

De ACTION studie: een fase I/II onderzoek naar de verdraagzaamheid en effectiviteit van de medicijncombinatie nab-paclitaxel, capecitabine en oxaliplatin bij de eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd oesophagus-maagcarcinoom; de ACTION studie

Gepubliceerd: 23-09-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelfase 1: Beoordelen van de veiligheid en verdraagzaamheid van nab-paclitaxel toegevoegd aan oxaliplatin en capecitabine op hun huidige optimale doseringfase 2: Bepaling van de anti-tumor activiteit van nab-paclitaxel wanneer toegediend...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44538

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACTION studie

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

maagkanker, slokdarmkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Celgene Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: capecitabine, nab-paclitaxel, oxaliplatin, slokdarm/maagkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

fase 1: DLT (dosis-limiterende toxiciteit) en MTD (maximaal getolereerde dosis)
van nab-paclitaxel toegediend met vaste doses van capecitabine en oxaliplatin
bij patiënten met gevorderd slokdarm-maagkanker

fase 2: progressie vrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

fase 1: 1. Bijwerkingen, ernstige bijwerkingen volgens NCI CTC versie 4.0
2. Respons volgens RECIST 1.1
3. Progressievrije overleving en algehele overleving
4. Zelfgerapporteerde neurotoxiciteit volgens de EORTC QLQ

CIPN2019

fase 2: 1. Bijwerkingen, ernstige bijwerkingen volgens NCI CTC versie 4.0
2. Respons volgens RECIST 1.1
3. Totale overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond

Oesophagusmaagkanker is een belangrijke oorzaak van kanker gerelateerde mortaliteit met een gemiddelde 5 jaars overleving van 10%. de incidentie van oesophagus- en maagkanker neemt snel toe, met name als gevolg van een sterk toegenomen incidentie van adenocarcinomen. Bij presentatie zijn patiënten meestal reeds lokaal irresectabel of hebben ze gemetastaseerde ziekte.

Deze groep patiënten heeft een infauste prognose met een gemiddelde overleving van minder dan een jaar ondanks chemotherapie of gecombineerde chemo-radiotherapie.

Hoewel oesophagus en maagcarcinomen als 2 verschillende ziektes kunnen worden beschouwd, worden patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de oesophagus, overgang oesophagus-maag en maag meestal als dezelfde patientengroep beschouwd aangezien de ontregeling van oncogene routes en de standaardbehandeling veel overeenkomsten vertonen.

Fluoropyrimidines zijn de basis voor palliatieve chemotherapie bij lokaal gevorderd of gemetastaseerd maag-slokdarmkanker. Meestal worden ze gebruikt in combinatie met 1 of 2 andere middelen. Het betreft de orale analogen S-1 en capecitabine welke tenminste gelijkwaardig zijn aan het intraveneuze middel 5-FU.

In de westerse wereld zijn meerdere fluoropyrimidine bevattende combinaties van 3 middelen gebruikt, als 5-FU+doxorubicine+mitomycine (FAM), 5-FU+doxorubicine+methotrexaat (FAMTX), 5-FU+leucovorin+etoposide (ELF), 5-FU+epirubicine+cisplatin (ECF), 5-FU+mitomycine+cisplatin (MCF) en etoposide+doxorubicine+cisplatin (EAP). ECF bleek superieur te zijn aan FAMTX voor overleving en kwaliteit van leven, waarbij opgemerkt moet worden dat in deze studie de controle arm, FAMTX, het slechter deed in vergelijking met andere studies. deslaniette min wordt ECF momenteel beschouwd als standaardbehandeling voor gevorderd slokdarm-maagkanker in verschillende delen van de westerse wereld.

Momenteel zijn er enkele veelbelovende nieuwe medicijnen die activiteit hebben laten zien bij gevorderd slokdarm-maagkanker te weten doctaxel, irinotecan en oxaliplatin.

De REAL-2 studie, een fase 3 studie, heeft aangetoond dat de overleving van patiënten met gevorderd slokdarm-maagkanker niet slechter was wanneer oxaliplatin chemotherapiecombinaties gebruikt werden in vergelijking met

chemotherapiecombinaties met cisplatin. De combinatie epirubicine+oxaliplatin+capecitabine bleek zelfs beter dan epirubicine+cisplatin+5-FU voor overleving (mediaan 11.2 versus 9.9 maanden, HR 0.8 95% CI 0.65-0.97).

