

ontwikkeling en klinische activiteit van laaggedosseerde metronome chemotherapie met orale paclitaxel

Gepubliceerd: 26-07-2010 Laatst bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van het onderzoek is het ontwikkelen van een tweemaal daags LDM behandelingsschema met paclitaxel in een aangename orale toedieningsvorm.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44720

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N10MOP

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

kanker, maligniteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LDM therapie, oraal, paclitaxel, ritonavir

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vaststellen van de veiligheid en haalbaarheid van tweemaal daagse laaggedoseerde metronome chemotherapie met orale paclitaxel icm ritonavir

Secundaire uitkomstmaten

*Het vaststellen van de aan te raden dosis van tweemaal daagse laaggedoseerde metronome chemotherapie met orale paclitaxel icm ritonavir.

* Het vaststellen van de maximaal tolereerbare dosis van tweemaal daagse laaggedoseerde metronome chemotherapie met orale paclitaxel icm ritonavir.

* PK van paclitaxel en ritonavir in dit regime

* het preliminair vastleggen van de effectiviteit van LDM therapie in PFS, respons ratios, lengte van respons en lengte van ziektebeheersing.

* het effect van voedselinname op de farmacokinetiek van paclitaxel en ritonavir als behandeling met ModraPac005/ritonavir vastleggen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij conventionele chemotherapie wordt aangenomen dat behandeling met de hoogst tolereerbare doses (MTD) het beste resultaat geeft. Hierbij vindt de werking vooral op de tumorcellen plaats. Door de hoge dosering treden veel bijwerkingen op, waardoor revalidatieperiodes noodzakelijk zijn. Een alternatief is het concept van laaggedoseerde metronome (LDM) therapie, een continue toediening van laaggedoseerd cytostatica zonder behandelvrije periodes. Hierbij vindt de werking plaats op de endotheelcellen van het groeiende vasculatuur van de tumor in plaats van de tumor zelf.

Op basis van de literatuur en preklinisch onderzoek is paclitaxel een ideale kandidaat voor het LDM concept. Doordat orale toediening onmogelijk was, is dit nog nooit klinisch getest. Wij zijn de eerste die succesvol een orale toedieningsvorm en behandelstrategie hebben ontwikkeld. In combinatie met ritonavir (RTV) wordt een hoge biobeschikbaarheid gehaald van paclitaxel. De veiligheid en werking zijn bewezen in meerdere studies bij tweemaal daagse toediening op MTD niveau. Na de capsule is ook een tablet met paclitaxel geformuleerd (ModraPac005), omdat deze eenvoudiger te produceren is en daarom makkelijker te implementeren is in een fase II studie. Wanneer deze beschikbaar komt zal deze geïmplementeerd worden in de dosis escalatiefase.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het ontwikkelen van een tweemaal daags LDM behandelingschema met paclitaxel in een aangename orale toedieningsvorm.

Onderzoeksopzet

Dosisescalatie:

De optimale dosis van tweemaal daags oraal paclitaxel (als ModraPac005) icm ritonavir in een dagelijks schema wordt vastgesteld dmv een dosis-escalatie studie. Op een van te voren vastgestelde dag, krijgt de patient tweemaal daags oraal ModraPac005 icm ritonavir, gedoseerd volgens het escalatie schema. Dit regime wordt dagelijks gecontinueerd totdat de ziekte progressief wordt of de arts/patient bepaald om te stoppen. Drie patienten worden toegewezen per dose level. Als één van deze patienten op een bepaald dose level een dosis limiterende toxiciteit (DLT) ondervindt, wordt dit dose level uitgebreid tot maximaal zes patienten. De dosis escalatie gaat door als geen van de extra patienten een DLT ondervindt. De veiligheidsrange (therapeutisch venster) wordt vastgesteld dmv het MTD level. Dit is de hoogste veilige dosis dat tweemaal daags kan worden toegediend aan een patient.

Expansiefase:

Het doselevel, waarvan verwacht wordt dat het de optimale dosis is, wordt uitgebreid tot maximaal 12 patienten. In deze fase wordt ook het effect van voedselinname op de uitkomsten van de PK eigenschappen verder vastgesteld. Indien de farmacokinetiek niet in klinisch significante mate negatief door inname van voedsel wordt beïnvloed, kunnen patienten in de toekomst de verplichte nuchtere periode rondom de dagelijkse inname van ModraPac/ritonavir achterwege laten. Aangezien deze behandeling elke dag en tweemaal daags moet worden ingenomen, zal dit aanzienlijke voordelen brengen in het comfort en de verdraagzaamheid van de behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alleen patiënten die voldoen aan de in- en exclusie criteria kunnen meedoen aan deze studie en kunnen deze therapie krijgen.

