel
- meting van door de patiënt gemelde resultaten (PRO, Patient-Reported Outcome) (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C-30 [EORTC QLQ-C30] en EQ-5D-5L)

Secundaire doelstellingen omvatten ook de beoordeling van:

- het farmacokinetisch profiel van ramucirumab
- de immunogeniciteit van ramucirumab (anti-ramucirumab-antilichamen)

De verkennende doelstellingen van deze studie zijn:

- het beoordelen van de verandering in tumorgrootte bij patiënten met meetbare ziekte
- het onderzoeken van biomarkers die relevant zijn voor ramucirumab, angiogenese en de ziektestatus, en om deze markers te correleren met het klinische resultaat

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie van ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel bij patiënten met lokaal gevorderd of niet-reseceerbaar of gemetastaseerd urotheelcelcarcinoom die progressie vertoonden tijdens of na één voorgaande eerstelijns op platina gebaseerde chemotherapie. Patiënten zullen in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd worden om een van deze studiekuren te ontvangen op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen: ramucirumab (10 mg/kg) intraveneus (i.v.) plus docetaxel (75 mg/m²) i.v. OF placebo (10 mg/kg met soortgelijk volume) i.v plus docetaxel (75 mg/m²) i.v. Op voorwaarde dat er aan geen vooraf gedefinieerde stopzettingsvoorwaarden is voldaan (waaronder radiografische documentatie van

ziekteprogressie, toxiciteit waarvoor stopzetting is vereist, niet-naleving van het protocol, of intrekking van toestemming), kan de behandeling met docetaxel verder worden gezet voor maximaal zes cycli van 21 dagen; verdere cycli van docetaxel (tot 4 bijkomende cycli [in totaal maximum 10 cycli]) kunnen worden toegediend met goedkeuring van de klinische onderzoeksarts [CRP, Clinical Research Physician]/klinische onderzoeker [Clinical Research Scientist] van Eli Lilly of de door Eli Lilly aangestelde persoon. Behandeling met ramucirumab of placebo (monotherapie) kan in cycli van 21 dagen worden verdergezet tot aan minstens één criterium voor stopzetting is voldaan. Dit is een poliklinische studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Experimentele behandelgroep A: ontvangt ramucirumab plus docetaxel
Controle (placebo)-groep B: Ontvangt placebo plus docetaxel
Ramucirumab wordt om de 21 dagen op dag 1 toegediend als een i.v. infuus met een dosis van 10 mg/kg. Docetaxel wordt om de 21 dagen op dag 1 toegediend als een i.v. infuus met een dosis van 75 mg/m². Randomisatie 1:1

Inschatting van belasting en risico

Er zijn risico's verbonden aan het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel, docetaxel, en de studieprocedures.

Een overzicht treft u aan in de risicobijlage (appendix 3) van de patiënteninformatiebrochure. Daarnaast kunnen de combinatie van geneesmiddelen en de studieprocedures andere, onbekende risico's met zich meebrengen.

Omdat de patiënten die deelnemen aan dit onderzoek ernstig ziek zijn en de behandelingsmogelijkheden beperkt, is het van belang geneesmiddelen te ontwikkelen die de levensduur en de kwaliteit van leven zoveel mogelijk verbeteren.

Hoewel het geneesmiddel wordt onderzocht als mogelijke behandeling van deze vorm van urotheelcarcinoom, bestaat de mogelijkheid dat de proefpersoon er geen medisch voordeel van ondervindt. De resultaten van de onderzoeken leveren wellicht informatie op waarbij patiënten in de toekomst baat bij zullen hebben.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Eastgate Road 11
Little Island, Co. Cork T45 KD39
IE

