

N15DOP: Fase I en farmacologische studie naar orale toediening van ModraDoc006 in combinatie met ritonavir in combinatie met radiotherapie bij patiënten met hoog-risico prostaatkanker

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

Primaire doelstelling: • De maximaal tolereerbare dosis van ModraDoc006/ritonavir vaststellen, gegeven in een wekelijks schema in combinatie met bestraling van de prostaat en hormoontherapie voor patiënten met hoog-risico prostaatkanker met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55802

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N15DOP: Oraal Docetaxel/ritonavir met RT in hoog risico prostaatkanker

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Oraal Docetaxel, Prostaat kanker, Radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De maximaal tolereerbare dosis van ModraDoc006/ritonavir, gegeven in een wekelijks schema in combinatie met radiotherapie en hormoontherapie.

Secundaire uitkomstmaten

- Het veiligheidsprofiel van ModraDoc006/ritonavir in combinatie met radiotherapie in de vorm van acute en late toxiciteit
- De anti-tumor activiteit van ModraDoc/ritonavir in combinatie met radiotherapie en hormoontherapie, in de vorm van tijd tot biochemisch danwel klinisch recidief
- De toepasbaarheid en veiligheid van gebruik van ModraDoc006/ritonavir in de vorm van acute en late toxiciteit
- In deel 1A: De farmacokinetische eigenschappen van docetaxel in dit regime in de vorm van cMax en AUC.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De rol van chemotherapie binnen de behandeling van prostaatkanker is momenteel aan het verschuiven, mede op grond van recente grote fase III trials, waarbij de toevoeging van intraveneus docetaxel aan de primaire behandeling bij

hormoon-naïve prostaatkanker patienten is ge-evalueerd.

In de gemetastaseerde setting werd zowel een verbetering in progressie vrije overleving als overall survival gezien. Langere follow up is noodzakelijk om het effect op de overall survival in niet-gemetastaseerde hoog risico setting te kunnen vaststellen, maar een verbetering van de progressie vrije overleving werd al wel vastgesteld voor deze groep.

In het licht van deze ontwikkelingen, is het doel van dit onderzoek om de standaard primaire behandeling te verbeteren voor de groep patienten met hoog risico niet-gemetastaseerde prostaatkanker, waarbij op grond van tumorkenmerken een zeer agressieve vorm van prostaatkanker is vastgesteld.

Deze studie biedt:

- nog betere selectie (door strengere formulering van 'hoog risico' inclusiecriteria met tegelijkertijd histologisch bewezen positieve lymfeklieren) van een zeer hoog risico populatie met een agressieve vorm van prostaatkanker, voor wie vroege behandeling met chemotherapie voordeel kan opleveren, in de vorm van uitstellen danwel voorkomen van recidief prostaatkanker na de primaire behandeling.
- Concurrente behandeling met chemoradiatie, waarbij door radiosensitiserende eigenschappen van docetaxel wellicht een betere lokale tumorcontrole kan worden bereikt. De veiligheid van de combinatie RT en iv docetaxel is reeds in 6 fase I/II trials getest.
- Voordeel van orale boven intraveneuze behandeling met docetaxel, in termen van verminderde toxiciteit (neutropenie, overgevoelighedsreacties en polyneuropatie) met mogelijkheid tot langere effectieve behandeling met verbetering van het patientcomfort.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- De maximaal tolereerbare dosis van ModraDoc006/ritonavir vaststellen, gegeven in een wekelijks schema in combinatie met bestraling van de prostaat en hormoontherapie voor patiënten met hoog-risico prostaatkanker met positieve lymfeklieren.

Secundaire doelstellingen:

- Het veiligheidsprofiel van ModraDoc006/ritonavir in combinatie met radiotherapie vaststellen in de vorm van acute en late toxiciteit
- De anti-tumor activiteit van ModraDoc/ritonavir in combinatie met radiotherapie en hormoontherapie inschatten
- De toepasbaarheid en veiligheid van langdurig gebruik van ModraDoc006/ritonavir onderzoeken
- In deel 1A: De farmacokinetische eigenschappen van docetaxel in dit regime onderzoeken

Exploratieve doelstellingen:

- De mogelijkheden en toepasbaarheid van exploratieve biomarkers in tumor biopten onderzoeken, zoals onderzoek naar genexpressie profielen op tumormateriaal

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, niet-gerandomiseerde, monocentrum, dosisescalatie fase I studie, waarin behandeling met ModraDoc006/ritonavir in combinatie met radiotherapie en hormoontherapie wordt gegeven aan patiënten met hoog risico prostaatkanker met positieve lymfeklieren.

De hormoontherapie (HT) zal voor 36 maanden worden gegeven, max 12 weken na start van de HT, begint de gecombineerde behandeling met wekelijks ModraDoc/ritonavir met dagelijkse bestralingen van de prostaat (5 fracties per week voor 7 weken).

