

Fase 1 studie om de veiligheid van de combinatie van platinumbevattende chemotherapie en indometacine te beoordelen

Gepubliceerd: 01-08-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Fase I studie om de veiligheid te onderzoeken van de combinatie indometacine en twee platinum bevattende chemotherapie regimes bij patiënten met gevorderde kankers.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45105

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PIFA-01

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Kanker, maligniteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Indometacine, Platinum, Resistentie, Vetzuren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt: Veiligheid van de combinatie van platinum bevattende chemotherapie en indomethacine.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten: farmacodynamiek van de combinatie van platinum bevattende chemotherapie en indomethacine. Werkzaamheid. Verdraagzaamheid .

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mesenchymale stamcellen (MSC) zijn aanwezig in de circulatie van kankerpatiënten en worden aangetrokken naar stroma van zowel de primaire tumor en metastase. Uit recent preklinisch onderzoek is gebleken dat in reactie op platinum bevattende chemotherapie, MSC's twee specifieke platina-geïnduceerde vetzuren (PIFAs) uitscheiden die resistentie veroorzaken tegen een breed spectrum van chemotherapieën. De uitgescheiden PIFAs zijn het vetzuur oxo-heptadecatetraenoic zuur (KHT) en het omega-3-vetzuur hexadecatetraenoic zuur (16:4). Deze PIFAs worden geproduceerd via de COX-1 pathway. COX-remmers, waaronder indomethacine, maar niet 'selectieve COX-2 remmers', voorkomen dat de MSC geïnduceerde resistentie ontstaat en verbeteren chemotherapie werkzaamheid in preklinische studies.

Doel van het onderzoek

Fase I studie om de veiligheid te onderzoeken van de combinatie indometacine en twee platinum bevattende chemotherapie regimes bij patiënten met gevorderde kankers.

Onderzoekopzet

Deze fase I, dosis-escalatie studie voor de combinatie van platinum bevattende chemotherapie en indomethacine bestaat uit twee armen:

2 - Fase 1 studie om de veiligheid van de combinatie van platinumbevattende chemothe ... 3-05-2025

arm I: patiënten die cisplatin in combinatie met gemcitabine of 5-FU krijgen.

arm II: patiënten die CAPOX (oxaliplatine, capecitabine) chemotherapie ontvangen.

De dosering van indomethacine worden verhoogd in elke arm een maximum van 225 mg per dag in een 3 +3 ontwerp.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen hun eerste chemotherapie cyclus volgens standaard zorg zonder toevoeging van indometacine. Als er geen toxiciteit, zoals gedefinieerd in protocol tabel 3.1.1 wordt waargenomen zal indometacine oraal worden toegediend 8 dagen rond de chemotherapie infusie van de tweede cyclus en daarna, te beginnen 2 dagen voor tot 5 dagen na. De dosering van indometacine worden geëscaleerd tussen cohorten als er geen DLT criteria behaald worden. De indomethacine begintosis in de eerste groep wordt driemaal 25 mg per dag en verhoogd in het tweede cohort naar driemaal 50 mg per dag, en in het derde cohort naar 3 x 75 mg per dag. Alle patiënten zullen proton pomp remming (PPI) gebruiken vanaf 1 week voor aanvang van de 2e cyclus en blijven blijven dit gebruiken gedurende de rest van de studie om maag ulcera te voorkomen. Ieder cohort bestaat uit 3 patiënten, dat kan worden uitgebreid tot 6 patiënten op indicatie volgens 'dose escalation rules'.

Inschatting van belasting en risico

Potentiële risico's:

De potentiële risico's komen waarschijnlijk voort uit de bekende toxiciteit van cisplatin, oxaliplatin en indomethacine en een mogelijke verhoging van deze toxiciteiten door de combinatie van de stoffen.

Zowel cisplatin, oxaliplatin en indomethacine zijn geregistreerd in Nederland en de toxiciteitsprofielen, contra-indicaties en interacties zijn uitvoerig onderzocht en beschreven.

De afdeling Medische Oncologie heeft ruime ervaring met de toediening van cisplatine en oxaliplatine. Indomethacine veelgebruikt geneesmiddelen voor een groot aantal indicaties in en buiten het ziekenhuis.

Door de combinatie van beide middelen kan het risico op nefrotoxiciteit (voornamelijk bij cisplatin), beenmergsuppressie, en gastro-intestinale bijwerkingen worden verhoogd. Dit wordt zorgvuldig gecontroleerd zoals beschreven in protocol hoofdstuk 7.4.2.

