

Fase II klinische studie van concurrent pazopanib bij niet-gemetastaseerde sarcoom patienten, gelokaliseerd in de extremiteiten, romp en borstholte of in de hoofd-hals regio, die behandeld gaan worden met radiotherapie.

Gepubliceerd: 20-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doel: Om te onderzoeken in hoeveel patienten het resectiepreparaat een inductie laat zien van een pathologische (bijna) respons (* 95% tumor regressie) Secundaire doel: Om de tumorveranderingen te onderzoeken van de combinatie van pre-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47205

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PASART-2

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselneoplasmata

Synoniemen aandoening

sarcoom, weke delen tumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Novartis, van de firma Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: pazopanib, radiotherapie, sarcoom, weke delen tumor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het resectie preparaat van elke patient wordt geevalueerd voor het individuele percentage van tumor regressie. Voor het eindpunt is patient een 'succes' (een pathologische (bijna) respons van $\geq 95\%$ tumor regressie) of een mislukking ($< 95\%$ tumor regression). Het aandeel van patienten met een (bijna) pathologische respons wordt berekend. Het aandeel tumor regressie is de hoeveelheid waarbij de tumormassa is vervangen door ander weefsel waarbij de tumor gewoonlijk is vervangen door fibreus of fibreus-ontstekingsweefsel, necrose, verkalkingen of atypisch mucin zacht weefsel

Secundaire uitkomstmaten

- aantal patienten dat zonder vertraging de behandeling heeft afgemaakt in de vooraf vastgestelde tijd. Indien er meer dan 4 dagen vertraging is opgetreden zal dit worden genoteerd
- respons gemeten by RECIST 1.1 op 4 weken na het voltooien van de behandeling
- toxiciteits incidentie volgens CTC 4.0
- post-operatieve wondcomplicatie incidentie tot 3 weken na OK
- lokale controle op 2 jaar (gedefinieerd als afwezig op de oorspronkelijke plaats, gerekend vanaf de dag van chirurgie)

- R0 resecties
- R1 resecties
- ziekte vrije overleving op 2 en 5 jaar
- totale overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Radiotherapie als enkele behandeling geeft een significant klinisch effect bij deze groep patienten maar met een variabele pathologische respons in maar 10% van de patienten. In een eerdere fase I studie (PASART-1, NCT 01985295) kwam naar voren dat 25 x 2 Gy pre-operatieve radiotherapie in combinatie met eenmaal daags 800 mg pazopanib mogelijk is waarbij tumorweefsel werd vervangen door fibrose en necrose bij 40% van de behandelde patienten. Uit de interim analyse blijkt dat in 30% van de studiepopulatie een pathologische respons is bereikt en wordt in deel II de radiotherapie dosering naar beneden bijgesteld naar 18 x 2 Gy.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Om te onderzoeken in hoeveel patienten het resectiepreparaat een inductie laat zien van een pathologische (bijna) respons (* 95% tumor regressie)

Secundair doel:

Om de tumorveranderingen te onderzoeken van de combinatie van pre-operatieve pazopanib en radiotherapie gemeten in de diffuus gewogen en/of bloed zuurstof niveau afhankelijke MR afbeeldingen (DW-MRI or BOLD-MRI); om inzicht te krijgen in het tolerantie and bijwerkingen profiel van pazopanib in combinatie met radiotherapie in de pre-operatieve zetting om de tumor respons te meten volgens RECIST 1.1 waarin enig pathologisch bewijs wordt beschreven van tumor regressie na de combinatie behandeling van pazopanib en radiotherapie; om de lokale controle vast te stellen; de hoeveelheid van R0 en R1 resecties; de incidenties van post-operatieve wondcomplicaties; om de terugkeer van ziekte na 5 jaar te onderzoeken (lokaal en afstand)

Te onderzoeken doelen:

Om de veranderingen te onderzoeken van diffuus gewogen karakteristieken; correlaties tussen diffuus gewogen MRI karakteristieken en histopathologische respons evaluatie; correlatie tussen pazopanib plasma en PK tumorweefsel; PK en

PD correlatie als tussen pazopanib niveaus en veranderingen in tumor karakteristieken op MRI en tussen pazopanib niveaus (plasma PK en PD) en inductie van (bijna) pathologische complete remissie (* 95% tumor regressie) gemeten in het resectie preparaat; om genexpressie te karakteriseren; proteomics en phospho-proteomic exoom gerichte sequencing en kopie tumornummer afwijking voor en na de behandeling met pazopanib; om de vaataanmaak verandering te onderzoeken in tumorweefsel na neo-adjuvante behandeling met pazopanib waarbij gebruik wordt gemaakt van standaard immuno-histochemie; om te onderzoeken of het mogelijk is de gen expressie veranderingen te onderzoeken in tumorweefsel en perifeer bloed na neo-adjuvante behandeling met pazopanib en radiotherapie; om de potentiële relatie te onderzoeken tussen veranderingen in radiologische beelden, bloed- en tumormarkers en om anti-tumor activiteit te onderzoeken met neo-adjuvante pazopanib en radiotherapie; om de veranderingen in tumorvasculatie te onderzoeken dmv functionele MRI met stabiele pazopanib plasma concentraties. Om de veranderingen in tumor proliferatie markers te onderzoeken en eventuele voorspellers voor wondcomplicaties

Onderzoeksopzet

Een prospectieve Simon two-stage fase II klinische trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Radiotherapie gecombineerd met pazopanib. In het eerste deel van de studie wordt 25 x 2 Gy gecombineerd met pazopanib terwijl in deel II de radiotherapie dosering naar beneden is bijgesteld naar 18 x 2 Gy (gecombineerd met pazopanib).