Inschatting van belasting en risico

- Patiënten die deelnemen zullen indien dit nodig (logistiek) is opgenomen worden in het ziekenhuis gedurende 1 of 2 nachten.
- Bloed zal worden afgenomen voor farmacokinetisch en pharmacodynamisch onderzoek, haematologie en serum onderzoek.
- De veiligheid van oraal paclitaxel is naar verwachting gelijk aan intraveneus toegediend paclitaxel .

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Histologisch of cytologisch bewijs van kanker, die mogelijk baat kunnen hebben bij een behandeling met paclitaxel
2. Patienten voor wie geen standaard therapie met bewezen relevantie bestaat
3. Patienten hebben een evalueerbare tumoren
4. 18 jaar of ouder
5. In staat en bereid om een geschreven informed consent te geven
6. In staat en bereid om bloedmonsters te geven voor farmacokinetiek en farmacodynamiek
7. Levensverwachting van minimaal 3 maanden voor adequate follow up van toxiciteit evaluatie en antitumor activiteit
8. Minimaal acceptabele labwaarden voor veiligheid
 - a. ANC van groter of gelijk aan 1.5×10^9 /L
 - b. Platelet count van groter of gelijk aan 100×10^9 /L
 - c. Leverfunctie: serum bilirubin kleiner of gelijk aan $1.5 \times \text{ULN}$, ALAT en ASAT kleiner of gelijk aan $2.5 \times \text{ULN}$
 - d. Renale functie: serum creatinine kleiner of gelijk aan $1.5 \times \text{ULN}$ of creatinine klaring van groter of gelijk aan 50 ml/min (met Cockcroft-Gault formule).
9. WHO performance status van 0, 1 of 2
10. Geen radio- of chemotherapie in de laatste 4 weken voor aanvang van de studie, behalve als dit een single dose radiotherapie voor pijnverlichting betreft.
11. In staat en bereid om orale medicatie te slikken.;voor de expansie fase: in staat en bereid om een high-fat ontbijt te consumeren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten, bekend met alcolisme, drugsverslaving en/of psychotische stoornissen in de geschiedenis en/of andere redenen, waardoor ze niet in staat zijn voor adequate follow up.
2. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
3. Zowel mannen als vrouwen in deze trial moeten eens zijn met het gebruik van betrouwbare anti-conceptieve methoden gedurende de studie. (onder adequate anti-conceptie vallen: condoom, sterilisatie, andere versperrende anti-conceptie methodes bij voorkeur in combinatie met condooms).
4. Gebruik van MDR en CYP3A modulerende geneesmiddelen als Ca^{2+} -blokkers (verapamil, dihydropyridines), cyclosporine, (non) nucleoside analoga, St. Janskruid, macrolide antibiotica als erythromycine en clarithromycinquinidine, quinine, tamoxifen, megestrol en

- grapefruitsap, gebruik van HIV medicatie en andere protease inhibitors,
5. Ongecontroleerde infectieziekten of HIV-1 of HIV-2 type patienten
 6. Niet opgeloste (>grade 1) toxiciteiten van vorige chemotherapien exclusief alopecia
 7. Darm obstructies of motiliteitsproblemen die de resorptie van de geneesmiddelen kunnen beïnvloeden.
 8. Neurologische aandoeningen waardoor de patient een groter risico heeft op perifere en centrale neurotoxiciteit
 9. bestaande neuropathie groter dan CTC grade 1
 10. Symptomatische cerebrale of leptomeningeale metastases
 11. Bewijs van elke andere aandoening, neurologische of metabolische dysfunctie of andere vinding, dat een verdenking geeft van een conditie, wat gecontra-indiceerd is bij het gebruik van de te onderzoeken geneesmiddelen of wat de patient een verhoogd risico geeft voor complicaties
 12. Bekend met allergische reacties tegen contrast vloeistof.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 18-08-2011

Aantal proefpersonen: 56

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: -

Generieke naam: paclitaxel

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Norvir
Generieke naam:	Ritanovir
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2017
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	EUCTR2010-021525-13-NL
CCMO	NL33122.031.10