

Een fase 3-onderzoek naar erdafitinib vergeleken met vinflunine of docetaxel of pembrolizumab bij proefpersonen met gevorderd urotheelcarcinoom en bepaalde FGFR-genafwijkingen

Gepubliceerd: 28-02-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is om de werkzaamheid van erdafitinib versus chemotherapie of pembrolizumab te evalueren bij proefpersonen met gevorderde urotheelkanker die geselecteerde FGFR-afwijkingen herbergt; en die vooruitgang hebben...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55515

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

THOR (42756493BLC3001)

Aandoening

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

blaaskanker, gevorderd urotheelcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: de sponsor van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Erdafitinib, Fase 3 studie, FGFR-genafwijkingen, Gevorderd urotheelcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van het onderzoek is algehele overleving (OS). De algehele overleving wordt gemeten vanaf de datum van randomisatie tot de datum van het overlijden van de proefpersoon. Als de proefpersoon nog in leven is of als de vitale status niet bekend is, worden de gegevens van de proefpersoon gecensureerd op de datum waarop het voor het laatst bekend was dat de proefpersoon in leven was.

Secundaire uitkomstmaten

- PFS: duur in dagen vanaf de randomisatiedatum tot de datum van ziekteprogressie (beoordeeld met RECIST v1.1 door de onderzoeker) of recidief van CR of overlijden, afhankelijk van wat het eerst gemeld wordt. Voor proefpersonen die geen ziekteprogressie hebben en in leven zijn, evenals voor proefpersonen met onbekende status van ziekteprogressie of overleving na de datum van klinische afsluiting, wordt PFS gecensureerd op de datum van de laatste adequate ziektebeoordeling. Als een proefpersoon geen postbaseline tumorbeoordeling heeft, wordt PFS gecensureerd op de randomisatiedatum. Zie het Statistische Analyseplan (SAP) voor meer details over censuurregels. Adequate ziektebeoordeling wordt gedefinieerd als voldoende bewijs om correct aan te

geven dat progressie al dan niet is opgetreden.

- ORR: het percentage proefpersonen dat volledige respons of gedeeltelijke respons haalt, beoordeeld met RECIST v1.1 door de onderzoeker.
- Verandering t.o.v. baseline in patiëntgemelde gezondheid en lichamelijk functioneren via de schalen Functional Assessment of Cancer Therapy - Bladder Cancer (FACT-BI), Patient-Global Impression of Severity (PGIS), en gebruiks- en visuele analoogschaal van de Europese Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels Questionnaire (EQ-5D-5L).
- DOR: voor responders, duur in dagen vanaf de datum van initiële documentatie van een respons tot de datum van eerst gedocumenteerd bewijs van ziekteprogressie (of recidief voor proefpersonen die tijdens het onderzoek CR ervaren) of overlijden. De censurering is vergelijkbaar met PFS.
- Veiligheid: verzameling van bijwerkingen, klinische laboratoriumwaarden, elektrocardiogrammen, vitale parameters, oftalmologische evaluaties, lichamelijke onderzoeken.
- Orale klaring, gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (en andere parameters, waar nodig en waar gegevens dit toelaten) worden geschat met een populatiebenadering.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

INLEIDING:

Erdafitinib (JNJ-42756493) is een selectieve en krachtige pan-fibroblast-groefactor-receptor (FGFR) remmer met bewezen klinische activiteit bij proefpersonen met solide tumoren waarvan aangetoond is dat ze

veranderingen hebben in het FGFR signaalpad, waaronder urotheelcarcinoom. In dit fase 3-onderzoek wordt erdafitinib als enkelvoudig middel vergeleken met welbekende chemotherapiemiddelen (docetaxel en vinflunine) en nieuwere (pembrolizumab) standaardbehandelingsopties bij recidieve/refractaire proefpersonen met bepaalde FGFR-genafwijkingen.

Blaaskanker:

Het wereldwijde leeftijdsgestandaardiseerde incidentiecijfer van blaaskanker (op 100.000 personen/jaar) is 9,0 voor mannen en 2,2 voor vrouwen. Wereldwijd bedroeg het leeftijdsgestandaardiseerde mortaliteitscijfer voor blaaskanker (op 100.000 personen/jaar) 3,2 voor mannen t.o.v. 0,9 voor vrouwen in 2012. De incidentie- en mortaliteitscijfers van blaaskanker variëren van land tot land omwille van verschillen in risicofactoren, detectie en diagnostische praktijk, en beschikbaarheid van behandelingen.