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke belasting en risico die wordt geassocieerd met deelname aan een wetenschappelijke studie waarbij het compromis is dat er een pazopanib toxiciteits niveau wordt onderzocht; er extra bloedafnames plaats vinden voor de veiligheid en PK en PG; extra tumor biopsien plaatsvinden als mede extra MRI scans.

Het mogelijke voordeel is een betere effectieve neo-adjuvante therapie voorafgaande aan de definitieve chirurgische behandeling

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
AMSTERDAM 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
AMSTERDAM 1066CX
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 bewezen nieuw gediagnoseerd niet-metastatische mediaan- tot hooggradige weke delen sarcoom gelokaliseerd in de extremiteiten, romp and borstwand of de hoofdhalsregio en nek gebied, waarvoor de standaard behandeling een combinatie is van radiotherapie en chirurgie (diep gelegen en/of > 5cm volgens RECIST 1.1 en/of geaccepteerde kleine resectie marge en/of graad II/III volgens de FNCLCC definitie)
- * Leeftijd * 18 jaar
- * WHO performance status * 1
- * Mogelijkheid bereidheid tot bloed afnames voor PK en PD analyses
- * mogelijkheid om orale medicatie in te nemen
- * mogelijkheid en bereidheid om extra MRI scans te ondergaan
- * mogelijkheid en bereidheid om extra tumor biopsies
- * Goede orgaan functies zoals beschreven in de labarotorium waarden van in tabel 1 in het protocol.
- * voor schildklier functies: T4 en TSH waarden moeten binnen de grens van normaal waarden liggen van de deelnemende centra

* geschreven informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerdere maligniteiten, behalve indien ziektevrij voor 5 jaar, of complete resectie van niet-melanoom huidkanker en succesvol behandelde in situ kanker
- * Patienten met terugkerende sarcomen (zelfs zonder eerdere radiotherapie)
- * Ewing sarcoom en andere tumoren uit de PNET familie, rhabdomyosarcoom (beide voor kinderen en volwassenen), osteosarcoom
- * Klinisch significante gastrointestinale afwijkingen welke invloed kunnen hebben op de orale inname van de studie medicatie zoals:
 - * Actieve maag/darm ulcerende ziekte
 - * Inflammatoire bowel ziekte, colitis ulcerosa, of andere gastrointestinale aandoeningen met een verhoogd risico op perforatie
 - * In de medische voorgeschiedenis buik fistula, gastrointestinale perforatie, of een intra-abdominaal abces binnen 28 dagen voor de start van de studie behandeling
 - * Grote resectie van maag of dunne darm
 - * Slecht onder controle te krijgen hypertensie [gedefinieerd als systolische bloed druk (SBP) van * 140 mmHg of diastolische bloeddruk (DBP) van * 90mmHg]
 - * Instabiele of ernstig concurrerende conditie (maw actieve infectie die systemische therapie vereist)
 - * Voortdurende van gecorrigeerde QT interval (QTc) > 480 msec op het ECG
- * In de medische voorgeschiedenis een van de onderstaande cardiovasculaire aandoeningen in de laatste 6 maand:
 - * Cardiale angioplastiek of stent plaatsing
 - * Myocard infarct
 - * Instabiele angina
 - * Symptomatische perifere vasculaire ziekte
 - * Coronair arteriele by-pass graft chirurgie
- * Klasse II, III of IV congestief hartfalen zoals gedefinieerd door de New York Heart Association (NYHA)
- * In de medische voorgeschiedenis een CVA, longembolie of onbehandelde trombose (DVT) in de laatste 6 maand
- * Macroscopische hematurie
- * Hemoptoe die klinisch relevant is in de laatste 4 weken voor de eerste inname van pazopanib
- * Bewijs van actieve bloeding of bloeding diathesis
- * eerdere grote chirurgie of trauma in 28 dagen voor de eerste inname van studie medicatie en/of de aanwezigheid van niet genezende wonden, fractuur of zweer
- * Chemotherapie of radiotherapie in de 2 weken voor de eerste studie medicatie.
- * Biologische therapie of behandeling met een onderzoeksmiddel binnen 28 dagen of 5 halfwaardes, welke langer is, voor de eerste inname van studie medicatie
- * Verboden medicatie zoals genoemd in het protocol in de 14 dagen of 5 halfwaarden van de medicatie, voor visite 1 en voor de duur van de studie

- * Bekende en onmiddellijke vertraagde hypersensitieve reactie of eigenaardige reactie op pazopanib gerelateerde medicatie
 - * Enige psychologische, familiale, sociale of geografische condities die medewerking aan het protocol en de FU mogelijk tegenhoudt; deze omstandigheden moeten met de patient worden besproken voor de start van de studie
 - * vrouwelijke zwangere patienten, borstvoeding gevend of mannelijke of vrouwelijke patienten die in de reproductieve leeftijd zijn die geen effectieve anticonceptie gebruiken;
- NB: Patient die borstvoeding geeft en toestemt om dit te onderbreken tijdens en tot 14 dagen na inname van de studie medicatie kan meedoen met de studie.
- En:
- Bewijs van post-menopausale status, of negatieve urine of serum zwangerschapstest voor vrouwelijke pre-menopausale patienten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-03-2016
Aantal proefpersonen:	27
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	pazopanib
Generieke naam:	pazopanib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2015-004134-95-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02575066
CCMO	NL55004.031.15