

# Gecombineerde behandeling met AT-101, cisplatin en radiotherapie bij patienten met vergevorderd hoofd Hals carcinoom: een fase I/II studie

Gepubliceerd: 07-01-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doelstelling: het bepalen van de haalbaarheid, toxiciteitspatroon en de maximaal tolereerbare dosis (MTD) van oraal toegediend AT-101 in combinatie met cisplatin-bevattende chemoradiotherapie bij het vergevorderde plaveiselcelcarcinoom...

|                             |                                                                        |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                        |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                                               |
| <b>Type aandoening</b>      | Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif. |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Observationeel onderzoek, met invasieve metingen                       |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON33661

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

AT-101, cisplatin en radiotherapie bij hoofdhalstumoren

### Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

### Synoniemen aandoening

hoofd-hals plaveiselcelcarcinoom; hoofd-hals kanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

**Overige ondersteuning:** KWF Kankerbestrijding

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Apoptose, Bcl-2, Chemoradiotherapie, Hoofdhals carcinoom

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- tolerabiliteit van de gecombineerde behandeling bestaande uit oraal AT-101 en gelijktijdige cisplatin-bevattende chemoradiotherapie, d.w.z. de definitie van een haalbare, veilig toe te dienen dosis AT-101, die de MTD benadert, in combinatie met standaard chemoradiotherapie.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- vaststellen van de dosis-limiterende toxiciteit (DLT)
- incidentie, intensiteit en reversibiliteit van "adverse events" van AT-101 in combinatie met cisplatin-radiotherapie
- bestuderen van translationele onderzoeksparameters (cisplatin-DNA adduct vorming in WBC, wangslijmviescellen en, indien mogelijk, in tumorweefsel; immunohistochemische analyse van apoptose-gerelateerde factoren in normaal en tumorweefsel; in vivo detectie van apoptose m.b.v. annexine V scintigrafie)
- farmacokinetiek van AT-101

Documentatie van antitumor effecten volgens RECIST

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

De standaard behandeling van patiënten met een lokaal vergevorderde, en daarom niet chirurgisch te verwijderen tumor van het hoofd-hals gebied, bestaat uit de gelijktijdige toediening van radiotherapie (bestraling) en chemotherapie (cisplatin). Hoewel deze gecombineerde behandeling in vele gevallen leidt tot genezing, zijn de bijwerkingen vaak fors en komt de ziekte in 30 tot 40% terug. Het is daarom van groot belang om effectievere behandelmethoden met aanvaardbare toxiciteit te ontwikkelen. Onze toegenomen kennis omtrent het ontstaan van kanker heeft vele nieuwe aangrijpingspunten voor therapie opgeleverd. Bcl-XL en Bcl-2 zijn eiwitten die een essentiële rol spelen bij de regulatie van apoptose, ofwel geprogrammeerde celdood. Bestraling en vrijwel alle cytostatica induceren apoptose, hetgeen in belangrijke mate bijdraagt aan de therapeutische effecten van deze behandelingen. Wanneer tumorcellen veel Bcl-XL en/of Bcl-2 bezitten, wordt het proces van apoptose geremd, en kunnen tumorcellen weerstand bieden aan bestraling en chemotherapie. Deze resistentie is ongunstig en in veel gevallen de oorzaak van tegenvallende behandelresultaten. In 50-90% van de tumoren uitgaande van het hoofd-halsgebied zijn de Bcl-XL en/of Bcl-2 niveau's verhoogd, en correleert dit met verminderde therapie-gevoeligheid en een slechtere prognose. Daarom is remming van deze anti-apoptotische eiwitten een aantrekkelijke strategie om deze resistentie te omzeilen en de behandelresultaten bij het hoofd-hals carcinoom te verbeteren. Recent is een interessante stof ontdekt die de apoptose-remmende werking van Bcl-XL en Bcl-2 zeer sterk tegengaat. Het betreft Gossypol (ook wel AT-101 genoemd), een natuurlijke verbinding afkomstig uit katoenzaad. AT-101 veroorzaakt apoptose in tumorcellen met hoge Bcl-XL/Bcl-2 niveau's, terwijl normale cellen met lage Bcl-XL/Bcl-2 niveau's relatief worden gespaard. Wij hebben, net als andere onderzoeksgroepen, in gekweekte tumorcellen (o.a. afkomstig van hoofd-hals tumoren) aangetoond dat AT-101 het celdodend effect van bestraling en cisplatin in hoge mate versterkt. Ook in verschillende dierexperimentele tumormodellen is de combinatie van AT-101 en bestraling of AT-101 en chemotherapie superieur aan de enkelvoudige behandeling. Bovendien is AT-101 met succes reeds bij gezonde vrijwilligers en patiënten onderzocht op verdraagbaarheid en toxiciteit. Op grond van bovengenoemd werkingsmechanisme en gunstige eigenschappen van AT-101, stellen wij in deze studie voor om bij patiënten met een inoperabel hoofd-hals carcinoom te onderzoeken of en in welke dosering AT-101 veilig kan worden toegevoegd aan de standaard behandeling bestaande uit een combinatie van bestraling en cisplatin. Deze fase I-II studie zal ons inzicht geven in de optimale dosering, schema en bijwerkingen van deze nieuwe combinatiebehandeling. De kennis die via dit project wordt verkregen, zal een belangrijke bijdrage leveren aan toekomstige behandelstrategieën van hoofd-hals tumoren, en meer inzicht geven in de selectieprocedure van patiënten die