De helft van de patiënten met spierinvasieve urotheelkanker recidiveert na radicale cystectomie, naargelang van het pathologische stadium van de primaire tumor en de klierstatus. Plaatselijk recidief neemt 30% van alle recidieven voor zijn rekening, terwijl verre metastasen vaker voorkomen. Tien tot 15 procent van de patiënten heeft al metastasen bij de diagnose. Prognosefactoren zijn cruciaal voor de beoordeling van resultaten en de stratificatie van fase 3-onderzoeken. In een multivariaatsanalyse zijn Karnofsky performancestatus van < 80% en aanwezigheid van viscerale metastasen onafhankelijke voorspellers van een slechte overleving.

Tweedelijnschemotherapie:

De resultaten van tweedelijnsbehandeling met chemotherapie uit fase 2-onderzoeken zijn heel wisselend en hangen af van de patiëntenselectie. Er zijn verschillende middelen zijn in deze context getest als monotherapie of in combinatie. De responspercentages met monotherapie liggen lager dan met combinaties, maar de progressievrije overleving (PFS) was met beide opties kort. In het enige geldige gerandomiseerde fase 3-onderzoek bij deze patiëntenpopulatie werd vinflunine met beste ondersteunende zorg (BSC, best supporting care) getest versus enkel BSC. Op basis van het beschikbare bewijs zijn taxanen en vinflunine algemeen aanbevolen chemotherapiemiddelen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om de werkzaamheid van erdafitinib versus chemotherapie of pembrolizumab te evalueren bij proefpersonen met gevorderde urotheelkanker die geselecteerde FGFR-afwijkingen herbergt; en die vooruitgang hebben geboekt na 1 of 2 eerdere behandelingen, waarvan er tenminste 1 een anti-PD-(L)1-middel (groep 1) bevat of 1 eerdere behandeling die geen anti-PD-(L)1-middel (groep 2) bevat.

Het primaire eindpunt van algehele overleving wordt bij 2 groepen geëvalueerd:

Groep 1: erdafitinib versus chemotherapie (docetaxel of vinflunine)

[proefpersonen die eerder een anti-PD-(L)1-middel hebben ontvangen]

Groep 2: erdafitinib versus pembrolizumab [proefpersonen die eerder geen anti-PD-(L)1-middel hebben ontvangen]

Secundaire doelstellingen:

- Het evalueren van progressievrije overleving (PFS) van proefpersonen die behandeld zijn met erdafitinib versus chemotherapie of pembrolizumab
- Het evalueren van de objectieve responsrate (ORR) van proefpersonen die behandeld zijn met erdafitinib versus chemotherapie of pembrolizumab
- Het evalueren van de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven van proefpersonen die behandeld zijn met erdafitinib versus chemotherapie of pembrolizumab
- Het evalueren van de duur van respons (DOR) van proefpersonen die behandeld zijn met erdafitinib versus chemotherapie of pembrolizumab
- Het karakteriseren van het veiligheidsprofiel van proefpersonen die behandeld zijn met erdafitinib versus chemotherapie of pembrolizumab
- Het evalueren van de populatiefarmacokinetiek van erdafitinib

Verkennde doelstellingen:

- Het evalueren van DNA, RNA, of eiwitbiomarkers in weefsel- en bloedmonsters die mogelijk de tumorrespons of resistentie tegen erdafitinib, chemotherapie of pembrolizumab voorspellen
- Het beoordelen van de expressie van immuunmarkers (bijv. PD-L1) en het bepalen van het moleculaire subtype in tumormonsters
- Het evalueren van veranderingen in de immuunceltypes, -niveaus en -activeringsstatus in perifere bloed als reactie op erdafitinib, chemotherapie of pembrolizumab
- Het evalueren van veranderingen in immuuncelinfiltraat en genexpressie in de tumor in relatie tot het subtype blaaskanker als reactie op erdafitinib in gepaarde tumorbiopsies
- Het evalueren van het verband tussen de blootstelling aan erdafitinib en de werkzaamheid- en veiligheidseindpunten

