

Fase I dosisescalatiestudie met combinatiebehandeling van sorafenib en interleukine-2 (IL-2) voor patienten met heldercellig niercelcarcinoom

Gepubliceerd: 02-10-2006 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Het primaire doel van de studie: Het vaststellen van de maximaal tolereerbare dosis subcutaan interleukine-2 dat aan patienten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom, die met standaard dosis sorafenib worden behandeld, kan worden...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30060

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I studie met sorafenib en IL-2

Aandoening

- Metastasen
- Ureteraandoeningen

Synoniemen aandoening

nierkanker; niercelcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: NKI-AVL

Overige ondersteuning: Bayer, bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase I, IL-2, niercelcarcinoom, sorafenib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt: bepalen van het maximaal tolereerbare dosisschema voor IL-2 in combinatie met vaste dosis sorafenib. Indien de MTD niet wordt bereikt zal gekozen worden voor het hoogste dosisniveau IL-2.

Dosis limiterende toxiciteit is gedefinieerd als graad 4 neutropenie of thrombopenie of graad 3 of meer niet-hematologische toxiciteit, uitgezonderd koorts, koude rillingen, misselijkheid/braken (tenzij langer dan 7 dagen), diarree (tenzij langer dan 7 dagen), hypertensie, nierfunctiestoornissen (tenzij groter dan serum kreatinine 2x ULN) of vermoeidheid (tenzij graad 4).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten van deze studie:

farmacokinetiek veranderingen van sorafenib die ontstaan ten opzichte van de run-in periode met alleen sorafenib, die ontstaan tijdens het gelijktijdig gebruik van IL-2.

Evalueren van het effect van de behandeling gebeurt middels radiologie volgens RECIST. Het vaststellen van de tijd tot progressie tijdens de behandeling met sorafenib + IL-2.

Het onderzoeken van immunologische effecten in het bloedmonsters van patienten

voor (alleen sorafenib) en tijdens behandeling met sorafenib + IL-2.

Effecten op aantallen NK-cellen, CD3+ T-lymfocyten en subsets (CD8+, CD4+, regulatoire T-lymfocyten).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks wordt in NL bij 1500 patiënten de diagnose niercelcarcinoom gesteld, waarvan het merendeel het heldercellige subtype heeft. Bij $\pm 1/3$ is de ziekte bij diagnose al gemetastaseerd en bij nog eens $1/3$ gebeurt dat in de jaren na verwijdering van de aangedane nier. Voor deze patiënten bestaat de behandeling uit systemische therapie.

Tot recent was immunotherapie bestaande uit cytokinen interferon- α of interleukine-2 voor deze patiënten de enige behandelingsoptie. Alleen patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom hadden soms baat bij deze therapie i.t.t. patiënten met papillaire of chromofobe niertumoren. Derhalve waren IFN- α en IL-2 de enige standaardbehandelingen voor patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. Slechts weinigen hadden hieronder een duurzame complete respons.

Recent zijn er een aantal nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld die aangrijpen op het tyrosine kinase domein van de groeifactor receptor VEGF-R, waardoor signalen naar de kern worden geremd. Een van deze geneesmiddelen is sorafenib dat recent werd getest bij patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. In een gerandomiseerd, placebo gecontroleerd onderzoek bij patiënten met cytokine-refractaire ziekte leidde behandeling met sorafenib tot een significante verbetering van zowel de progressievrije als de totale overleving met slechts milde toxiciteit.

Op mechanistische gronden lijkt het combineren van sorafenib en interleukine-2 een goede keuze en is er kans op synergistische werking bij patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. Omdat deze combinatie nooit eerder is getest in patiënten is deze fase I studie nodig om eventuele onverwachte toxiciteit in kaart te brengen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie:

Het vaststellen van de maximaal tolereerbare dosis subcutaan interleukine-2 dat aan patiënten met een gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom, die met standaard dosis sorafenib worden behandeld, kan worden toegediend.

Secundaire doelen van deze studie:

Onderzoek naar effecten van IL-2 op de farmacokinetiek van sorafenib.
Het evalueren van de respons van deze behandeling op de ziekte volgens RECIST en het vaststellen van de tijd-tot-progressie.
Het onderzoeken van immunologische effecten van deze behandeling.

