

Fase I studie met cisplatin, gemcitabine (+ paclitaxel) en lapatinib als eerste lijns behandeling van vergevorderd/gemetastaseerde urotheliaal kanker

Gepubliceerd: 22-08-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Primaire doel is de dosis bepalen van Lapatinib in combinatie met Gemcitabine, Cisplatinum en mogelijk Paclitaxel. Om dit te bereiken, zal eerst de MTD (Maximum Tolerated Dose) bepaald worden, gebaseerd op de acute DLT (Dose Limiting Toxicity)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON31194

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EORTC protocol 30061

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

urotheliaal kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: EORTC en Glaxo Smith Kline verzorgt de lapatinib., GlaxoSmithKline

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase I, Lapatinib, urotheliaal kanker, vergevorderd gemetastaseerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De maximum tolerated dose (MTD) van Lapatinib in combinatie met cisplatin/gemcitabine en cisplatin/gemcitabine/paclitaxel gebaseerd op vastgestelde acute dose limiting toxicity (DLT) in cycle 1.

Secundaire uitkomstmaten

- Farmacokinetisch profiel van Lapatinib in combinatie met cisplatin/gemcitabine en cisplatin/gemcitabine/paclitaxel.
- Anti-tumor activiteit volgens RECIST, bij patienten met meetbare ziekte.
- Bepaling van intra-tumorexpressie niveaus van relevante markers in tumorweefsel: drie Erb/EGFR family members (HER1, HER2, HER3, HER4), AKT (58kDa serine/threonine protein kinase), TUNEL, p53, MAPK en Insulin-like growth factor-1 (IGF-1R) en mogelijk andere signalling pathways zoals VEGF samen met biomarkers die downstream van deze receptoren bevinden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Urotheliaal kanker is de 5de meest voorkomende kwaadaardige tumorsoort in Europa. Transitional cell carcinoma (TCC) omvat 90-95% van de urotheliale tumoren in Europa. De meeste van deze tumoren zijn oppervlakkig en alhoewel vaak voorkomend, hebben ze een goede prognose. Bij patiënten met spier-invasieve TCC, wordt maar 30-60% genezen met de juiste lokale behandeling. Andere patiënten ontwikkelen een lokaal recidief of metastasen op afstand.

Ondanks de vooruitgang in lokale en systemische therapie, blijft gemetastaseerd TCC grotendeels ongeneesbaar. De overall response rate na combinatie chemotherapie met moderne middelen is rond de 60-70%, maar median survival blijft minder dan 2 jaar met een 5-jaar survival van ongeveer 10% (Ref. 1). De EORTC heeft recent een trial afgerond met gemcitabine en cisplatin +/- paclitaxel waarbij aangetoond is dat deze combinatie veilig kan worden toegediend in cooperatief groepsverband. Het is nog niet bekend of deze combinatie resulteert in een verbeterde survival.

Inzichten in de biologie van kwaadaardige veranderingen en groei geven nieuwe targets voor therapie, die mogelijk behandelingsresultaten kunnen verbeteren (Ref. 2). Bij blaaskanker is er in 70% van de gevallen HER1 overexpressie. Gecombineerde expressie van HER1 and HER2 wordt bij 34% van de tumoren gevonden en 90% van de patiënten hebben minimaal overexpressie van een van deze receptoren. Beide HER1/HER2 receptor remming is dus een interessante therapeutische strategie voor epitheliale tumoren waaronder blaaskanker, aangezien ligand-geïnduceerde HER2/HER1 heterodimerisatie potentiële proliferatieve en survival signalen stimuleert.

Lapatinib is een klein molecuul, die tyrosine kinase activiteit remt van beide HER1 en HER2. Lapatinib, zou mogelijk beide HER1 and HER2 tyrosine kinases remmen, wat zou leiden tot groei-stop en/of apoptose in HER1 en HER2-afhankelijke tumor cellijnen. Lapatinib reduceert aanmerkelijk tyrosine phosphorylering van HER1 en HER2, en remt activatie van Erk1/2 en AKT, respectievelijk downstream effectors van proliferatie en celoverleving. Remming van geactiveerde AKT in HER1 of HER2-afhankelijke tumoren door Lapatinib zou kunnen leiden tot tumor regressie en zou anti tumor activiteit versterken van chemotherapeutische middelen, aangezien constitutieve activatie van AKT is gelinkt aan chemo-resistentie.