Een gerandomiseerde fase 3 studie die docetaxel+cisplatin+5-FU (DCF) vergeleek met 5-FU+cisplatin (FP) toonde een significante verbetering voor overleving van DCF tov CF (9.2 maanden versus 8.6 maanden). De toevoeging van doxetaxel leidde echter tot een duidelijke toegenomen toxiciteit met meer neutropenie en diarree bij patiënten die DCF kregen vergeleken met patiënten die CF kregen. De kwaliteit van leven was daarentegen beter in de DCF groep.

Over het algemeen kan dus gesteld worden dat combinatiechemotherapie met 3 middelen tot een geringe verbetering leidt van response rate en overleving echter ten koste van toegenomen toxiciteit. Achtereenvolgend gebruik van combinaties met 2 middelen of monotherapie zou misschien zelfs beter zijn dan eerstelijnsgebruik van 3 middelen.

Echter in de praktijk is het zo dat patiënten met gevorderd slokdarm-maagkanker na eerstelijnsbehandeling vaak klinisch snel progressief zijn waardoor ze vaak niet meer toekomen aan tweedelijnsbehandeling. Daarom zijn nieuwe combinatiebehnadelingen met 3 middelen met een hoge anti-tumoractiviteit en lage toxiciteit zeer gewenst en nodig.

Hypothese

Gezien de bewezen effectiviteit van capecitabine en oxaliplatin bevattende combinaties en het potentieel van taxanen bij gevorderd slokdarm-maagkanker, stellen we een fase 1 studie voor waarbij we capecitabine en oxaliplatin combineren met nab-paclitaxel. Taxanen op basis van oplosmiddelen (paclitaxel en docetaxel) kunnen ernstige toxiciteit veroorzaken niet alleen door de actieve agens zelf maar ook door hun oplosmiddel zoals het veelgebruikte cremophor. Nab-paclitaxel (abraxane) is een oplosmiddelvrije variant van paclitaxel ingekapseld in albumine. Er bestaat geen risico op oplosmiddel gemedieerde hypersensitiviteitsreacties en behoeft daarom ook geen pre-medicatie als corticosteroiden of antihistaminica. Deze nieuwe variant verbetert het veiligheidsprofiel en laat het toe om hoger te doseren met een kortere infusietijd en zorgt tevens voor een hogere concentratie van het medicijn in de tumor. Het is bewezen effectief in borstkanker, niet kleincellig longkanker en alvleesklierkanker en ook in maagkanker studiemodellen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel

fase 1: Beoordelen van de veiligheid en verdraagzaamheid van nab-paclitaxel toegevoegd aan oxaliplatin en capecitabine op hun huidige optimale dosering

fase 2: Bepaling van de anti-tumor activiteit van nab-paclitaxel wanneer toegediend met oxaliplatin en capecitabine bij patiënten met gevorderd slokdarm-maagkanker in termen van progressievrije overleving.

Secundaire doel

- fase 1: 1. Beoordelen van het aantal toegediende cycli nab-paclitaxel, oxaliplatin en capecitabine
2. Beoordelen van de respons rate, progressievrije overleving en totale overleving
3. Beoordelen van zelfgerapporteerde neurotoxiciteit
fase 2: 1. Beoordelen van het aantal toegediende cycli nab-paclitaxel, oxaliplatin en capecitabine
2. Beoordelen van de respons rate, progressievrije overleving en totale overleving
3. Beoordelen van zelfgerapporteerde neurotoxiciteit

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center, open-label, dosisbepalende fase I / II studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

