

Fase I klinisch onderzoek naar de gecombineerde behandeling van sarcomen in armen of benen of in de hoofd-hals gebied met radiotherapie en dosisescalatie van Pazopanib.

Gepubliceerd: 11-11-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het bestuderen van de veiligheid en toepasbaarheid van het toevoegen van 6 weken oraal toegediend Pazopanib aan 25 x 2Gy in 5 weken preoperatieve radiotherapie weke delen tumoren in extremiteiten of in het hoofd-hals gebied, en het identificeren van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39288

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PASART-1

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselneoplasmata

Synoniemen aandoening

sarcoom, weke delen tumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline, GSK

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Pazopanib, radiotherapie, sarcoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bestuderen van de veiligheid en mogelijkheid van het toevoegen van 6 weken oraal toegediend Pazopanib aan 25 x 2Gy in 5 weken preoperatieve radiotherapie bij patiënten met een weke delen sarcoom in extremiteiten of in het hoofd-hals gebied.

Secundaire uitkomstmaten

.De secundaire doelstelling is om de haalbaarheid te onderzoeken om perfusie gewogen MRI met betrekking tot de tumor respons op RT en neoangio genesis remmer door pazopanib.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Weke delen tumoren zijn betrekkelijk zeldzaam en vormen slechts 1% van alle kwaadaardige ziektes. De meeste weke delen tumoren komen voor in de extremiteiten en dienen behandeld te worden door een combinatie van opereren en bestralen. Indien voor preoperatieve radiotherapie wordt gekozen, kan de dosis beperkt worden tot 50 Gy (in plaats van 60-66 Gy) en kan het bestraalde volume beperkt worden tot de tumor. De kans op late, blijvende functiebeperkingen van de extremiteiten is na preoperatieve bestralingen waarschijnlijk kleiner. Van het myxoid liposarcoom is bekend dat na 50 Gy preoperatieve radiotherapie een volledige necrose kan optreden. Wellicht is de inductie van deze necrose het gevolg van een afsluiten van de tumor vascularisatie.

Doel van het onderzoek

Het bestuderen van de veiligheid en toepasbaarheid van het toevoegen van 6 weken oraal toegediend Pazopanib aan 25 x 2Gy in 5 weken preoperatieve radiotherapie weke delen tumoren in extremiteiten of in het hoofd-hals gebied, en het identificeren van de dosisbeperkende bijwerkingen en een aanbevolen dosering voor fase 2 studies.

Het exploreren van de mogelijkheid data te vergaren betreffende translationeel onderzoek op het gebied van tumor respons en normale weefsel schade. Dit doel moet beschouwd worden als een opstap naar toekomstige studies bij grotere patiënten aantallen.

Onderzoeksopzet

Deze fase 1 studie zal uitgevoerd worden in 3 sarcomencentra; Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis - het Nederlands Kanker Instituut, het Erasmus Universitair Medisch Centrum en het Leids Universitair Medisch Centrum. De startydosis Pazopanib bedraagt 400mg per dag aangezien voorafgaande fase I en II studies aangetoond hebben dat 800mg per dag goed verdraagbaar is. Naast het potentierende synergistische effect dan wel additieve antitumor effect, zouden ook de bijwerkingen door de combinatie therapie versteekt kunnen worden. Derhalve is 50% van de dosering gegeven in fase I, II en III monotherapie studies een conservatieve startdosis.

Het protocol zal een 3 + 3 opzet volgen (zie Figuur 1 and Tabel 1 in het Protocol)

Per cohort zullen 3 patiënten behandeld worden conform het protocol (sectie 4.1.1). Het tijdinterval tussen de start van behandeling van de eerste patiënt van een cohort en de derde patiënt van dat cohort moet minimal gelijk zijn aan of groter zijn dan 3 weken teneinde te vermijden, dat 3 patiënten van hetzelfde cohort simultaan zouden starten. De dosis kan geëscaleerd worden als de derde patiënt van het laatste cohort geen enkele DLT binnen 3 weken na het einde van de behandeling vertoonde. Indien 1 patiënt een DLT vertoont dan zullen additioneel 3 patiënten dezelfde dosislevel toegediend krijgen (nogmaals; het tijdinterval tussen start van behandeling van de eerste patiënt van een cohort en de derde patiënt van dat cohort dient minimaal 3 weken te zijn ten einde te vermijden, dat 3 patiënten van hetzelfde cohort simultaan zouden starten). Indien slechts 1 van de 6 patiënten een DLT ondervindt, kan de dosis worden geëscaleerd naar de volgende dosis level. Als 2 (of meer) van de 6 patiënten een DLT ondervinden, dan zal het voorgaande dosis level als de aanbevolen fase II dosis (RPTD) worden aangemerkt. (het onderhavige dosis level wordt beschouwd als de maximaal toedienbare dosis (MAD)).

Het protocol zal NIET een 3 + 3 opzet volgen, daar waar het de wondcomplicaties betreft. De redding hiervoor ligt in het gegeven van het basis risico op wondcomplicaties na chirurgie voorafgegaan door radiotherapie. O'Sullivan heeft

een fase III studie gerapporteerd waarin pre- versus postoperatieve radiotherapie bij extremiteitssarcoom werd gerandomiseerd. Een 35% incidentie (31/88 patiënten) op wondcomplicaties werd gezien {O'Sullivan, 2002} na 4 maanden follow up. Aangezien de beslissing op dosisescalatie genomen zal worden na 3 weken na operatie zal waarschijnlijk een kleiner percentage wond complicaties verwacht kunnen worden. Indien men aanneemt dat 25 % wond complicaties reëel is, dan is de kans dat 0, 1, 2 of 3 patiënten in een cohort wond complicaties zullen ervaren 42%, 42%, 14% en 2% respectievelijk (volgens een binominale distributie met $n=3$ and $P(\text{wond complicatie}) = 0.25$). Derhalve wordt de DLT voor wond complicaties na chirurgie gedefinieerd als meer dan 2 van de 3 (of meer dan 3 van de 6) patiënten een wond complicatie ervaren..