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label, multicentrisch, globaal fase 3-onderzoek van erdafitinib versus standaardzorg, bestaande uit chemotherapie (docetaxel of vinflunine) of anti-PD1-middel pembrolizumab, bij proefpersonen met gevorderde urotheelkanker en geselecteerde FGFR-afwijkingen die vooruitgang hebben geboekt tijdens of na 1 of 2 eerdere behandelingen (groep 1) of 1 eerdere behandeling (groep 2). Proefpersonen worden toegewezen aan groep 1 of groep 2 op basis van eerdere behandeling met een anti-PD-(L)1-middel. In groep 1 worden proefpersonen die eerder een anti-PD-(L)1-middel hebben ontvangen, gerandomiseerd naar erdafitinib versus chemotherapie (ongeveer 280 proefpersonen). In groep 2 worden proefpersonen die niet eerder een

anti-PD-(L)1-middel hebben ontvangen, gerandomiseerd naar erdafitinib versus pembrolizumab (ongeveer 350 proefpersonen). Groep 1 en groep 2 worden onafhankelijk van elkaar beoordeeld.

Voor elke groep wordt een beoordeling van de veiligheidsgegevens uitgevoerd door een onafhankelijke gegevensbewakingscommissie (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) nadat ten minste 60 proefpersonen in die groep zijn ingeschreven, en daarna om de 6 maanden.

De screeningsfase begint met moleculaire screening, welke door een centraal laboratorium zal worden uitgevoerd. De volledige onderzoeksscreening vindt plaats na afronding van eerdere behandeling en documentatie van ziekteprogressie voor proefpersonen die voldoen aan de moleculaire screeningscriteria. De behandelingsfase loopt van randomisatie tot aan ziekteprogressie, onverdraagbare toxiciteit, intrekking van toestemming of beslissing van de onderzoeker om de behandeling te stoppen. De follow-upfase na de behandeling loopt van het EoT-bezoek (einde behandeling) tot aan overlijden van de proefpersoon, intrekking van toestemming of verlies voor follow-up van de proefpersoon of tot aan het einde van het onderzoek, welke zich het eerste voordoet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studiemedicatie: De studiemedicatie zal worden geleverd in een tabletvorm of aan de proefpersoon individu toegediend via een intraveneuze (IV) infusie zoals normale chemotherapie. Erdafitinib: De proefpersoon zal eenmaal daags Erdafitinib-tabletten nemen met een glas water (ongeveer 240 ml). De studiedokter kan de dosis verhogen of verlagen, afhankelijk van hoe het lichaam op het middel reageert. De dosis van het onderzoeksgeneesmiddel kan worden veranderd of gestopt als de proefpersoon een bijwerking heeft. De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen, maar moeten in hun geheel worden doorgeslikt en mogen niet in water worden opgelost. Elke dosis moet elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen. Als een dosis wordt gemist, kan deze worden ingenomen tot 6 uur na het tijdstip waarop de dosis gewoonlijk wordt ingenomen en de normale dosering de volgende dag wordt hervat. Als het meer dan 6 uur geleden is dat de dosis werd vergeten, moet die dosis worden overgeslagen en de behandeling de volgende dag normaal worden voortgezet. Als braken optreedt wanneer de dosis wordt ingenomen, mag geen vervangende dosis worden ingenomen. De proefpersoon mag geen grapefruit of Sevilla-sinaasappels eten tijdens de onderzoeksbehandelingsperiode omdat het de studiemedicatie in het lichaam zou kunnen verstoren. Op dag 14 van cyclus 1 en dag 1 van cyclus 2 moet de proefpersoon in de kliniek komen om bloedmonsters te laten nemen om het niveau van erdafitinib in hun bloed te laten testen. Op deze dagen moet de proefpersoon mogelijk de gebruikelijke dosis erdafitinib in de kliniek innemen; het studiepersoneel zal de proefpersoon laten weten of dit het geval is. Pembrolizumab of chemotherapie: De proefpersoon krijgt eenmaal per cyclus een intraveneuze infusie. Afhankelijk van het te onderzoeken onderzoeksmedicijn dat de proefpersoon krijgt, kan de duur van de infusie 20 minuten (vinflunine), 30 minuten (pembrolizumab) of een uur (docetaxel) zijn. Het middel wordt in een ader in de arm gedaan via een buisje dat aan een

naald bevestigd is.

