

Hydroxychloroquine als een anti-autofagie en chromatine modulerend medicijn in combinatie met erlotinib bij patiënten met een niet-kleincellig longcarcinoom: een single-center single arm open-label fase II studie

Gepubliceerd: 20-02-2012 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het evalueren van de effectiviteit van HCQ en erlotinib combinatie therapie. Translationeel onderzoek is gericht op het exploreren van farmacodynamische, predictieve en surrogaat-eindpunt biomarkers in tumorweefsel en bloed.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37508

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Hydroxychloroquine en erlotinib bij NSCLC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Op afstand gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker, Stadium IV niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autofagie, Erlotinib, Hydroxychloroquine, NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verschil in metabole activiteit van de tumor na een week behandeling ten opzichte van de baseline waarde, gemeten met 18F-FDG PET volgens vooraf vastgelegde PET respons criteria.

Secundaire uitkomstmaten

- * Disease control rate (DCR) volgens RECIST v1.1 met CT-Thorax, progressie-vrije overleving (PFS) na zes maanden behandeling en overall survival (OS) na een jaar behandeling.
- * Bepalen van de mate van autofagie op baseline en de remming van autofagie tijdens behandeling in bloed en tumor samples.
- * Bij progressie zal opnieuw een tumorbiopsie worden genomen om de EGFR mutatie status en de mate van autofagie te evalueren ter analyse van secundaire resistentie mechanismen tegen erlotinib/hydroxychloroquine behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Minder dan 30% van de patiënten met stadium IV NSCLC heeft een respons op de

standaard "platinum based doublet" chemotherapie. Tevens gaat deze behandeling gepaard met relatief veel bijwerkingen. Behandeling met epidermale groeifactor receptor kinase inhibitoren (EGFR TKIs) is geassocieerd met een gunstig bijwerkingsprofiel. Echter, patiënten zijn ofwel primair resistent tegen deze behandeling of ontwikkelen secundaire resistentie tijdens behandeling met EGFR-TKIs. Preklinisch onderzoek heeft aangetoond dat de combinatie van hydroxychloroquine (HCQ) en erlotinib (een EGFR TKI) kan leiden tot het opheffen van primaire en secundaire resistentie voor EGFR TKIs. Chromatine modulatie en inhibitie van autofagie lijken de verantwoordelijke mechanismen te zijn. Door remming van autofagie en chromatine modulatie kan HCQ er voor zorgen dat tumorcellen (weer) gevoelig worden voor erlotinib.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de effectiviteit van HCQ en erlotinib combinatie therapie. Translationeel onderzoek is gericht op het exploreren van pharmacodynamische, predictieve en surrogaat-eindpunt biomarkers in tumorweefsel en bloed.

Onderzoeksopzet

Single-center single arm open-label fase II studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Erlotinib 150 mg eenmaal daags en HCQ 1000 mg eenmaal daags.

Inschatting van belasting en risico

Er bestaat ruime ervaring met het voorschrijven van beide medicijnen en beide zijn veilig bevonden. Een recente fase I studie liet zien dat ook de combinatie veilig kan worden gegeven met een acceptabel bijwerkingsprofiel. Patiënten die worden geïnccludeerd voor deze studie zullen de polikliniek 3-wekelijks bezoeken voor het invullen van een case record form (CRF) en afname van bloed. Op baseline en na een week behandeling zal een PET-CT scan worden gemaakt en een tumorbiopsie worden afgenomen. Het aantal onderzoeken is behoudens de twee PET-CT scans en het tumorbiopsie na een week behandeling niet afwijkend van de gangbare behandeling en diagnostiek.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Postbus 7057
1007 MB 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)

- * Histologisch bewezen stadium IV non-squamous NSCLC patienten.
- * Patienten:
 - * met een activerende EGFR mutatie die progressief zijn onder erlotinib of gefitinib monotherapie.
- OF
- * welke progressieve ziekte hebben na eerdere behandeling met ten minste een lijn platinum doublet based chemotherapie en welke EGFR TKI naïef zijn.
- * Ten minste een meetbare laesie, gedefinieerd als een laesie van * 1 cm in ten minste een dimensie op CT-scan.
- * WHO performance status 0-2.
- * Geen symptomatische hersenmetastasen.
- * Absolute neutrofielen count van ten minste 1500/*l, bloedplaatjes van ten minste 100000/*l en hemoglobine gehalte van ten minste 6 mmol/l.
- * Berekende creatinine klaring van ten minste 60 ml/min.
- * Voldoende leverfunctie: totaal bilirubine * 1.5 x maximale normaalwaarde; ALT, AST, and

alkaline phosphatase * 2.5 x maximale normaalwaarde (in geval van levermetastasen * 5 x).

* Bereid en geschikt om deel te nemen aan de studie.

* 18 jaar of ouder.

* Niet zwanger, geen borstvoeding en bereid om anticonceptie te nemen tijdens de studie indien in de vruchtbare leeftijd.

* Mogelijkheid en bereidheid om "written informed consent" te geven voor de studie.

* Geen recente (< 3 maanden) ernstige (NYHA klasse >1) cardiale ziekte (congestief hartfalen, hartinfarct). Geen voorgeschiedenis van hartritmestoornissen (multifocale PVCs, instabiel boezemfibrilleren, bigeminie, trigeminie, ventriculaire tachycardie) welke symptomatisch is en behandeling behoeft (CTC AE 4.0), of asymptomatisch sustained VT. Asymptomatisch boezemfibrilleren, onder controle met medicatie, is toegestaan.

* Geen cardiale geleidingsstoornis of medicatie dat hiertoe leidt: congenitaal QT-syndroom of onverklaarde plotse hartdood van eerste graads familielid onder de leeftijd van 40 jaar, QT interval > 480 msec.

Patienten met medicatie dat de QT tijd kan verlengen worden niet geïnccludeerd indien het QT-interval > 460 msec is. Medicatie met risico op verlenging van het QT tijdsinterval die niet kan worden gestaakt is toegestaan onder goede controle van de behandelend specialist.

* Geen actieve infectie.

* Geen klinisch significante gastrointestinale ziekte.

* Geen andere actieve maligniteit.

* Geen grote chirurgie (dit betreft niet diagnostische procedures zoals mediastinoscopie of VATS biopsie) in de voorafgaande vier weken.

* Geen behandeling met studiemedicamenten in de vier voorafgaande weken die bekend staan om interactie met autofagie of de EGFR as.

* Geen bekende G6PD deficiëntie.

* Geen bekende psoriasis of porfyrie.

* Geen bekende overgevoeligheid voor 4-aminoquinoline producten.

* Geen bekende retina of gezichtsveld pathologie door eerdere 4-aminoquinoline producten.

* Geen bekende overgevoeligheid voor erlotinib, HCQ of een van hun bestanddelen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zie inclusie criteria

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-07-2012
Aantal proefpersonen:	136
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Plaquenil
Generieke naam:	Hydroxychloroquine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tarceva
Generieke naam:	Erlotinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 21406

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2011-004903-20-NL
CCMO	NL38376.029.12
OMON	NL-OMON21406