

Een fase I/I, niet gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit en haalbaarheid van de combinatie everolimus, capecitabine en cetuximab bij patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom

Gepubliceerd: 06-02-2009 Laatste bijgewerkt: 05-05-2024

Het doel van het onderzoek is het vaststellen van de MTD van de combinatie everolimus, capecitabine en cetuximab bij patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom, om vervolgens de effectiviteit van de combinatie te onderzoeken. Het primaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32581

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CEC-studie

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd pancreascarcinoom, uitgezaaide alveolaire kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EGFR inhibitie, mTOR inhibitie, pancreas carcinoom, Pharmacodynamiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het doel van het onderzoek is het vaststellen van de MTD van de combinatie everolimus, capecitabine en cetuximab bij patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom, om vervolgens de effectiviteit van de combinatie te onderzoeken, waarbij het primaire doel is vaststellen van de respons rate.

Secundaire uitkomstmaten

Als secundaire eindpunten zijn gedefinieerd: tijd tot progressie van ziekte, de duur van de respons, het vaststellen van het toxiciteitsprofiel en de farmacodynamiek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pancreaskanker is een niet veel voorkomende vorm van kanker (ongeveer 3% van alle kankers), maar heeft wel een hoge kanker gerelateerde mortaliteit, met een 5-jaars overleving van 1-4%. De behandeling van keuze is chirurgie, maar helaas blijkt bij presentatie minder dan 25% van de patiënten voor operatie in aanmerking te komen. Alhoewel we afgelopen jaren veel vooruitgang hebben geboekt op het gebied van de behandeling van kanker, geldt dit helaas niet voor patiënten met alvleesklierkanker.

Ondanks dat mutatie van de epidermale groeifactor receptor (EGFR) zeldzaam is bij patiënten met een pancreascarcinoom (2-4%), bij ongeveer de helft van de patiënten is sprake van overexpressie van deze receptor. Deze overexpressie

correleert met een slechte prognose. Recent is er in verschillende studies gekeken naar de activiteit van remmers van de EGFR, maar ondanks de biologische achtergrond zijn de resultaten teleurstellend. Een van de oorzaken voor de observatie dat EGFR remmers minimale activiteit laten zien bij alvleesklierkanker is de aanwezigheid van meerdere geactiveerde signaal transductieroutes. Daarom is een manier om de effectiviteit van de behandeling te verbeteren de gelijktijdige blokkade van verschillende pathways die een belangrijke rol spelen bij de overleving van kankerpatiënten. Een mogelijkheid voor een gecombineerde blokkade zou een monoclonaal antilichaam gericht tegen de EGFR en een remmer van de phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway zijn, aangezien beide zowel upstream als downstream van dezelfde signaal transductieroute blokkeren. Uit preklinisch onderzoek is inderdaad naar voren gekomen dat gelijktijdige blokkade van de PI3K pathway (via een van de doelwit eiwitten mTOR) en EGFR synergistisch zijn in anti-kankeractiviteit. Bovendien voorkomt de gelijktijdige toediening upregulatie van de PI3K pathway en kan het resistentie tegen EGFR remmers voorkomen.

Er is een goede rationale om deze zogenaamde *targeted therapie* te combineren met klassieke chemotherapie. Voor pancreaskanker zou dit gemcitabine zijn, maar een fase I studie heeft aangetoond dat gemcitabine gecombineerd met een mTOR remmer leidt tot ernstige beenmergtoxiciteit. Daarom zullen we in onze studie capecitabine als chemotherapeuticum toedienen. Bovendien is er nog een ander argument om capecitabine te verkiezen boven gemcitabine. Thymidine phosphorylase (TP) is een belangrijk enzym dat een rol speelt in de omzetting van 5-FU naar de actieve cytotoxische vorm, waarbij het de effectiviteit van 5-FU versterkt. Aan de andere kant speelt TP een rol bij tumor angiogenese door de enzymatische omzetting van thymidine in dRib. Aangezien is aangetoond dat mTOR remming dRib kan blokkeren, zal mTOR remming gecombineerd met capecitabine als gevolg hebben dat het TP-escape mechanisme ten tijde van 5-FU therapie wordt tegengegaan.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het vaststellen van de MTD van de combinatie everolimus, capecitabine en cetuximab bij patiënten met een gemetastaseerd pancreascarcinoom, om vervolgens de effectiviteit van de combinatie te onderzoeken. Het primaire doel is vaststellen van de respons rate. Als secundaire eindpunten zijn gedefinieerd: tijd tot progressie, duur van de respons, het vaststellen van het toxiciteitsprofielen en de farmacodynamiek.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een fase I/II niet gerandomiseerd single center onderzoek, uitgevoerd als een 2-steps design. Het eerste deel (fase 1) is het vinden van de maximaal tolereerbare dosis (MTD), waarbij dosis escalaties zullen plaatsvinden van everolimus en capecitabine. In het 2e deel (fase 2) wordt de