Inschatting van belasting en risico

Bloedafnames: 60 keer.

Zwangerschapstest (op urine of bloed): 1 keer tijdens screening en tijdens behandelingsfase, zoals klinisch geïndiceerd of vereist.

IV-infusies: 12 keer.

Tumorbiopt: bij pre-screening (de moleculaire geschiktheidstest) zal een eerder verkregen tumorbiopt worden getest. Als vooraf geen monsters van het tumorweefsel zijn verzameld of onvoldoende zijn om te bepalen of de proefpersoon in aanmerking komt voor het onderzoek, moet een monster van het tumorweefsel van de patiënt worden verzameld via een nieuw biopt.

Tumorbiopten: 3 maal, voor het optionele deel van het onderzoek.

CT-scan (of MRI-scan): 7 keer.

ECG: 3 keer.

Het aantal bezoeken aan de studie kliniek: 38 bezoeken.

Lichamelijk onderzoek: 1 keer bij screening, 1 keer op dag 1 van cyclus 1, 2 en 3. Eén keer op dag 1 van cyclus 4+ en één keer aan het einde van de behandeling.

Oogheelkundig onderzoek: 1 keer.

Amsler Grid Test (zichttest): 5 keer, maar kan meer zijn afhankelijk zijn van het totale aantal cycli.

Vragenlijsten:

-FACT-BI, PGIS: 1 keer op dag 1 van cyclus 1, 2 en 3. 1 keer op dag 14 alleen voor cyclus 1. 1 keer op dag 1 van cyclus 4+ en 1 keer aan einde van behandeling.

-EQ-5D-5L: 1 keer op dag 1 van cyclus 1, 2 en 3. 1 keer op dag 14 alleen voor cyclus 1. 1 keer op dag 1 van cyclus 4+, en 1 keer aan het einde van de behandeling en tijdens de follow-up fase (elke 12 weken +/- 7 dagen).

De proefpersoon kan fysiek of psychologisch ongemak ondervinden van de bovenstaande tests en procedures en vragenlijsten.

De proefpersoon kan bijwerkingen van de studiemedicatie ervaren.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse B-2340
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse B-2340
NL

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. ≥ 18 jaar (of van de wettelijke leeftijd voor het geven van toestemming in het rechtsgebied waarin het onderzoek plaatsvindt)., 2. Histologische manifestatie van transitioneel celcarcinoom van het urothelium. Minder belangrijke componenten ($< 50\%$ in het geheel) van histologievarianten zoals glandulaire of squameuze differentiatie, of de ontwikkeling van agressievere fenotypen zoals sarcomatoïde of micropapillaire verandering zijn aanvaardbaar, 3. Criterium aangepast volgens wijziging 2
3.1 Uitgezaaide of chirurgisch inoperabele urotheelkanker, 4. Gedocumenteerde ziekteprogressie, gedefinieerd als elke progressie waarvoor, voorafgaand aan randomisatie, een wijziging in behandeling is vereist, 5. Criterium gewijzigd volgens wijziging 3:, 5.1. Groep 1: Eerdere behandeling met een anti-PD-(L)1-middel als monotherapie of als combinatietherapie; niet meer dan 2 eerdere lijnen van systemische behandeling., Groep 2: Geen eerdere behandeling met een anti-PD-(L)1-middel; slechts 1 lijn van eerdere systemische behandeling., Opmerking: Proefpersonen die neoadjuvante of adjuvante chemotherapie of immunotherapie ontvingen en ziekteprogressie vertoonden binnen 12 maanden na de laatste dosis worden gezien als personen die systemische therapie hebben ontvangen voor gemetastaseerde ziekte., 6. Proefpersonen moeten voldoen aan de juiste moleculaire geschiktheidscriteria (zoals bepaald

door centrale laboratoriumscreening of lokaal door lokale historische testresultaten (van weefsel of bloed) uitgevoerd door een Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)-gecertificeerd regionaal equivalent laboratoirul): Tumoren moeten op zijn minst 1 van de volgende translocaties hebben: FGFR2-BICC1, FGFR2-CASP7, FGFR3-TACC3, FGFR3-BAIAP2LI; of 1 van de volgende FGFR3-genmutaties: R248C, S249C, G370C, Y373C.

