

Een fase I klinische studie voor het toevoegen van chloroquine aan chemo- en radiotherapie voor patiënten met een glioblastoom

Gepubliceerd: 27-05-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire doel: • Vaststellen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) / Recommended Phase II Dose (RPTD) van CQ in combinatie met concurrent chemoradiatie met dagelijks TMZ bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd GBM. Secundaire doelen: • Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44953

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Chloroquine voor de behandeling van glioblastomen

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

astrocytoma graad IV, Glioblastoom, kwaadaardige hersentumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MAASTRO clinic

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chloroquine, Glioblastoma, Radiotherapie, Temozolomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Incidentie van dosis-limiterende toxiciteit

Secundaire uitkomstmaten

- Adverse events (AE), serious adverse events (SAE), veranderingen in bloedbeeld, chemie, ECG, toonaudiogram en visusonderzoek
- Farmacokinetiek van CQ
- Aanwezigheid van de autofagiemarker LC3b in het perifere bloed
- Gen mutaties in histopathologisch weefsel (o.a. MGMT, EGFRvIII)
- Radiologische response op MRI
- Tijd vanaf inclusie tot overlijden
- Tijd vanaf inclusie tot progressie of overlijden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het glioblastoom (GBM) is de meest voorkomende vorm van primaire maligne hersentumoren. Jaarlijks worden 500 patiënten in Nederland gediagnosticeerd met een GBM. Deze patiënten hebben een slechte prognose van gemiddeld slechts 14.6 maanden, ondanks maximale behandeling, waaronder een resectie gevolgd door bestraling en chemotherapie. Sinds 2005 is de prognose van deze patiëntengroep niet verbeterd .

Hypoxie, zuurstoftekort, wordt gevonden in een grote verscheidenheid aan tumoren en is een belangrijke oorzaak van resistentie van tumoren tegen radiotherapie en chemotherapie. Een van de potentiële oorzaken hiervan is amplificatie of mutatie van de Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Deze

mutatie zorgt voor een overlevingsvoordeel ten tijde van cellulaire stress, door middel van onder andere autofagie. De meest voorkomende EGFR mutatie is EGFRvIII. Tumoren met EGFRvIII overexpressie zijn beter bestand tegen radiotherapie en chemotherapie met een slechtere prognose tot gevolg. Overexpressie van EGFRvIII komt voor bij ongeveer 30 - 40% van de GBM. Eerder onderzoek van MAASTRO lab heeft aangetoond dat chloroquine (CQ), een antimalaria middel, autofagie remt, waardoor het de hypoxische fractie in tumoren vermindert en de tumor daarmee gevoeliger maakt voor radiotherapie. Met name tumoren die EGFRvIII overexpressie tonen, zijn extra gevoelig voor behandeling met chloroquine.

Het potentiële effect van CQ bij patiënten met een GBM is eerder bestudeerd in een kleine gerandomiseerde fase III studie. In deze studie, hoewel statistisch niet significant, verbeterde de prognose van 11 naar 24 maanden door de combinatiebehandeling van bestraling, carmustine en een dagelijkse inname van 150mg CQ. De intracellulaire effecten van CQ zijn echter dosisafhankelijk 8, waardoor een hogere dosis potentieel een groter effect kan bewerkstelligen. Daarnaast was het aantal geïncludeerde patiënten in bovengenoemde studie te klein om statistisch significante verschillen in overleving eenduidig aan te kunnen tonen en is onderzoek naar het effect van CQ in combinatie met de huidige standaard chemotherapie, temozolomide (TMZ), essentieel.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

- Vaststellen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) / Recommended Phase II Dose (RPTD) van CQ in combinatie met concurrent chemoradiatie met dagelijks TMZ bij patiënten met een nieuw gediagnosticeerd GBM.

Secondaire doelen:

- Het karakteriseren van de veiligheid van CQ in combinatie met chemoradiatie
- Het beschrijven van de farmacokinetiek van CQ in combinatie met chemoradiatie
- Het beschrijven van de farmacokinetiek van CQ met toxiciteit en gemiddelde verandering van autofagiemarkers.
- Het beschrijven van de gemiddelde verandering in autofagiemarkers met EGFRvIII status en toxiciteit
- Het beschrijven van de radiologische tumor response na behandeling met CQ in combinatie met chemoradiatie
- Het beschrijven van de klinische uitkomsten in termen van overleving en progressie-vrije overleving

Onderzoeksopzet

Open label, multicenter, combinatie fase I studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen worden behandeld met radio- en chemotherapie volgens het standaard protocol voor GBM. De behandeling bestaat uit 33 dagelijkse fracties radiotherapie van 1.8 Gy op de tumor en omliggend weefsel in combinatie met dagelijks TMZ (75 mg/m² po qd) en zes adjuvante kuren TMZ (150 - 200 mg/m² po qd). De behandeling zal worden gecombineerd met een dagelijkse intake van CQ in verschillende doseringen. De inname van CQ start 1 week voor radiotherapie en eindigt op de laatste dag van de radiotherapie. Drie cohorten van elk 3 patiënten zullen behandeld worden met verschillende doseringen CQ. De drie vooraf vastgestelde dosisniveaus zijn 200mg, 400mg en 600mg. Drie extra patiënten zullen worden toegevoegd aan een cohort in geval van dosis limiterende toxiciteit. In geval van dosis limiterende toxiciteit kan een lager te onderzoeken dosisniveau (-100mg) overwogen worden. Na het vaststellen van de maximum tolerated dose zullen 3 patiënten aan dit dosis niveau worden toegevoegd zodat de veiligheid bevestigd wordt. Dit resulteert in een maximum van 9 patiënten in dit dosisniveau.