Bij de ASCO in 2006 zijn enkele klinische onderzoeken gepresenteerd met Lapatinib. Bij patiënten met vergevorderd niercelcarcinoom met EGFR overexpressie, waarbij eerdere behandeling faalde, werd een verlenging van de overall survival gezien bij Lapatinib behandelde patiënten vergeleken met hormoontherapie (Ref. 7). Geen respons werd gezien bij galwegkanker, maar 2 van de 17 patiënten met hepatocellulair carcinoom bereikte PR (Ref. 8). Weinig

activiteit werd gezien bij hoofd/hals kanker.

Nieuwe, biologisch-gerelateerde kanker therapieën met klinische aangetoonde anti-tumor activiteit, en met ziekte gerelateerde symptoombestrijding bij blaaskanker, zijn hard nodig. Veel kankerpatienten hebben tumoren die HER1 en HER2 expressie hebben. Een dubbeleremmer van de HER receptor familie, zoals Lapatinib zal dan ook effectiever zijn dan een medicijn dat een van de 2 receptoren specifiek remt. Deze studie wordt uitgevoerd om het farmacokinetisch profiel en de toxiciteit van Lapatinib vast te stellen in combinatie met cisplatin/gemcitabine en cisplatin/gemcitabine/paclitaxel en om de anti-tumor activiteit te onderzoeken van de combinaties.

Doel van het onderzoek

Primaire doel is de dosis bepalen van Lapatinib in combinatie met Gemcitabine, Cisplatinum en mogelijk Paclitaxel. Om dit te bereiken, zal eerst de MTD (Maximum Tolerated Dose) bepaald worden, gebaseerd op de acute DLT (Dose Limiting Toxicity) gedurende cyclus 1.

Secundair zijn de doelen:

- Bepalen van de relatie tussen medicijnblootstelling en bijwerkingen,
- bepalen van anti-tumor activiteit en
- onderzoeken van intra-tumor expressie niveau's van relevante biomarkers bij patienten.

Onderzoeksopzet

Fase I, multinationale, open-label, dose-escalation studie met Lapatinib in combinatie met Gemcitabine en Cisplatin (en uiteindelijk met Paclitaxel) bij patienten met vergevorderd of gemetastaseerd urotheliaal kanker.

Deze studie zal in 5 centra plaatsvinden en is georganiseerd door de Genito-Urinary Tract Cancer Group van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Patienten worden geregistreerd bij het EORTC Data Center voor start van de behandeling en nadat uitgezocht is of de patient geschikt is bevonden voor deze studie.

Gesikte patienten zullen een gecombineerde behandeling ontvangen zoals beschreven in hoofdstuk 5, pagina's 22-24.

De dosis Gemcitabine en Cisplatin staan vast en de dosis Lapatinib zal steeds worden verhoogd.

Design: 3+3 schema met 3 patienten per dosis niveau en tot 6 patienten in geval van DLT.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen 2 combinaties worden onderzocht in deze studie: 1. Gemcitabine/Cisplatin/Lapatinib (q4wks) Gemcitabine: 1000 mg/m² dag 1, 8, 15 Cisplatin: 70 mg/m² dag 2 Lapatinib: d1-28, 750 mg/d to 1500 mg/d (dosis escalatie) 2. Gemcitabine/Cisplatin/Lapatinib/Paclitaxel (q3wks) Gemcitabine: 1000 mg/m² dag 1, 8 Cisplatin: 70 mg/m² dag 1 Lapatinib: d1-21, dosis onder aanbevolen dosis in combinatie met Gem-Cis Paclitaxel: 80 mg/m² dag 1, 8

Inschatting van belasting en risico

Extra belasting is het lichamelijk onderzoek, ECG, ejectiefractie (page 33/101), venapunctie en de mogelijke bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounierlaan 83/11
1200 Brussel
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E. Mounierlaan 83/11
1200 Brussel
BE

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)

- Histologisch bewezen TCC van de uritheliaal tractus bij patienten met overexpressie van HER1 en/ of HER2 (IHC 2/3+ FISH/CISH+)
- Gemetastaseerd of lokaal vergevorderde ziekte met op zijn minst een target niet gelegen in eerder bestraalde velden.
- Weefsel van primair of gemetastaseerde site moet beschikbaar zijn voor biomarker status bepaling.
- Meetbare ziekte volgens RECIST.
- Normale beenmerg-, nier-, lever-en hartfuncties.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geen eerdere chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte.
- Geen radiotherapie binnen de laatste 4 weken voor inclusie.
- Medicijnen die versterkend of remmend werken op CYP3A4 zijn verboden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-10-2007

Aantal proefpersonen: 12

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: lapatinib
Generieke naam: lapatinib ditosylaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2011
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	EUCTR2006-002976-16-NL
CCMO	NL18586.091.07