Onderzoeksopzet

Het betreft hier een fase I onderzoek met dosisesescalatie van subcutaan IL-2

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na een run-in periode van 4 weken waarbij patiënten worden behandeld met sorafenib in een vaste dosering van 2 x dd 400 mg, zal in een dosisesescalatie IL-2 worden toegevoegd. Per dosiscohort zullen 3-6 patiënten worden geïncludeerd. De IL-2 behandeling is gebaseerd op het Sleijfer-schema en bestaat voor het laagste dosis cohort uit week1: 5 dagen: 9MU IL-2, week 2-6: dag 1-2: 4,5 MU IL-2, dag 3-5: 9 MU IL-2. Indien geen DLT wordt waargenomen zal het volgende en hoogste dosis cohort bestaan uit: week 1: 5 dagen: 18 MU IL-2, week 2-6: dag 1-2: 9 MU IL-2, dag 3-5: 18 MU IL-2. Indien in het eerste dosiscohort DLT wordt waargenomen, zal het volgende dosiscohort bestaan uit: week 1: 5 dagen 4,5 MU IL-2, week 2-6: dag 1-2: 2,25 MU IL-2, dag 3-5: 4,5 MU IL-2. Het dosisniveau van de MTD (of het hoogste dosisniveau indien de MTD niet wordt bereikt) zal worden uitgebreid met nog eens 10-12 patiënten

Inschatting van belasting en risico

Voor patiënten met een gemetastaseerd niercelcarcinoom bestaat er geen curatieve behandeling behoudens hoge dosis bolus IL-2 bij 7-8% van de patiënten die hiermee worden behandeld. Ook de nieuwe orale drugs met anti-angiogenetische werking, die specifiek zijn voor een aantal receptor tyrosine kinase eiwitten, zoals VEGF-R en PDGF-R, leiden niet tot een verhoogde kans op curatie. Derhalve is er onderzoek nodig naar meer effectieve behandelingen en de combinatie van sorafenib en IL-2 is een voorbeeld van een potentieel effectievere therapie dan de middelen afzonderlijk. Omdat deze combinatie nooit eerder in patiënten is getest, maar beide middelen wel voor deze aandoening zijn geregistreerd is een fase I studie om de toxiciteit van de behandeling te bepalen. De kans op ernstige toxiciteit is niet goed voorspelbaar, vandaar dat een dosisesescalatie onderzoek wordt voorgesteld. De hiermee gepaard gaan de onderzoeken (anamnese, lichamelijk onderzoek, bloed en radiologisch onderzoek) en de extra bloedafnames voor nader onderzoek zijn voor de patiënten geen zware belasting.

Contactpersonen

Publiek

NKI-AVL

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

NKI-AVL

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
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)

Cytologisch of histologisch bewezen heldercellig niercelcarcinoom, progressief onder 1e lijns therapie met IFN-a of IL-2, of niet geschikt voor behandeling met IFN-a of IL-2 obv Motzer criteria.

Evalueerbare ziekte

Performance status 0-1

Adequate beenmerg en orgaanfunctie

Levensverwachting van tenminste 3 maanden

Leeftijd van 18 jaar of ouder

Accepteert gebruik van adequate anticonceptie

Getekend informed consent formulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Niet ingestelde of slecht ingestelde hypertensie (systolische bloeddruk ≥ 150 mmHg, diastolische bloeddruk ≥ 90 mmHg). Behandeling of aanpassing van antihypertensiva is toegestaan voor start behandeling in studie, mits bij 3 opeenvolgende bloeddrukmetingen (met tenminste 24u tussen de metingen) deze $\geq 150/90$ bedraagt

Gelijktijdige behandeling met niet toegestane medicatie

Malabsorptie

Andere maligniteit behalve basaalcelcarcinoom of carcinoma-in-situ van borst of cervix

Eerdere behandeling met VEGF of VEGF-R remmer

Cytotoxische, hormonale of experimentele behandeling met immunotherapie binnen 4 weken voor start studie

Grote chirurgische ingreep in de laatste 4 weken

Persisterende graad 2 of meer toxiciteit van de vorige behandeling (behalve alopecia) (NCI-CTC versie 3.0)

Recent doorgemaakte infectie waarvoor ziekenhuisopname of antibiotische behandeling in de laatste 2 weken

Systemische behandeling met corticosteroiden in 2 weken voor aanvang behandeling in studie

Myocardinfarct of CVA in de laatste 6 maanden

Hartfalen waarvoor behandeling nodig is

Hersenmetastasen

Bekende HIV infectie

Bekende chronische of acute viral hepatitis

Zwangerschap of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 20-11-2006

Aantal proefpersonen: 30
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Nexavar
Generieke naam: sorafenib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Proleukin
Generieke naam: interleukine-2
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-10-2006
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-11-2006
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2006-004010-40-NL
CCMO	NL13627.031.06