, 7. ECOG-prestatiestatus graad 0, 1 of 2 (bijlage 1), 8. Criterium

aangepast volgens wijziging 2:

8.1 Criterium gewijzigd volgens wijziging 3:

8.2 Adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie:, a. Beenmergfunctie (zonder de ondersteuning van cytokinen of erytropoëetine-stimulerend middel in de voorafgaande 2 weken):

- Absolute neutrofieltelling (ANC) $>1.500/\text{mm}^3$, • Bloedplaatjestelling $>75.000/\text{mm}^3$ ($\geq 100.000/\text{mm}^3$ voor proefpersonen uit groep 1 op locaties waar voor chemotherapie met vinflunine wordt gekozen), • Hemoglobine $>8,0$ g/dl (zonder transfusie of tonen van stabiliteit, d.w.z. geen significante afname van hemoglobine, gedurende 2 weken na transfusie), b. Leverfunctie:, • Totale bilirubine $\leq 1,5$ x institutionele bovengrens van de normaalwaarde (ULN) OF directe bilirubine $\leq \text{ULN}$ voor proefpersonen met totale bilirubinespiegels van $>1,5 \times \text{ULN}$ [$\leq 1 \times \text{ULN}$ voor proefpersonen uit groep 1 op locaties waar voor chemotherapie met docetaxel wordt gekozen], • Alanineaminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) $\leq 2,5 \times$ institutionele ULN of $\leq 5 \times$ institutionele ULN voor proefpersonen met levermetastasen [ALT en AST beide $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ en alkalische fosfatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ voor proefpersonen uit groep 1 op locaties waar voor chemotherapie met docetaxel wordt gekozen]

c. Nierfunctie: Creatinineklaring (CrCl) >30 ml/min/1,73 m² die direct gemeten wordt via urineonderzoek gedurende 24 uur of die berekend wordt met behulp van de Cockcroft-Gault-formule (bijlage 2)., d. Criterium verwijderd volgens wijziging 3., e. Fosfaat: voorafgaand aan Cyclus 1, Dag 1 (medische behandeling toegestaan), 9.

Criterium aangepast volgens wijziging 3:

9.1 De proefpersoon (of zijn/haar wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger) moet een toestemmingsformulier ondertekenen waarmee hij of zij aangeeft de aard, het belang en het doel van het onderzoek, evenals de benodigde onderzoeksactiviteiten ervoor en de consequenties ervan te begrijpen en te willen deelnemen aan het onderzoek., 10. Vrouwen die zwanger kunnen worden en seksueel actief zijn, dienen bij de screening een negatief resultaat te hebben op een zwangerschapstest (β -humaan choriongonadotropine [βhCG] (urine- of serumzwangerschapstest)., 11. Criterium aangepast volgens wijziging 2:

11.1 Criterium aangepast volgens wijziging 3:

11.2 Het gebruik van anticonceptiemiddelen door mannen en vrouwen dient in overeenstemming te zijn met de lokale voorschriften met betrekking tot het gebruik van anticonceptiemethoden voor deelnemers aan een klinisch onderzoek., Het volgende geldt voor vrouwen die zwanger kunnen worden (gedefinieerd als: vruchtbaar, maandstonen volgend en totdat ze post-menopauzaal worden tenzij ze permanent zijn gesteriliseerd. Permanente sterilisatiemethoden zijn onder meer hysterectomie, bilaterale salpingectomie en bilaterale ovariëctomie):, • een