Tijdens de radiotherapie wordt ModraDoc/ritonavir volgens een dosisescalatie schema gegeven (dosis-escalatiefase). Het dosisescalatie schema in deel 1A bestaat uit 7 weken behandeling met ModraDoc/ritonavir op 4 dosisniveaus, waarin patiënten zullen worden toegewezen met behulp van een statistisch model (TITE-CRM) met evaluatie van zowel de acute als de late toxiciteit. In deel 1B worden patiënten vanaf week 1 tot en met week 18 (tm 11 weken na de radiotherapie) behandeld met een vaste dosering van ModraDoc/ritonavir (adjuvante fase)

Veiligheid zal worden geëvalueerd als maximaal tolereerbare dosis en beschrijving van acute en late toxiciteit.

Tumorrespons zal worden geëvalueerd aan de hand van de kliniek, serum PSA waarden MRI-scans

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toevoeging van ModraDoc006/ritonavir in wekelijks schema aan de standaardbehandeling met hormonale therapie en radiotherapie.

Inschatting van belasting en risico

Het risico van de studie wordt als matig ingeschat op grond van;

- 1) het studiemedicijn is uitvoerig getest in twee fase I studies
- 2) de veiligheid van intraveneus gegeven docetaxel in combinatie met radiotherapie van de prostaat is getest in 6 fase I/II onderzoeken.
- 3) de toxiciteit wordt intensief gemonitord. DLT criteria zijn strikt geformuleerd na uitvoerig multidisciplinair overleg. De restricties aan geaccepteerde incidentie van DLT's zijn strenger (in vergelijking met reguliere fase I 3+3 designs) en zowel de acute als late toxiciteit wordt meegenomen in het TITE-CRM design.

Patienten lopen het risico op toxiciteit gerelateerd aan docetaxel en gerelateerd aan radiotherapie van de prostaat.

Toxiciteit van docetaxel bestaat onder andere uit: beenmergsuppressie, gastro-intestinale klachten (misselijkheid, braken, diarree), haarverlies, nageltoxiciteit en oedemen. Van ritonavir wordt op deze dosering geen tot minimale toxiciteit verwacht, meest voorkomende klachten zijn van gastro-intestinale aard. Van de bestraling op de prostaat bestaat de belangrijkste toxiciteit uit diarree en mictieklachten.

Mictieklachten en diarree, werden tevens in eerdere fase I/II studies met gecombineerde behandeling met radiotherapie en docetaxel, als belangrijkste toxiciteiten beschreven.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Histologisch bewezen prostaatkanker
2. Hoog risico prostaatkanker met radiologisch bewezen >4 positieve lymfeklieren
3. Hoog risico prostaatkanker, waarvan de kenmerken bestaan uit: tumor stadium $\geq T2c$, Gleason score $\geq 4+3$, geen eisen aan PSA-waarde
4. Geen tekenen van metastasering op standaard beeldvorming.
5. Leeftijd ≥ 18 jaar
6. Adequate hematologische, renale en hepatische functies
7. WHO performance status 0-2
8. Alleen voor deel 1A: In staat en gemotiveerd om de benodigde bloedafnames te ondergaan
9. Levensverwachting van ≥ 3 maanden
10. In staat en gemotiveerd om orale medicatie in te nemen
11. In staat en gemotiveerd om schriftelijke toestemmingsverklaring te tekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke vorm van behandeling met experimentele medicatie, chemotherapie of immunotherapie binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de experimentele behandeling. Hormoontherapie behandeling mag maximaal 12 weken voorafgaand aan de radiotherapie gestart zijn.
2. Bestraling van het bekken in het verleden
3. Eerdere behandeling met taxanen
4. TURP binnen 3 maanden voorafgaand aan de start van de studie
5. Prostatectomie in het verleden
6. Elke contra-indicatie voor ondergaan van MRI
7. Aanzienlijke bezwaren voor marker implantatie voor radiotherapie
8. Onbetrouwbare anticonceptie methoden
9. Aanhoudende graad 1 overschrijdende toxiciteit van voorafgaande chemotherapie, met uitzondering van haarverlies
10. Onvoldoende behandelde infectieuze aandoeningen inclusief humaan-immunodeficiëntie virus (HIV-1 of HIV-2)
11. Hepatitis B of C infectie in het verleden
12. Darmobstructies of darmmotiliteitsproblemen die de resorptie van medicatie kunnen beïnvloeden volgens beoordeling van de behandelende arts.
13. Gelijktijdig gebruik van MDR en CYP3A modulerende medicatie
14. Pre-existente neuropathie die NCI-CTCAE v 4.03 graad 1 overschrijdt.
15. Aanwezigheid van elke bijkomende ziekte, neurologische of metabole

disfunctie, bevinding bij lichamelijk onderzoek of laboratoriumonderzoek, van waaruit redelijke verdenking op een aandoening bestaat die een contra-indicatie vormt voor het gebruik van een experimenteel medicijn of die voor de patiënt een hoog risico vormt voor het optreden van behandelingsgerelateerde complicaties.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 20-02-2017

Aantal proefpersonen: 35

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: -

Generieke naam: ModraDoc006

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: norvir

Generieke naam: ritonavir

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-10-2015

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2021

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	EUCTR2015-004272-30-NL
CCMO	NL55216.031.15