

Een fase I studie waarbij TH-302, een tumor-selectief, hypoxie geactiveerde cytotoxische prodrug, getest wordt in combinatie met pre-operatieve chemotherapie bij patiënten met distaal-oesophagale adenocarcinoom of adenocarcinoom van de gastro-esophagale overgang.

Gepubliceerd: 01-07-2015 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

primair doel van het onderzoek:* het bepalen van de MTD van TH-302 gecombineerd met chemoradiotherapie (23 x1.8 Gy met Carboplatinum en Paclitaxel) bij patiënten met distaal oesophagus adenocarcinoom of adenocarcinoom van de gastro-esophagale...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41947

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TH-302 bij slokdarmkanker

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

slokdarmkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Maastricht-Atrium Grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase I, slokdarmkanker, TH-302

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

optreden van

* ongebruikelijke niet-hematologische toxiciteit graad 3 of meer (CTCAE v.

4.0), m.u.v oesophagitis waarvoor graad 3 toxiciteit een aanvaardbare

bijwerking is in 10% van de patiënten. gr 3 oesophagitis bij 50% is

acceptabel, evenals graad 3 nausea en braken (behalve bij gebruik van standaard anti-emetica)

* hematologische toxiciteit graad 4 of hoger

* postoperatieve toxiciteit binnen 30 dagen postoperatief (Clavien-Dindo

classificatie), Voor anatomale lekkage is een graad 4 van 50% aanvaardbaar en voor cardio-respiratoire complicaties tot 30% graad 4.

* iedere graad 2 of hoger non-hematologische toxiciteit, muv oesophagitis, die niet verminderd is tot graad 0 of 1 bij de start van de volgende cyclus chemotherapie

* deelnemer is niet in staat om tgv toxiciteit binnen 2 weken na de vorige met een nieuwe cyclus chemotherapie te starten

Secundaire uitkomstmaten

- * aanwezigheid van hypoxie-respons op basis van veranderingen in hypoxie, berekend uit de vergelijking van HX4 beelden bij baseline en bij eerste toediening van TH 302
- * aanwezigheid van anti-tumor activiteit, bepaald door de mate van pathological Complete Remission (pCR), histopathologic negative circumferential resection margin (CRM), recurrence lokaal en op afstand, progression free en overall survival en respons 1 maand na behandeling
- * correlatie tussen HX4 PET/CT-scans en serum biomarker expression

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De combinatie van TH-302 en chemo-radiatie heeft als gevolg:

- * direct cytotoxisch effect van TH-302 op de hypoxische cellen van de primaire tumor zonder toename van de toxiciteit bij normaal weefsel
- * verhoging van de gevoeligheid van de primaire tumor voor chemo-radiatie door vermindering van de hypoxie-fractie
- * een bijkomend cytotoxisch effect van de TH-302 op normoxische cellen gelegen naast de hypoxische cellen van de primaire tumor
- * een mogelijk cytotoxisch effect op micrometastases.

Doel van het onderzoek

primair doel van het onderzoek:

- * het bepalen van de MTD van TH-302 gecombineerd met chemoradiotherapie (23 x1.8 Gy met Carboplatinum en Paclitaxel) bij patienten met distaal oesophagus adenocarcinoom of adenocarcinoom van de gastro-esophagale overgang. Hieruit kan dan de aanbevolen dosis voor fase II (RD2P) bepaald worden.

secundair doel:

- * het verkennen van de prognotische en voorspellende waarde van de resultaten van herhaalde hypoxia PET/CT-scan bij baseline en na toediening van TH-302 (voor de start van de RCT) .
- * de aanwezigheid van anti-tumor aktiviteit na toediening van TH-302 bepalen

* de relatie verkennen tussen tumor-hypoxie gedetecteerd door den HX4PET/CT scans en de aanwezigheid van de biomarkers HIF-1*, VEGF, CAIX, CD44, microRNA-210 en osteopontin .

Onderzoeksopzet

Open-label, single center fase I studie van het IMP TH-302 in combinatie met standaard chemoradiotherapie bij een 3+3 dosis escalatie bij 3 dosis levels

Onderzoeksproduct en/of interventie

3 cohorts zullen tijdens de standaard chemoradiatie escalerende dosissen TH-302 krijgen. Bij DLT kunnen extra patienten in het cohort geïnccludeerd worden, met een maximum van 6 deelnemers per cohort. Bij elke deelnemer zal een HX4 scan gemaakt worden voor (=dag1) en na de eerste TH-302 dosis (=dag 8). TH-302 zal, via een IV -infuus, een week voor de start van de chemoradiotherapie (=dag 4) toegediend worden en daarna wekelijks, in totaal 6 dosissen. TH-302 dient vóór de Carboplatinum/paclitaxel en vóór de radiotherapie toegediend te worden, De toediening van de chemotherapie moet 2-4 uur na toediening van de TH-302 starten.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers zullen bij baseline een HX4 PET/CT scan krijgen, 1 week voor de start van de standaard chemotherapie poliklinisch de eerste IV toediening van TH-302, gevolgd door HX4scan 4 dagen later. bloedstalen worden op dezelfde dag als HX4 scans genomen, overige toediening van TH-302 gebeurt 2-4 uur voor toediening van de standaard chemo (deelnemers hoeven dus niet extra te komen).

In totaal dus 3 extra ziekenhuisbezoeken:

dag 1 (vrijdag) HX4 scan -> Maastricht Clinic

dag 4 (maandag) eerste toediening T-302 -> Atrium/Orbis

dag 8 (vrijdag) HX4 scan -> Maastricht Clinic

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Dr. Tanslaan 12

6229 ET Maastricht

NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Dr. Tanslaan 12
6229 ET Maastricht
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)

- * PA bewezen slokdarm adenocarcinoom
- * ouder dan 18 jaar
- * UICC T2-4 N0-2 M0, resecteerbaar
- * patiënt besproken in tumorwerkgroep (MDO)
- * geen tumoringroei in omringende organen (oorta, trachea,...)
- *WHO performance status 0-2
- *gewichtsverlies minder dan 10 % de voorbije 6 maanden
- *labwaarden < 7 dagen voor registratie:
Haemotology: haemoglobine >10g/dl, absolute neutrophils * $1.5 \times 10^9/L$, platelets * $100 \times 10^9/L$
Biochemistry: bilirubin within normal limits, AST(SGOT)/ALT (SGPT) * 2.5 institutional upper limit, Creatinine clearance * 60 ml/min.
- *bereid en in staat om zich aan de studievereisten te houden
- * geen voorafgaande bestraling van de thorax
- * geen ernstige chronische obstructieve longaandoening met hypoxie of andere aandoeningen die volgens de onderzoeker hypoxie zouden kunnen veroorzaken
- *vrouwen niet zwanger of lactierend
- *geen bekende HIV, hepatitis B or C of enige andere actieve infectie
- *normaal ECG, met name QT/QTc

*schriftelijke toestemming voor registratie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

*recent (<3 maanden) hartaandoeningen

*eerdere bestraling van de thorax

ernstige chronische obstructieve longaandoening met hypoxie of andere aandoeningen die volgens de onderzoeker hypoxie zouden kunnen veroorzaken

*patiënten waarbij IV moeilijk in te brengen is

*vrouwen: zwanger of lactierend

*bekende HIV, hepatitis B or C of enige andere actieve infectie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 18

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: TH-302

Generieke naam: TH-302

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-07-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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
Ander register	14-27-03/09
EudraCT	EUCTR2014-004700-30-NL
CCMO	NL52134.096.15