zeer effectieve anticonceptiemethode toepassen (mislukkingpercentage van <1% per jaar bij consistent en correct gebruik), Voorbeelden van zeer effectieve anticonceptiemiddelen zijn, • gebruikersonafhankelijke methoden: implanteerbare hormoonanticonceptie met alleen progestageen die geassocieerd wordt met remming van de ovulatie; spiraaltje (IUD); intra-uterien hormoonafgiftesysteem (IUS); partner die vasectomie heeft ondergaan; seksuele onthouding: ware onthouding wanneer dit in lijn is met de geprefereerde en gebruikelijke leefwijze van de proefpersoon (Opmerking: periodieke onthouding [bv. kalender-, ovulatie-, sympto-thermale en post-ovulatiemethoden], verklaring van onthouding voor de duur van blootstelling aan het onderzoeksgeneesmiddel en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.), • gebruikersafhankelijke methoden: gecombineerde (oestrogeen en progestageen bevattende) hormonale anticonceptie die de ovulatie remt: oraal, intravaginaal en transdermaal; hormonale anticonceptie met alleen progestageen die de ovulatie remt: oraal en injecteerbaar, • akkoord gaan met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode gedurende het onderzoek en ten minste 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, • ermee akkoord gaan gedurende het onderzoek geen eicellen (rijpe eicellen, ovocyten) te doneren ten behoeve van ondersteunde voortplanting en ook niet gedurende 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, • geen borstvoeding geven en geen zwangerschap plannen gedurende het onderzoek en ten minste 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, Het volgende geldt voor mannen die seksueel actief zijn met vrouwen die zwanger kunnen worden:, • ermee akkoord gaan om een condoom te gebruiken met zaaddodend(e) schuim/gel/laag/crème/zetpil, • ermee akkoord gaan gedurende het onderzoek geen sperma te doneren en ook niet gedurende 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, • niet van plan zijn een kind te verwekken tijdens de opname in dit onderzoek of binnen 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met een ander onderzoeksmiddel of deelname aan een ander klinisch onderzoek met therapeutische intentie binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie., 2. Criterium aangepast volgens wijziging 2:
2.1 Criterium gewijzigd volgens wijziging 3:
2.2 Actieve maligniteiten (d.w.z. waarvoor in de afgelopen 24 maanden een verandering in behandeling is vereist). De enige toegestane uitzonderingen zijn:, • urotheelkanker., • binnen de afgelopen 24 maanden behandelde huidkanker die als volledig genezen wordt beschouwd., • gelokaliseerde prostaatkanker met een Gleason-score van 6 (behandeling in de afgelopen 24 maanden of onbehandeld en onder toezicht)., • gelokaliseerde prostaatkanker met een Gleason-score van 3+4 die meer dan 6 maanden geleden is behandeld voorafgaand aan de volledige onderzoeksscreening en die wordt gezien als een

type kanker met een zeer laag risico van terugkeer., 3. Symptomatische metastasen in het centraal zenuwstelsel., 4. Eerder ontvangen behandeling met FGFR-remmer., 5. Bekende allergieën, overgevoeligheid voor of niet verdragen van erdafitinib of de hulpstoffen daarvan., 6. Criterium aangepast volgens wijziging 2:

6.1 Criterium gewijzigd volgens wijziging 3:

6.2 Huidige centrale sereuze retinopathie (CSR) of loslating van retinaal pigmentepitheel van elke willekeurige graad., 7. Geschiedenis van ongecontroleerde cardiovasculaire aandoening, waaronder:, a. instabiele angina, myocardinfarct, ventrikelfibrilleren, Torsades de Pointes, hartstilstand of onbekend congestief hartfalen klasse III-V (bijlage 3) in de voorafgaande 3 maanden; cerebrovasculair accident of transiënte ischemische aanval (TIA) in de voorafgaande 3 maanden., b. QTc-prolongatie zoals bevestigd door een beoordeling in drievoud bij screening (Fridericia; QTc >480 milliseconden),., c. Pulmonaire embolie of ander veneuze trombotische embolie (VTE) binnen de voorafgaande 2 maanden., 8. Bekende actieve AIDS (humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-infectie), tenzij de proefpersoon een stabiel anti-retroviraal therapieschema heeft gevolgd gedurende 6 maanden of langer, geen opportunistische infecties heeft gehad in de afgelopen 6 maanden en een CD4-telling heeft van >350, 9. Criterium aangepast volgens wijziging 3: 9.1 Bekende actieve hepatitis B- of C-infectie (tenzij polymerasekettingreactie (PCR)-negatief [volgens lokaal laboratoriumbereik] op alle beschikbare tests in de afgelopen 6 maanden), 10. Criterium aangepast volgens wijziging 3:

10.1 Niet hersteld van reversibele toxiciteit van eerdere antikankertherapie (met uitzondering van toxiciteiten die niet klinisch significant zijn zoals haaruitval, huidverkleuring, neuropathie, gehoorverlies), 11. Verstoorde wondgenezing gedefinieerd als huid-/doorligwonden, chronische beenzweren, bekende maagzweren of niet-genezen incisies., 12. Zware operatie binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie., 13. Criterium aangepast volgens wijziging 2: 13.1 Criterium gewijzigd volgens wijziging 3:

13.2 Elke conditie waarvoor, naar mening van de arts-onderzoeker, deelname niet in het beste belang van de proefpersoon zou zijn (bijv. aantasting van het welbevinden) of die de in het protocol gespecificeerde beoordelingen zou kunnen belemmeren, beperken of in de war sturen. Voorbeelden zijn ononderbroken actieve infectie waarvoor systemische behandeling is vereist en ongecontroleerde en ononderbroken medische aandoeningen., 4.2.2.