hiervoor in aanmerking komen.

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doelstelling: het bepalen van de haalbaarheid, toxiciteitspatroon en de maximaal tolereerbare dosis (MTD) van oraal toegediend AT-101 in combinatie met cisplatin-bevattende chemoradiotherapie bij het vergevorderde plaveiselcelcarcinoom uitgaande van het hoofd-halsgebied.

Secundaire doelstellingen: inzicht verwerven in het werkingsmechanisme van deze nieuwe combinatiebehandeling, verzamelen van farmacokinetiek gegevens van AT-101, en documentatie van het therapeutische effect van deze nieuwe combinatiebehandeling.

## **Onderzoeksopzet**

Monocenter éénarmige fase I-II dosisescalatie studie met een sequentieel groepsontwerp van 2 parallele AT-101 toedieningsschema\*s.

Behandelschema:

De behandeling bestaat uit een vast onderdeel van gelijktijdige cisplatin-bevattende chemoradiotherapie (70 Gy in 35 fracties gedurende 7 weken + 3-wekelijkse i.v. cisplatin-toediening van 100 mg/m<sup>2</sup> op dag 1, 22 en 43) en een dosis-escalatie onderdeel van AT-101. AT-101 zal per os in 2 verschillende schema\*s worden toegediend die parallel aan elkaar verlopen:

1. Dagelijks schema: AT-101 toediening (oraal) start 1 week voor aanvang van de chemoradiotherapie (oplaaddosis). Vervolgens wordt AT-101 4 uur voor de bestraling ingenomen, gedurende 2 weken, in een 3-wekelijks schema (alleen op bestralingsdagen). De 3-wekelijkse kuur start op de dagen van cisplatin-toediening (dag 1, 22 en 43).

2. Pulse schema: AT-101 wordt gegeven gedurende 3 dagen, in een 3-wekelijks schema, zonder oplaadperiode (alleen op bestralingsdagen; 4 uur voor bestraling). De 3-wekelijkse kuur start op de dagen van cisplatin-toediening (dag 1, 22 en 43).