In het fase 1 gedeelte van de studie wordt de dosering van nab-paclitaxel, in combinatie met vaste doseringen capecitabine en oxaliplatin, verhoogd met vaste stappen volgens een dosisverhogingsschema. dosisniveau nab-paclitaxel dag 1 en 8 capecitabine 2dd ged 14 dagen oxaliplatin dag 1 en 8 minimaal aantal patiënten -1 40 mg/m² 1000 mg/m² 65 mg/m² - 1 (start) 60 mg/m² 1000 mg/m² 65 mg/m² 3 2 80 mg/m² 1000 mg/m² 65 mg/m² 3 3 100 mg/m² 1000 mg/m² 65 mg/m² 3 4 120 mg/m² 1000 mg/m² 65 mg/m² 3 Voorafgaand aan het starten van fase 2 wordt het cohort met patiënten op het MTD level uitgebreid naar 20, waarbij de onderzoeker kan beslissen het dose level van het cohort te verlagen en een nieuwe MTD te bepalen bij onacceptabele toxiciteit In het fase 2 gedeelte van de studie wordt de maximum getolereerde dosering uit het fase 1 gedeelte van de studie gebruikt in combinatie met vaste doseringen capecitabine en oxaliplatin; nab-paclitaxel dag 1 en 8 volgens MTD van fase 1 gedeelte van de studie gecombineerd met capecitabine ged dag 1-14 2dd 1000mg/m² en oxaliplatin dag 1 en 8 65mg/m².

Inschatting van belasting en risico

Bij deelname aan dit onderzoek wordt aanvullend onderzoek verricht op het tumormateriaal dat beschikbaar is in het pathologie-archief in het AMC. Indien dit materiaal niet (voldoende) aanwezig is, wordt een extra biopsie genomen. Voor het afnemen van een eventueel extra biopsie moet de patiënt naar het ziekenhuis komen. Voordat het biopsie wordt afgenomen, wordt de huid verdoofd. Het afnemen van biopsies is vervolgens vrijwel pijnloos en veilig. Wel bestaat er een iets verhoogd risico op het optreden van een bloeding.

Vervolgens wordt nab-paclitaxel in combinatie met oxaliplatin intraveneus toegediend op dag 1 en dag 8 van een driewekelijkse cyclus en gedurende dag 1-14 zal de patiënt capecitabine tabletten innemen. Voorafgaand aan de behandeling en tijdens de behandeling wordt extra bloed afgenomen.

Verder vragen wij voor start van de behandeling, na drie weken, na negen weken en vervolgens om de negen weken een vragenlijst in te vullen over de kwaliteit van leven.

Nab-paclitaxel heeft als belangrijke bijwerking neuropathie. Daarnaast kunnen optreden: misselijkheid/braken en diarree, pijnlijke mond, verlies van eetlust, spierpijn, gewrichtspijn, haaruitval, huiduitslag, acute overgevoeligheidsreacties tijdens het inlopen van de medicatie via het infuus, beenmergsuppressie. Over het eventueel optreden van andere of ernstige bijwerkingen ten gevolge van het gecombineerd toedienen van deze medicijnen is nog niets bekend, omdat dit onderzoek niet eerder is uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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. Man of vrouw ≥ 18 jaar
2. Histologische bewijs van gemetastaseerd of irresectabele carcinoom van de maag of slokdarm.
3. WHO 0-2.
4. Meetbare/evalueerbare ziekte zoals beoordeeld door RECIST 1.1
5. Voldoende beenmerg en orgaanfuncties.
6. Informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorafgaand systemische behandeling voor uitgezaaide of irresectabele maag-of slokdarmkanker
2. Alle te vervolgen lesies in een stralingsveld zonder gedocumenteerde ziekteprogressie. Palliatieve radiotherapie op de primaire tumor is toegestaan als andere onebehandelde laesies aanwezig zijn.
3. WHO 3-4.
4. Gebruik van andere geneesmiddelen voor onderzoek binnen 30 dagen na de inschrijving of 5 halfwaardetijden van de studie drug, als dat langer is.
5. CZS metastasen of een CNS maligniteit.
6. Andere eerdere maligniteiten behalve baarmoederhalskanker en plaveiselcelcarcinoom van de huid ≥ 5 jaar geleden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 28-11-2014
Aantal proefpersonen: 154
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nab-paclitaxel
Generieke naam: Abraxane
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-09-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-10-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-06-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-09-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-03-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-001333-88-NL
CCMO	NL49837.018.14