Exclusiecriteria voor alle proefpersonen uit groep 1, Naast de hierboven vermelde exclusiecriteria, wordt iedere potentiële proefpersoon die voldoet aan de volgende criteria, uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:, 14.

Criterium aangepast volgens wijziging 2:

14.1 Criterium gewijzigd volgens wijziging 3:

14.2 Heeft, afhankelijk van het schema van chemotherapie dat op de deelnemende locatie moet worden gevolgd, een geschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreactie (bv. gegeneraliseerd(e) uitslag/erytheem, hypotensie, bronchospasme, angio-oedeem of anafylaxis) op docetaxel of op andere geneesmiddelen die zijn samengesteld met polysorbaat en paclitaxel. Voor locaties die docetaxel gebruiken, zijn proefpersonen met bewijs van

interstitiële longziekte of actieve niet-besmettelijke pneumonitis uitgesloten., 4.2.3. Exclusiecriteria voor alle proefpersonen uit groep 2, Naast de hierboven vermelde exclusiecriteria, wordt iedere potentiële proefpersoon uit groep 2 die voldoet aan een van de volgende criteria, uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:, 15. Actieve auto-immuunziekte in de afgelopen 3 maanden waarvoor systemische behandeling is vereist of een gedocumenteerde geschiedenis van ernstige klinische auto-immuunziekte of een syndroom waarvoor systemische of immunosuppressieve middelen nodig zijn. Proefpersonen met vitiligo, diabetes type I of verdwenen jeugdastma/-atopie zouden een uitzondering zijn op deze regel. Proefpersonen voor wie periodiek gebruik van bronchodilatoren, geïnhaleerde steroïden of lokale steroïde-injecties is vereist, zijn niet uitgesloten van het onderzoek. Proefpersonen met stabiele hypothyroïdie op hormoonvervanging of syndroom van Sjögren zullen niet worden uitgesloten van het onderzoek., 16. Diagnose van immunodeficiëntie of proefpersoon krijgt systemische steroïdebehandeling of enige andere vorm van immunosuppressieve behandeling binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van onderzoeksbehandeling. Het gebruik van fysiologische doses van corticosteroïden kunnen worden goedgekeurd na overleg met de opdrachtgever., 17. Bewijs van interstitiële longziekte of actieve niet-besmettelijke pneumonitis., 18. Actieve infectie waarvoor systemische behandeling is vereist., 19. Proefpersoon heeft een levend virusvaccin ontvangen binnen 30 dagen na de eerste dosis., 20. Bekende allergieën, overgevoeligheid voor of niet verdragen van pembrolizumab of de hulpstoffen daarvan., OPMERKING: Onderzoekers dienen er zich van te verzekeren dat bij de screening is voldaan aan alle criteria voor opname in het onderzoek. Als de klinische status van een proefpersoon (inclusief eventuele beschikbare laboratoriumresultaten of de ontvangst van extra medische dossiers) na de screening maar voordat de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel wordt gegeven zodanig verandert dat hij of zij niet langer voldoet aan alle geschiktheidscriteria, moet de proefpersoon van deelname aan het onderzoek worden uitgesloten. In paragraaf 9.1.2 worden opties voor hertesten beschreven. In paragraaf 17.4 wordt de vereiste ondersteunende documentatie beschreven om aan de inschrijvingscriteria te voldoen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-11-2019
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Erdafitinib
Generieke naam:	Erdafitinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Javlor®
Generieke naam:	Vinflunine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda®
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxotere®
Generieke naam:	Docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 22-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2017-002932-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCTnumber:NCT03390504andEudraCTNUMBER:2017-002932-18
CCMO	NL64531.091.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 21-07-2023
Totaal aantal deelnemers: 5