Inschatting van belasting en risico

Chloroquine heeft een mild toxiciteitsprofiel en kan dagelijks oraal ingenomen worden. Naast inhibitie van autofagie in de tumorcellen kan deze inhibitie in theorie tevens optreden in het gezonde weefsel. Dit zou kunnen leiden tot een toename van de toxiciteit van radiotherapie en TMZ. Hiervoor zijn echter nog geen aanwijzingen binnen pre-klinisch onderzoek. Daarnaast kan de combinatie van een hoge dosis CQ en TMZ leiden tot een toename van de hematologische toxiciteit, waardoor de behandeling met TMZ (kortdurend) onderbroken moet worden. Radiosensitisatie van de huid bij craniele radiotherapie is reeds eerder beschreven. Er zijn beperkte aanwijzingen dat inhibitie van autofagie kan leiden tot het onderdrukking van de anti-tumor immuun response.

Patiënten zullen voor deelname aan het onderzoek extra onderzoeken ondergaan, zodat eventuele toxiciteit goed in kaart kan worden gebracht. Dit betreft ECGs, visusonderzoek en toonaudiogramen. Daarnaast krijgen patiënten in het kader van hun behandeling wekelijks bloedonderzoek. Voor het onderzoek zal tijdens deze bloedafname maximaal 16ml extra bloed worden afgenomen ter analyse van de farmacokinetiek van CQ en autofagiemarkers.

Patiënten hebben potentieel baat door deelname aan dit onderzoek door een toename in de progressie vrije overleving en overleving. Informatie die tijdens deze studie wordt vergaard zal in de toekomst bijdragen aan de behandeling van glioblastomen.

Contactpersonen

Publiek

MAASTRO clinic

Dr. Tanslaan 12 Dr. Tanslaan 12
Maastricht 6229 ET
NL

Wetenschappelijk

MAASTRO clinic

Dr. Tanslaan 12 Dr. Tanslaan 12
Maastricht 6229 ET
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 bevestigd graad IV supratentorieel astrocytoma (glioblastoma multiforme)
- Tumorweefsel beschikbaar voor histopathologische analyse (MGMT, EGFRvIII)
- Diagnose middels biopsie/resectie ≤ 6 weken voor inclusie
- 18 - 70 jaar
- Karnofsky performance status ≥ 70
- Absolute neutrofiel aantal $> 1.5 \times 10^9/L$ en trombocyten $> 100 \times 10^9/L$
- Adequate nierfunctie: serum creatinine $\leq 1.5 \times$ bovengrens van normaal
- Adequate leverfunctie: totaal bilirubine $\leq 1.5 \times$ bovengrens van normaal, ALT, AST, en alkaline fosfatase $\leq 3 \times$ bovengrens van normaal
- Afwezigheid van psychologische, familiale, sociologische of geografische conditie die het zich kunnen houden aan het studieprotocol en follow-up schema kan belemmeren; deze condities moeten eerst worden besproken met de patiënt alvorens de patiënt te includeren in de studie
- Bereidheid om tijdens de behandelperiode en minstens 30 dagen na de laatste dosis gebruik te maken van een effectieve methode van anticonceptie, beoordeeld door de

onderzoeker

- Vrouwen moeten minimaal 2 jaar in de menopauze zijn, gesteriliseerd zijn of een effectieve methode van anticonceptie toepassen
- Mannen moeten gesteriliseerd zijn of een effectieve methode van anticonceptie toepassen en zich onthouden van spermadonatie, vanaf de eerste toediening tot 90 dagen na de laatste dosis van het geneesmiddel
- In staat tot slikken van orale medicatie
- Voordat de patiënt wordt geregistreerd/gerandomiseerd, moet schriftelijke toestemming zijn gegeven volgens ICH/GCP en nationale/lokale richtlijnen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere radiotherapie
- Eerdere chemotherapie
- Recente (< 3 maanden) ernstige cardiale aandoeningen (NYHA class >1)
- Ritmestoornissen. Asymptotisch atriumfibrilleren onder controle door medicatie is toegestaan.
- Cardiale geleidingsstoornissen of medicatie die dit kan veroorzaken.
- Behandeling in studieverband minder dan 4 weken voorafgaande aan inclusie
- Klinisch significante en ongecontroleerde medische conditie, o.a. ongecontroleerde misselijkheid/overgeven/diarree; actieve ongecontroleerde infectie, psychiatrische ziekte/sociale situatie; medische conditie met hierdoor volgens de onderzoeker hoog risico op toxiciteit
- Maligniteit in de afgelopen 3 jaar, m.u.v. kanker in situ die volgens de hoofdonderzoeker genezen is
- Chronische systemische immuuntherapie (behoudens corticosteroiden)
- Concurrent cytochrome P450 enzym-inducerende antiepileptica
- Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiëntie
- Psoriasis of porphyria
- Hypersensitiviteit voor 4-aminoquinoline
- Visusstoornissen onafhankelijk van tumor locatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 06-09-2016
Aantal proefpersonen: 18
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-05-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-06-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-11-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-11-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2015-002082-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02378532
CCMO	NL52723.068.15

Resultaten

Einddatum onderzoek:	30-07-2019
Totaal aantal deelnemers:	13