Dosisescalatie-schema:

Er is geen interval noodzakelijk tussen dosisniveau 0 en de volgende niveaus. Er worden tenminste 3 patiënten per dosisniveau geïnccludeerd. De beslissing tot escalatie wordt niet eerder genomen dan 4 weken na afronding van het vorige niveau. Patiënten worden separaat geïnccludeerd in 2 parallel lopende schema\*s, d.w.z. wanneer het benodigde aantal patiënten in een dosisniveau is behaald, zal de volgende patiënt worden geïnccludeerd in het parallelle schema.

## **Inschatting van belasting en risico**

De belasting bestaat uit:

- extra aandacht tijdens de standaard controlemomenten voor toxiciteit d.m.v. anamnestiche vragen
- extra bloedafname t.b.v. kinetiek: In totaal 14 venapuncties a 1 uur verdeeld over 2 verschillende dagen met 1 week tussenpoze.
- In totaal 2 huidbiopten met 1 week tussenpoze

Er is sterke behoefte aan verbetering van de standaardbehandeling van het vergevorderde hoofd-hals carcinoom gezien het relatief grote aantal locoregionale recidieven en daarmee samenhangende slechte prognose. Op grond van recente inzichten in resistentiemechanismen van deze tumoren en het beschikbaar komen van nieuwe, specifiek werkende middelen, is het van belang nieuwe combinatiebehandelingen te onderzoeken. Het toxiciteitsprofiel van de studiemedicatie is bekend, aanvaardbaar en overlapt vrijwel niet met dat van de standaardtherapie. De extra belasting voor de patient is gering en daarom verdedigbaar.

## Contactpersonen

### Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121  
1066 CX Amsterdam  
NL

### Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

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)

- Histologisch aangetoond plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied
- Tumor locatie: mondholte, orofarynx of hypofarynx
- Inoperabel stadium III/IV, M0
- Meetbare laesie
- Leeftijd > 18 jaar
- WHO 0-2
- Geen eerdere bestraling in het hoofd-halsgebied
- Geen eerdere cisplatin-bevattende chemotherapie
- Adequate laboratoriumwaarden:
  - WBC > 4 x 10E9/l
  - Thrombocyten > 100 x 10E9/l
  - Berekende of 24 uurs kreatinine klaring > 50 ml/min
  - ASAT/ALAT < 2.5 x bovengrens normaalwaarden
  - Bilirubine < 1.5 x bovengrens normaalwaarde
- Bereidheid tot het gebruik van effectieve contraceptie tijdens en tot tenminste 30 dagen na beëindiging van de behandeling
- Bereid en in staat tot het ondergaan van bloedafname t.b.v. farmacokinetiek
- Schriftelijke toestemmingsverklaring (informed consent)
- Deelname aan het translationele deel van de studie
- Bereid en in staat tot het ondergaan van afname van bloed, wangslijmvliesuitstrijk en tumorbiops (verplicht)
- Bereid en in staat tot het ondergaan van een huidbiops en nucleair-geneeskundige scan (vrijwillig)

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Borstvoeding of zwangerschap
- Onbehandelbare ritmestoornissen
- Ernstige gastro-intestinale aandoeningen (malabsorptie syndroom, colitis ulcerosa, chronische colitis, darmobstructie), status na maag- of darmresectie
- Ernstige hartaandoeningen (klasse III of IV volgens NYHA Functional Classification)
- Bekende actieve symptomatische schimmel-, bacteriële of virale infectie, inclusief HIV
- Iedere omstandigheid (sociaal, geografisch e.d.) die deelname aan de studie of follow-up

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-01-2009

Aantal proefpersonen: 50

Type: Verwachte startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: AT-101 (R-(-)-gossypol acetaat)

Generieke naam: R-(-)-1,1', 6,6',7,7'-hexahydroxy-3,3'-dimethyl-5,5'bis(1-methylethyl)[2,2'-binaftaleen]-8,8'-dicarb

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: cisplatine

Generieke naam: cisplatine

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2010

Soort: Amendement

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  | EUCTR2007-006120-36-NL |
| CCMO     | NL24263.031.08         |