

Een gerandomiseerd, multicenter, open-label, gecontroleerd fase-II-onderzoek naar Foxy-5 als neoadjuvante therapie bij proefpersonen met dikkedarmkanker en een laag Wnt-5a-niveau.

Gepubliceerd: 29-10-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primaire doelen- De veiligheid en verdraagzaamheid van Foxy-5 vaststellen van patiënten met darmkanker- Beoordelen van het in plasma circulerend tumor DNA (ctDNA) als een surrogaat parameter voor terugkeer van ziekte in patiënten met darmkanker met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45868

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NeoFox

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

dikkedarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: WntResearch AB

Overige ondersteuning: WntResearch AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dikkedarmkanker, Foxy-5, neo-adjuvant, Wnt-5a proteïne

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De incidentie van Adverse Events (AEs) gerelateerd aan toediening van Foxy-5 van Graad 3 en hoger volgens het National Cancer Institute * gebruikelijke terminologie van criteria voor Adverse Events (CTCAE, versie 5.0) en de Calvien-Dindo classificatie van chirurgische complicaties
- Beoordelen van het in plasma circulerend tumor DNA (ctDNA) als een surrogaat parameter voor terugkeer van ziekte in patiënten met darmkanker met weinig Wnt5a die behandeld zijn met Foxy-5 vergeleken met patiënten met darmkanker met weinig Wnt5a uit de controlegroep

Secundaire uitkomstmaten

- OS twee jaar na verwijdering van de darmkanker:
- DFS twee jaar na verwijdering van de darmkanker
- RFI
- Het level van ctDNA in plasma van patiënten met darmkanker met veel Wnt-5a

Exploratieve doelen

Het vaststellen van de correlatie tussen thymidine kinase activiteit in serum en expressie van Wnt-5a in de tumor

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wnt-5a proteïne behoort tot de familie van uitgescheiden glycoproteïnen en deze hebben aangetoond een grote rol te spelen in de celadhesie en celmigratie. Er is een correlatie tussen lage/geen Wnt-5a expressie in epitheel kankercellen en een groot risico op metastasering en verminderde overleving in kanker patiënten. (Anastas & Moon, 2013).

Lage Wnt-5a expressie is in verband gebracht met hogere histologische waarde (slechte differentiatie) en verkorte recurrence free survival bij patiënten met primaire invasieve borstkanker. Een vergelijkbare associatie tussen lage Wnt-5a expressie in kankercellen en ziekteverloop is beschreven voor zowel dikke darmkanker en prostaatkanker. (Dejmek, 2005; Khaja, 2011; Khaja, 2012). In aanvulling hierop hebben onderzoeken naar Wnt-5 expressie in kankercellen van patiënten met epitheliale ovarium kanker ook aangetoond dat een hoge expressie van Wnt-5 in ovariumkanker is gecorreleerd aan een significant verlengd leven van patiënten met ovariumkanker (Bitler, 2011).

Professor Tommy Andersson (Chief Scientific Officer of WntResearch AB) heeft een peptide ontwikkeld dat het effect van een intact Wnt-5a op migratie van borstkankercellen heeft nabootst. Gebaseerd op een sequentie analyse van Wnt-5a, structurele bio informatica en het computationele scheikundige ontwerp (uitgevoerd in een samenwerking met Dr. Villoutreix, INSERM, Paris) is een korte lijst van moleculen voorgesteld voor in vitro essays.

Twee bioactieve moleculen werden geïdentificeerd en de kleinste van deze (12 aminozuren lang) werd stapsgewijs verkort vanaf de N-terminale zijde. Gevonden werd dat wanneer deze peptide nog maar 6 aminozuren bevatte, het zijn bioactieve eigenschappen had verloren. Echter, een chemische aanpassing (formylatie) van de N-terminale zijde herstelde en verhoogde de bioactieve eigenschappen en maakte het beter bestand tegen afbraak in vivo. Zo heeft de onderzoeksgroep van Dr. Andersson dus, door gecombineerd in silico-in vitro-in vivo werk, deze chemisch gemodificeerde peptide van 6 aminozuren gevonden die het effect van Wnt-5a op intracellulaire signalering en migratie van borstkankercellen na zou kunnen bootsen (Säfholm et al., 2006). Deze kleine compound werd Foxy-5 genoemd. Foxy-5 is een synthetische hexa-peptide met geformyleerd N-eindpunt, afgeleid uit de proteïne volgorde van het Wnt-5 eiwit. Het metastatische proces, resulterend in de formatie van verre metastases in andere organen, is sterk geassocieerd met aan kanker gerelateerde mortaliteit en een medische behandeling die zich specifiek richt op dit proces zou een belangrijke in de therapeutische behandeling van kanker.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