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Eastgate Road 11
Little Island, Co. Cork T45 KD39
IE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1) Histologisch of cytologisch bevestigd lokaal gevorderd of niet-reseceerbaar of gemetastaseerd urotheel- (overgangsepitheelcellen) carcinoom van de blaas, urethra, ureter of het nierbekken. Patiënten met een gemengde pathologie komen enkel in aanmerking als ze voornamelijk tumoren van overgangsepitheelcellen hebben op basis van een beoordeling van de lokale pathologie.;2) Aangetoonde ziekteprogressie tijdens behandeling met een platinahoudend regime in de eerstelijns setting of binnen 14 maanden na het voltooien van eerstelijns regime met platina. Patiënten die zijn behandeld met een kuur met één immuuncheckpoint-remmer (zoals PD-1, PDL1, CTLA4) mogen een langer interval hebben sinds voorafgaande platinabevattende behandeling (≤ 24 maanden), zoals opgemerkt in inclusiecriterium [4]. ;3) Een levensverwachting van ≥ 3 maanden, naar het oordeel van de onderzoeker.;4) De patiënt heeft niet meer dan één eerdere systemische chemotherapiekuur ontvangen tijdens een terugval of in een gemetastaseerde setting. Eerdere cytotoxische behandeling in een adjuvante of neoadjuvante setting wordt niet beschouwd als een eerdere systemische chemotherapielijns tijdens een terugval of in een gemetastaseerde setting. Eerdere behandeling met intravesicale chemotherapie, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), of

platina, toegediend als een radiosensibiliserend middel wordt niet beschouwd als een systemische behandelingslijn. Eerdere behandeling met niet meer dan één eerdere immuuncheckpoint-remmer is toegestaan en wordt niet beschouwd als een systemische chemotherapielijn. Patiënten die worden opgenomen na een behandeling met een immuuncheckpoint-remmer moeten ziekteprogressie hebben aangetoond terwijl ze werden behandeld of binnen 24 maanden na de laatste dosis van die therapie.;5) Meetbare ziekte of niet meetbare maar beoordeelbare ziekte zoals gedefinieerd volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versie 1.1.;6) Verdwijnen, tenzij in de inclusiecriteria anders vermeld, van alle klinisch significante toxische bijwerkingen van eerdere chemotherapie, chirurgie of bestraling tot graad ≤ 1 volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versie 4.0 van het National Cancer Institute (NCI). ;7) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus van 0 of 1. ;8) De patiënt heeft voldoende hematologische functie en heeft geen transfusie met bloed of bloedcomponenten ontvangen binnen 2 weken voorafgaand aan het laboratoriumonderzoek. ;9) Voldoende stollingsfunctie zoals gedefinieerd volgens de international normalized ratio (INR) $\leq 1,5$ en een partiële tromboplastinetijd (PTT) $\leq 1,5 \times$ bovenlimiet van de normale waarde (ULN) als hij/zij geen antistollingstherapie krijgt. Patiënten met een volledige dosis antistolling moeten een stabiele dosis oraal antistollingsmiddel of laagmoleculairgewichtheparine gebruiken. Als de patiënt warfarine gebruikt moet hij/zij een INR ≤ 3 hebben en geen actieve bloeding (gedefinieerd als binnen 14 dagen vóór de randomisatie, met uitzondering van geringe hematurie) of pathologische aandoening met een hoog risico op bloeden.;10) Voldoende leverfunctie zoals gedefinieerd door bilirubine binnen de normale grenzen (WNL, within normal limits), aspartaat aminotransferase (ASAT) en alanine-aminotransferase (ALAT) $\leq 3,0 \times$ ULN en alkalinefosfatase (AP) $\leq 2,5 \times$ ULN.;11) De patiënt heeft geen:

- cirrose op het niveau van Child-Pugh B (of erger), of
- cirrose en een voorgeschiedenis van hepatische encefalopathie of klinisch betekenisvolle ascites als gevolg van levercirrose. Klinisch betekenisvolle ascites wordt gedefinieerd als ascites als gevolg van cirrose waarvoor aanhoudende behandeling met diuretica en/of paracentese nodig is.;12) Voldoende nierfunctie zoals gedefinieerd als een creatinineklaring >30 ml/min gemeten door middel van ofwel een 24 uren urineverzameling of zoals berekend.;13) Eiwit in de urine van de patiënt is $\leq 1+$ op een dipstick of in routinematig urineonderzoek; als eiwit in de urine $\geq 2+$ is, moet een 24 uren urineverzameling <2 g eiwit in 24 uur aantonen.;14) De patiënt, indien een vrouw, is chirurgisch gesteriliseerd, postmenopauzaal, of gaat akkoord met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode tijdens en gedurende 12 weken na de behandelingsperiode. De patiënt, indien een man, is chirurgisch gesteriliseerd of gaat akkoord met het gebruik van een betrouwbare anticonceptiemethode en zegt toe geen sperma te doneren tijdens en gedurende 12 weken na de behandelingsperiode of volgens de eisen van het land, afhankelijk van wat het langste is.;15) De patiënt is in staat ondertekende geïnformeerde toestemming te geven en kan zich aan de protocolschema's en -tests houden.;16) De patiënt is ≥ 18 jaar oud ;17) De patiënt is bereid om bloed-, urine- en weefselmonsters af te staan voor wetenschappelijke doeleinden. Afstaan van bloed- en urinemonsters is verplicht om aan dit onderzoek deel te nemen, tenzij beperkt door plaatselijke voorschriften. Indien eerder gearcheverde tumormonsters beschikbaar zijn, en tenzij beperkt door plaatselijke voorschriften, is afstaan van gearcheverde tumormonsters verplicht. Als er geen gearcheveerd monster beschikbaar is, wordt verzocht om een nieuw verkregen biopsie af te staan als een biopsie veilig en haalbaar is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

18) De patiënt heeft meer dan één eerdere systemische chemotherapiekuur ontvangen voor gemetastaseerde ziekte (behalve zoals opgemerkt in inclusie criterium [4]). Een behandelingskuur moet bestaan uit minimaal 2 cycli om als een eerdere behandeling te worden beschouwd.;19) De patiënt heeft eerder een systemische behandeling met taxaan voor TCC van de blaas, urethra, ureter of het nierbekken ontvangen in welke situatie ook (neoadjuvant, adjuvant, metastatisch). Een eerdere intravesicale behandeling met taxaan is toegestaan en wordt niet beschouwd als een eerdere systemische behandelingslijn.;20) De patiënt heeft meer dan één eerdere angiogeneseremmer ontvangen (dat wil zeggen, bevacizumab, sorafenib, sunitinib) voor TCC van het urotheel. ;21) De patiënt heeft bestralingstherapie ondergaan (waaronder een volledige dosis bestralingstherapie van het bekken) binnen 4 weken voorafgaand aan de randomisatie of is niet hersteld van de toxische effecten van de behandeling die >4 weken voorafgaand aan de randomisatie werd gegeven. Eén enkele fractiedosis bestralingstherapie voor palliatieve botstabilisatie binnen 4 weken voorafgaand aan de randomisatie is toegestaan. Als een tumorlaesie wordt bestraald, dan komt deze niet in aanmerking voor beoordeling van de respons.;22) De patiënt heeft een voorgeschiedenis van ongecontroleerde erfelijke of verworven bloedingsstoornissen of trombotische stoornissen.;23) De patiënt heeft een bloeding gehad met een graad van ≥ 3 (bijvoorbeeld door maagzweren, maagvarices, rectaal bloeden of ernstige hematurie) binnen 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie. Patiënten moeten volledig zijn hersteld van een eerdere bloeding voorafgaand aan de randomisatie. ;24) De patiënt heeft een ongecontroleerde bijkomende ziekte, waaronder maar niet beperkt tot symptomatische anemie, ongecontroleerde hypertensie (>160 mm Hg systolisch en/of >100 mm Hg diastolisch, ondanks antihypertensiva), symptomatisch congestief hartfalen, instabiele angina pectoris, symptomatische of slecht gecontroleerde hartritmestoornissen, psychiatrische ziekte, of andere ernstige ongecontroleerde medische aandoeningen naar het oordeel van de onderzoeker.;25) De patiënt heeft een arterieel of venotrombotisch of trombo-embolisch voorval gehad, waaronder maar niet beperkt tot myocardinfarct, transiënte ischemische aanval of een cerebrovasculair accident, binnen 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie.;26) De patiënt heeft bekende onbehandelde hersenmetastasen, ongecontroleerde compressie van het ruggenmerg, of leptomeningeale ziekte. (NB: Een hersenscan met behulp van computertomografie [CT] met contrast of magnetische resonantiebeeldvorming [MRI] moet pas worden uitgevoerd nadat geschiktheid voor het onderzoek is vastgesteld, om de aanwezigheid van een intracraniële metastase te detecteren.);27) De patiënt heeft een aanhoudende of actieve infectie waarvoor behandeling met antibiotica, schimmeldodende of antivirale middelen nodig is.;28) De patiënt heeft een bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of een verworven ziekte die verband houdt met het immunodeficiëntiesyndroom.;29) De patiënt heeft een eerdere autologe of allogene orgaan- of weefseltransplantatie ontvangen.;30) De patiënt:

- ontving chemotherapie binnen 21 dagen voorafgaand aan de randomisatie; en/of
- is momenteel ingeschreven in een klinisch onderzoek, of is daar in de 21 dagen voorafgaand aan randomisatie mee gestopt, met een experimenteel product of het niet goedgekeurd gebruik van een geneesmiddel of hulpmiddel, of is tegelijkertijd ingeschreven in een ander type medisch onderzoek, waarvan wordt geoordeeld dat het wetenschappelijk of

medisch niet compatibel is met dit onderzoek; en/of

- is binnen 28 dagen voorafgaand aan de randomisatie behandeld met een angiogeneseremmertherapie.;31) De patiënt heeft binnen 28 dagen voorafgaand aan de randomisatie een grote operatie ondergaan of plaatsing van een systeem voor subcutane veneuze toegang binnen 7 dagen voorafgaand de randomisatie.;32) De patiënt heeft een ernstige niet genezende wond, zweer of botbreuk gehad binnen 28 dagen voorafgaand aan de randomisatie.;33) De patiënt heeft een electieve of geplande grote operatie die tijdens het onderzoek moet worden uitgevoerd.;34) De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding.;35) De patiënt heeft een gelijktijdige maligniteit of heeft een andere maligniteit gehad binnen 5 jaar voor inschrijving bij het onderzoek (met uitzondering van afdoende behandelde niet-melanome huidkanker, in situ baarmoederhalskanker, andere niet-invasieve carcinomen of neoplasma in situ of gelokaliseerde prostaatkanker met geen bewijs van biochemisch of klinisch recidief gedurende minimaal 6 maanden [≥ 6 maanden]).;36) De patiënt heeft een acute/subacute darmobstructie of voorgeschiedenis van chronische diarree waar voortdurend medische interventie voor nodig is.;37) De patiënt heeft een voorgeschiedenis van gastro-intestinale perforatie en/of fistels binnen 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie.;38) De patiënt heeft actieve diverticulitis.;39) De patiënt heeft een bekende overgevoeligheid voor docetaxel of andere geneesmiddelen die met polysorbaat 80 zijn geformuleerd.;40) De patiënt heeft een bekende overgevoeligheid voor middelen met een soortgelijke biologische samenstelling als ramucirumab of andere middelen die zich specifiek op VEGF richten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	12-08-2015
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CYRAMZA
Generieke naam:	ramucirumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxotere
Generieke naam:	docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-003655-66-NL
CCMO	NL52931.028.15