Onderzoeksproduct en/of interventie

25 x 2Gy preoperatieve radiotherapie gelijktijdig met en 1 week voorafgegaan door Pazopanib in opklimmende doseringen.

Inschatting van belasting en risico

- De bekende bijwerkingen van Pazopanib
- De herhaalde tumor biopsiën
- De herhaalde MRI scans
- De psychologische belasting gepaard gaande met deelname aan een klinische studie

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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. Histologisch bewezen nieuw gediagnosticeerde intermediair tot hooggradige weke delen tumoren in armen of benen of in het hoofd-hals gebied, waarbij de behandeling een combinatie van zowel chirurgie als radiotherapie dient te zijn (diep gelegen, meer dan 5 cm volgens RECIST criteria, graad II en III volgens de WHO definitie).
2. Leeftijd > 18 jaar.
3. Conditie status 0-1 (ECOG).
4. De afwezigheid van elke psychologische, familiale, sociologische of geografische voorwaarde, die deelname aan deze studie evenals de poliklinische controles zouden kunnen verhinderen. Deze voorwaarden dienen met de patiënt besproken te worden voor registratie in de studie.
5. Voordat de patiënt geregistreerd mag worden, dient hij of zij ondertekend toestemming te geven volgens ICH/GCP en nationale zowel als lokale richtlijnen.
6. Mogelijkheid van toegang tot veneus bloed voor farmacokinetiek afnames.
7. In staat zijn tabletten te slikken en binnen te houden
8. Levensverwachting langer dan 12 weken.
9. Adequate orgaanfuncties.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorafgaande maligniteiten, behalve patiënten die een eerdere maligniteit hebben gehad en al 5 jaar ziektevrij zijn of patiënten met in de voorgeschiedenis een volledig verwijderd niet melanomateuze huidtumor of een succesvol behandeld in situ carcinoom.

2. Patiënten met recidief sarcomen (zelfs zonder voorafgaande radiotherapie)
3. Ewing sarcomen en andere tumoren uit de PNET familie, rhabdomyosarcomen (zowel op de kinderleeftijd als bij volwassenen), osteosarcomen.
4. Klinisch significante gastrointestinale afwijkingen, welke interfereren met de orale dosering zoals :
 - a. actief maagzweerlijden;
 - b. bekende intraluminale metastasen en/of verdacht voor bloeding;
 - c. inflammatoir darmlijden, colitis ulcerosa of andere gastrointestinale afwijkingen met een verhoogd risico tot perforeren;
 - d. een voorgeschiedenis van abdominale fistels, gastrointestinale perforaties of intra-abdominale abcessen, binnen 28 dagen voorafgaande aan het onderzoek;
 - e. uitgebreide darm- of maagresecties.
5. Ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd als een systolische bloeddruk >140 of een diastolische bloeddruk >90, ongeacht het aantal anti-hypertensiva.
6. Instabiele of serieuze gelijktijdig aanwezige ziektes (zoals actieve infecties, waarvoor systemische behandeling nodig is).
7. Verlenging van gecorrigeerde QT intervallen (QTc) groter dan 480 millisecon.
8. Een voorgeschiedenis van 1 of meer van de volgende cardiovasculaire afwijkingen in de afgelopen 6 maanden:
 - a. coronair angioplastiek en/of stents;
 - b. myocardinfarct;
 - c. onstabiele angina;
 - d. symptomatische perifere vasculaire aandoeningen;
 - e. coronair bypass chirurgie;
 - f. klasse 2, 3 of 4 myocardi-falen, zoals gedefinieerd door de New York Heart Association (NYHA);
 - g. geschiedenis van cerebrovasculair accident, longembolie of onbehandelde diepveneuze trombose in de afgelopen 6 maanden.
9. Macroscopische hematurie.
10. Hemoptoe, die klinisch relevant was in de 4 weken voorafgaande aan de orale medicatie.
11. Actieve bloeding of bloedingsneiging.
12. Voorafgaande uitgebreide chirurgie of trauma, in de 28 dagen voorafgaande aan de studie, en/of de aanwezigheid van een niet genezende wond, botbreuk of zweer.
13. Chemotherapie of bestraling in de 2 weken voorafgaande aan de studie.
14. Biologische therapie of behandeling met een medicijn in onderzoek in de 28 dagen voorafgaande aan de studie of gedurende 5 halfwaardetijden van deze medicijnen, welke van beide ook maar langer is.
15. Verboden medicaties, zoals opgenomen in de lijst in het protocol, in de 14 dagen voorafgaande aan de studie dan wel 5 halfwaardetijden van deze medicijnen, welke dan ook langer is, voorafgaande aan het eerste bezoek.
16. Bekende vroege of late overgevoelighedsreacties of idiosyncrasie voor medicijnen chemisch gerelateerd aan Pazopanib.
17. Patiënten mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-04-2012

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Pazopanib

Generieke naam: Pazopanib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2009

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-06-2010

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2014
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	EUCTR2009-014901-15-NL
CCMO	NL29294.031.09