- De veiligheid en verdraagzaamheid van Foxy-5 vaststellen van patiënten met

darmkanker

- Beoordelen van het in plasma circulerend tumor DNA (ctDNA) als een surrogaat parameter voor terugkeer van ziekte in patiënten met darmkanker met weinig Wnt5a die behandeld zijn met Foxy-5 vergeleken met patiënten met darmkanker met weinig Wnt5a uit de controlegroep.

Secondaire doelen

De effectiviteit van Foxy-5 in patiënten met darmkanker door het beoordelen van:

- De overleving (OS), vanaf het moment van de operatie tot het moment van overlijden aan wat voor oorzaak dan ook, bepaald twee jaar na de operatie.
- Ziektevrij overleven (DFS), vanaf het moment van de operatie tot terugkeer van de tumor, of overlijden aan wat voor oorzaak dan ook, bepaald twee jaar na de operatie.
- Periode zonder terugkeer tumor (RFI), gedefinieerd vanaf het moment van randomisatie tot terugkeer tumor.
- Beoordelen van het in plasma circulerend tumor DNA (ctDNA) als een surrogaat voor terugkeer van ziekte in patiënten met darmkanker met veel Wnt-5a die behandeld zijn met Foxy-5 vergeleken met patiënten met darmkanker met veel Wnt-5a uit de controlegroep.

Exploratieve doelen

- Het vaststellen van de correlatie tussen thymidine kinase activiteit in serum en expressie van Wnt-5a in de tumor.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, open-label gecontroleerde fase II studie in meerdere centra

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen tot 180 patiënten gerandomiseerd (1:1) worden in de studie. Hiervan zullen tot 90 patiënten behandeld worden met Foxy-5 over de hele behandelingsperiode en tot 90 patiënten zullen dienen als controlegroep (geen placebo behandeling)

Inschatting van belasting en risico

Belasting: iedere patiënt zal testen ondergaan zoals gespecificeerd in het test schema. Dit geldt voor alle patiënten: geïnformeerde toestemming, fysieke test, lengte en gewicht, vitale functies en ECGs. De frequentie van de testen is beperkt voor patiënten uit de controlegroep.

Patiënten zullen een maximum van 39 toedieningen van Foxy-5 ontvangen (de controlegroep zal geen toedieningen van Foxy-5 ontvangen)

Risico*s: Foxy-5 bleek in vorige studies veilig en goed te tolereren. Er is bij geen enkele dosis een dosis limiterende toxiciteit geobserveerd.

Er zijn risico's van studie gerelateerde handelingen zoals afname van bloedmonsters, IV-injecties en diagnostische procedures. Bloedafname en IV-injecties kunnen pijn, bloeden, zenuwbeschadiging en/of infecties op de plek waar de canule ingebracht wordt.

De positieve uitkomst van de preklinische studies en de fase I klinische studie van Foxy-5 rechtvaardigen verder klinisch onderzoek om de klinische effectiviteit van Foxy-5 te testen in relevante klinische omgevingen, zoals de behandeling van darmkanker (vooral in patiënten met Wnt-5 negatief)

Voordeel: van Foxy 5 wordt verwacht dat het zorgt voor een afname van de migratie van kanker cellen en daarmee resulteert in een verminderde terugkeer en daarmee een betere overleving

Contactpersonen

Publiek

WntResearch AB

Medeon Science Park, Per Albin Hanssons Väg 41
Malmö SE-205-12
SE

Wetenschappelijk

WntResearch AB

Medeon Science Park, Per Albin Hanssons Väg 41
Malmö SE-205-12
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

