

Fase 1-2 studie met Gemcitabine (GCb), depakine (VPA) plus Valganciclovir (GCV) voor de behandeling van uitbehandelde Nasopharynxcarcinoom patiënten.

Gepubliceerd: 02-09-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Doel van deze studie om het Epstein-Barr Virus (EBV) binnen de tumorcellen van het nasopharynx carcinoom (NPC) te gebruiken als therapeutisch doelwit. In deze cellen zit EBV "verstopt" in een latente toestand als gevolg van methylering van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON34295

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Cytolytische virus activatie (CLVA) therapie voor uitbehandeld NPC

Aandoening

- Overige aandoening
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

kanker in de nasopharynx, kanker van de neusholte

Aandoening

Uitbehandeld Nasopharynxcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cytolytische virus activatie (CLVA) therapie, Epstein-barr virus, Nasopharynx carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Voor de eindpunten veiligheid en verdraagzaamheid zullen de bijwerkingen (AE*s), ernstige ongewenste voorvallen (SAE's) en alle klinisch significante veranderingen in de klinische laboratoriumwaarden worden geëvalueerd.

Secundaire uitkomstmaten

- Farmacokinetische eindpunten zullen bestaan uit de volgende parameters: AUC, CSS, Cmax, tmax en t_{1/2}, van de i.v. Gemcitabine toediening en de orale toediening van VPA en GCV.

- Effectiviteit;

Analyse van de klinische respons:

Beoordeling (volgens RECIST criteria) van de tumor activiteit zal worden gemeten om de 2 cycli (12 weken) en zal worden geregistreerd als complete respons, gedeeltelijke respons, stabiele ziekte of progressie.

- Analyse biologische effecten van de lytische inductietherapie:

EBV antigeen presentatie, EBV specifieke DNA en RNA profiling methoden met daarbij EBV-gedreven gen activatie en transcriptie.

- Daarnaast wordt er gekeken naar EBV specifieke T-cel response

Kwaliteit van leven wordt gemeten middels EORTC QLQ-C30 en C35 specifiek voor hoofdhalshers kanker patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire doel:

1. Veiligheid beoordeling, om de toxiciteit van de combinatie behandeling met GCB, VPA en GCV beoordelen. GCB, VPA en GCV zijn allemaal goedgekeurd voor klinisch gebruik bij de voorgestelde dosering.

Secundaire doel:

1. Het exploreren van de farmacokinetische en farmacodynamische profiel van GCB, VPA en GCV.
2. Klinische respons
3. Biologisch effect van GCB, VPA en GCV.
4. Monitoren van de EBV specifieke immuun respons (id est T & B-cel respons) tijdens de behandeling

Doel van het onderzoek

Doel van deze studie om het Epstein-Barr Virus (EBV) binnen de tumorcellen van het nasopharynx carcinoom (NPC) te gebruiken als therapeutisch doelwit. In deze cellen zit EBV "verstopt" in een latente toestand als gevolg van methylering van de virale promotors en alleen enkele niet-immunogene virale eiwitten komen tot expressie, die essentieel zijn voor EBV onderhoud en bijdragen aan de groei van de tumor. Deze zogenaamde cytolytische virus activering (CLVA) therapie activeert genexpressie van het virus in de tumorcellen, waardoor de herkenning door het immuunsysteem verbetert en gevoeligheid voor antivirale therapie ontstaat. Dit zal worden bereikt door gecombineerd gebruik van een chemotherapeutisch middel (gemcitabine), antiepilepticum (en ook HDAC remmer) (valproïnezuur) en een antiviraal middel (valganciclovir).

Onderzoeksopzet

3 - Fase 1-2 studie met Gemcitabine (GCb), depakine (VPA) plus Valganciclovir (GCV) ... 23-05-2025

- Open label, enkel centrum niet gerandomiseerde fase 1-2 studie. In totaal worden 20 patiënten geïncludeerd.
- Elke behandeling cyclus duurt 6 weken. Voor herstel van het immuunsysteem wordt de behandeling na 6 cycli gestaakt. Na de eerste 2 cycli wordt een respons evaluatie verricht om te kijken of de patiënt reageert op de behandeling. Indien er sprake is van stabiele ziekte, partiële respons of complete respons dan kan de patiënt doorgaan met de behandeling. In het geval van progressie zal de patiënt niet verder behandeld worden met voorgestelde behandeling.
- Als een patiënt reageert (SD, PR of CR) en progressie vertoont tijdens de follow-up periode kan de patiënt op nieuw behandeld worden met CLVA, indien de behandelend arts van oordeel is dat deze behandeling de beste optie is.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden op dag 1 en 8 voor IV-toediening van gemcitabine opgenomen op de dagbehandeling.

Patiënten worden verzocht om elke week terug te gaan naar het ziekenhuis voor controle en bloedafname. Iedere 2 weken krijgt de patiënt een niet-invasieve brush dit alleen als de tumor toegankelijk is in de nasopharynx. Elke twaalf weken zal een tumor beoordeling plaatsvinden volgens de RECIST criteria. Van de voorgestelde behandeling verwachten we weinig bijwerkingen, de doseringen zijn laag en de medicatie is reeds geregistreerd voor andere ziekte beelden. Er is geen adequate behandeling beschikbaar voor deze patiënten en de voorgestelde experimentele therapie heeft theoretisch een gunstig effect.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066CX Amsterdam
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)

- Patiënt heeft histologisch bevestigd resterend, terugkerend of gemetastaseerd NPC dat niet is genezen door conventionele curatieve behandelingen en wordt beschouwd als ongeneeslijk, of de patiënt weigert verdere behandeling met conventionele methoden vanwege geassocieerde morbiditeit / mortaliteit of vanwege privé redenen.
- Patiënt heeft een EBV positieve NPC
- Meetbare ziekte, volgens de RECIST criteria
- WHO PS 0-2
- Leeftijd tussen 18 en 70 jaar
- Ondertekend schriftelijk toestemmingsformulier voordat studie activiteiten worden uitgevoerd
- Bereid tot follow-up

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve infectie (infectie waarvoor antibiotica intraveneus wordt toegediend), en/of actieve tuberculose, danwel bekende HIV-infectie.
- Zwangerschap (afwezigheid bevestigd door serum of urine β -HCG-test) of lactatieperiode
- Gelijktijdige behandeling met een andere anti-kanker therapie.
- Aanwezigheid van een ernstige en / of ongecontroleerde gelijktijdige medische ziekte (bijv. ongecontroleerde diabetes mellitus, ongecontroleerde leveraandoening, waaronder chronische virale hepatitis beoordeeld op risico van reactivering, ongecontroleerde actieve infectie zoals HIV-infectie, enz.)
- Patiënten die bekend zijn met overgevoeligheid voor studie medicijnen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-10-2011
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemcitabine
Generieke naam:	Gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Valcyte
Generieke naam:	Valganciclovir
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	valproïne zuur
Generieke naam:	valproïne zuur
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	02-09-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2012
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	EUCTR2010-022444-20-NL
CCMO	NL33500.031.10