Er dient te worden opgemerkt dat indomethacine alleen 8 dagen van elke cyclus wordt toegediend, gewoonlijk, bijvoorbeeld bij patiënten met reumatoïde artritis, wordt indomethacine gedurende langere tijd gebruikt.

Potentiële voordelen:

Op basis van de pre0klinische studieresultaten, zoals beschreven in de inleiding van het protocol, zou het kunnen dat de toevoeging van indometacine de chemotherapie effectiviteit zal vergroten en resistentie zal voorkomen.en

daardoor zal leiden tot een verbeterde progressievrije en totale overleving .
Concluderend, de preklinische gegevens tot nu toe geven aanwijzingen voor een gunstig effect van de toevoeging van indometacine aan cisplatin of oxaliplatin bevattende chemotherapie. De beschikbare preklinische en klinische gegevens van de veiligheid van de combinatie van deze twee middelen geven het vertrouwen dat deze proef veilig kan worden uitgevoerd.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 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)

- Patienten met histologisch bewezen maligniteit die gemcitabine of capecitabine/5-FU krijgen met cisplatin (cisplatin dosering range 60 - 80 mg/m² (arm 1), of CAPOX (oxaliplatin, capecitabine) (arm 2) in een driewekelijkse cyclus.
- platinum bevattende chemotherapie naïve in de laatste 6 maanden
- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Patienten met minstens 1 evalueerbare lesie
- WHO 0-1
- Vrouwelijke in de reproductieve leeftijd moeten adequate anti-conceptie gebruiken, een negatieve zwangerschapstest hebben, en mogen geen borstvoeding geven.
- Schriftelijk toestemming (informed consent)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende of 'verdenking op' allergie of overgevoeligheid voor indometacine of een medicament gegeven in verband met dit onderzoek, in het bijzonder personen die een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties op anti-emetica (5-HT₃-antagonisten, metoclopramide of corticosteroiden) of acetylsalicylzuur of andere prostaglandine synthetase remmers.
- Symptomatische hersen- of meningeale tumoren
- Patienten met epilepsie waarvoor medicatie noodzakelijk is (zoals steroiden of anti-epileptica).
- Een van onderstaande ernstige en / of ongecontroleerde medische aandoening die deelname aan het onderzoek in gevaar kunnen brengen:
 - 1) Ongecontroleerde hoge bloeddruk, geschiedenis van de instabiele hypertensie, of voorgeschiedenis van slechte compliance van bloeddrukverlagende behandeling
 - 2) Instabiele angina pectoris
 - 3) Symptomatisch congestief hartfalen NYHA-klasse ≥ 3
 - 4) Myocardinfarct ≥ 6 maanden voorafgaand aan inclusie
 - 5) Ernstige ongecontroleerde hartritmestoornissen
- Actieve maagzweer, gastritis, inflammatoire darmziekte.
- Geschiedenis van actieve gastro-intestinale bloeding
- Geschiedenis van de cerebro-vasculaire aandoeningen
- Verhoogde bloedingsneiging
- Chronische nierziekte gedefinieerd als GFR (MDRD) <60 ml / min
- Absolute neutrofielen telling (ANC) <1,5 x 10⁹ / L (<1500/mm³)
- Bloedplaatjes (PLT) <100 x 10⁹ / l (< 100.000 / mm³)
- Hemoglobine (Hb) <6,0 mmol / l (patiënten mogen worden getransfundeerd om een **adequate Hb te bereiken)
- Partiële tromboplastine tijd (PTT) > 1,5 x ULN
- Serum bilirubine > 1,5 ULN
- Aspartaat aminotransferase (AST / SGOT) en alanine aminotransferase (ALT / SGPT) > 3,0 x

ULN (> 5 x ULN als levermetastasen aanwezig)

- Patiënten die niet kunnen of willen voldoen aan het protocol
- Chronische behandeling met een corticosteroïd middel (vernevelde corticosteroïden zijn toegestaan)
- Patiënten die radiotherapie ontvangen binnen 4 weken na het begin van de studie
- Patiënten die een experimentele behandeling die minder dan 4 weken voor aanvang van de studie.
- Patiënten die Omega-3/omega-6 bevattende producten hebben gebruik, inclusief visolie-producten, minder dan 2 weken voor aanvang van de studie.
- Chronisch gebruik van NSAID's en/of Aspirine en/of andere prostaglandine synthetase remmers.
- Gebruik van anti-stolling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 24-10-2012

Aantal proefpersonen: 18

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Cisplatin

Generieke naam: Cisplatin

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Eloxatin

Generieke naam: Oxaliplatin

Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Indometacin
Generieke naam:	Indometacin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Losec
Generieke naam:	Omeprazol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2012-001860-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01719926
CCMO	NL40487.041.12