5 - Een gerandomiseerd, multicenter, open-label, gecontroleerd fase-II-onderzoek naa ... 24-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten dienen de patiënteninformatie te kunnen begrijpen en een informed consent te kunnen geven voordat er studiegerelateerde handelingen worden uitgevoerd
2. Patiënten dienen 18 jaar of ouder te zijn
3. Patiënten, man of vrouw met adenocarcinoom in de dikke darm, beoordeeld n.a.v. een CT of MRI met een van de volgende stadia per TNM classificatie van dikke darm kanker:
- T1-N1-2, M0 of
T4, N0, M0
en wie voldoen aan de lokale criteria om adjuvante post-operatieve chemotherapie te ontvangen na een geplande operatie
4. Het inplannen van de operatie volgens lokaal gebruik laat minimaal 9 pre-operatieve toedieningen van Foxy-5 toe (let op, de operatie mag niet worden uitgesteld voor studie-doeleinden)
5. Sexueel actieve vrouwen die zwanger zouden kunnen worden en mannen met partners die zwanger zouden kunnen worden en die gerandomiseerd worden in de Foxy-5 arm moeten een effectieve manier van anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en tot 28 dagen na de toediening van Foxy-5
6. ECOG status van 0-1
7. klinische laboratoriumwaarden tijdens screening:
 - a. absolute neutrofiel aantal $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - b. Hemoglobine ≥ 9 g/dL
 - c. bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$
 - d. Aspartaat Transaminase (AST) and Alanine Transaminase (ALT) $\leq 1.5 \times$ uiterste normaalwaarde
 - e. Serum bilirubine $\leq 1.5 \times$ uiterste normaalwaarde
 - f. Creatinine klaring >60 mL/min (bepaald met Cockcroft-Gault vergelijking).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kandidaten worden uitgesloten van studiedeelname wanneer aan een of meer van de volgende criteria wordt voldaan:

1. Beoordeeld als niet geschikt of niet in staat om aanvullende chemotherapie te verdragen;
2. Bewijs van een ver gemetastaseerde ziekte (M1) tijdens screening (N1-2 is niet toegestaan);
3. Elke operatie (behalve tumor biopsie) of therapie met immuun onderdrukkende middelen of beenmerg stimulerende factoren binnen de laatste twee weken voor randomisatie;
4. Elke actieve infectie waarvoor een IV-antibioticabehandeling nodig is op het moment van screening;

5. Een verleden met hematologische of primaire vaste maligniteit. Deelnemers die in complete remissie zijn of tenminste 5 jaar als genezen beoordeeld zijn door de onderzoeker mogen geïnccludeerd worden. Deelnemers welke van tevoren geen niet-invasieve basale en huidcel carcinomen, carcinomen in de hals of nek van stadium 1B of minder en niet-invasieve oppervlakkige blaaskanker gehad hebben mogen geïnccludeerd worden
6. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven;
7. Deelname aan een andere studie waarin studie therapie ontvangen wordt, of onderzoeks therapie ontvangen werd, binnen 4 weken voor de eerste dosis van Foxy-5;
8. Elke andere conditie of behandeling die, naar het idee van de onderzoeker, de studie kan hinderen of huidig drugs- of middelenmisbruik;
9. Onvermogen om protocol vereisten, instructies en studie gerelateerde beperkingen, aard, strekking en mogelijke gevolgen van de studie te begrijpen;
10. Onwaarschijnlijkheid dat er voldaan wordt aan protocol vereisten, instructies en studie gerelateerde beperkingen. Bijvoorbeeld: een tegenwerkende houding, onvermogen om terug te komen voor follow up visites en de onwaarschijnlijkheid dat de studie voltooid wordt;
11. Wettelijke onbekwaamheid of beperkte wettelijke bekwaamheid;
12. Elke conditie die volgens de onderzoeker resulteert in een bovenmatig risico voor de deelnemer tijdens deelname aan de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: Foxy-5
Generieke naam: Foxy-5

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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	EUCTR2018-003074-27-NL

Register

ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

NCT02020291,NCT02655952
NL67224.100.18