effectiviteit en haalbaarheid van de combinatie everolimus, capecitabine en cetuximab onderzocht bij patiënten met uitgezaaide alvleesklierkanker. Tevens wordt in het fase 2 deel biomarker onderzoek gedaan.

Onderzoeksopzet fase 1 deel:

In de eerste week worden patiënten alleen met everolimus behandeld.

Capecitabine wordt gedurende 2 weken toegediend, gevolgd door 1 week rust.

Capecitabine toediening start op dag 8. Cetuximab wordt wekelijks via een infuus toegediend. Ook cetuximab start op dag 8. Cetuximab wordt in vaste doseringen toegediend, terwijl de doseringen van everolimus en capecitabine variëren per dose level.

Eerste dose level:

Everolimus 5 mg per dag, continu. Capecitabine 600 mg/m² twee maal per dag, gedurende 2 weken, gevolgd door 1 week rust. Cetuximab 400mg/m² (infuus van 120 min) eerste gift, gevolgd door 250 mg/m² (60 min infuus) wekelijks.

Tweede dose level:

Everolimus 10 mg per dag, continu. Capecitabine 600 mg/m² twee maal per dag, gedurende 2 weken, gevolgd door 1 week rust. Cetuximab 400mg/m² (infuus van 120 min) eerste gift, gevolgd door 250 mg/m² (60 min infuus) wekelijks.

Derde dose level:

Everolimus 10 mg per dag, continu, Capecitabine 800 mg/m² twee maal per dag, gedurende 2 weken, gevolgd door 1 week rust. Cetuximab 400mg/m² (infuus van 120 min) eerste gift, gevolgd door 250 mg/m² (60 min infuus) wekelijks.

Study design phase II part

Als de MTD bereikt is zullen 14-25 patiënten met alvleesklierkanker worden geïncludeerd in het fase 2 deel. In het fase 2 deel wordt opnieuw gestart met everolimus. Op dag 8 wordt de eerste dosis van cetuximab toegediend.

Capecitabine start op dag 15. Er is gekozen voor deze volgorde, omdat in het fase 2 deel ook translationeel onderzoek zal worden verricht.

Everolimus wordt oraal toegediend in een dosering van 5 of 10 mg 1 maal per dag (afhankelijk MTD fase 1 deel).

Capecitabine wordt ook oraal toegediend in een dosering van 400 - 800 mg/m² twee maal per dag, gedurende 14 dagen gevolgd door 1 week rust. (afhankelijk MTD fase 1 deel). cetuximab wordt toegediend via een infuus, waarbij de eerste gift 400 mg/m² (gedurende 120 min) zal bedragen en alle daarop volgende giften 250 mg/m² (60 min).

Onderzoeksproduct en/of interventie

In het fase I gedeelte van de studie willen we in eerste instantie onderzoeken wat de maximaal tolereerbare dosis (MTD) is van de mTOR remmer everolimus, gecombineerd met capecitabine en cetuximab. Hierbij zullen we starten met een dosis van 5 mg everolimus per

dag (continu), capecitabine 600 mg/m² twee maal per dag gedurende 2 weken gevolgd door 1 week rust en cetuximab 400 mg/m² intraveneus dag 1, gevolgd door 250 mg/m² wekelijks intraveneus. Het tweede dosis niveau: 10 mg everolimus per dag (continu), capecitabine 600 mg/m² twee maal per dag gedurende 2 weken gevolgd door 1 week rust en cetuximab 400 mg/m² intraveneus dag 1, gevolgd door 250 mg/m² wekelijks. Het derde dosis niveau: 10 mg everolimus per dag (continu), capecitabine 800 mg/m² twee maal per dag gedurende 2 weken gevolgd door 1 week rust en cetuximab 400 mg/m² intraveneus dag 1, gevolgd door 250 mg/m² wekelijks. Afhankelijk van de uitkomst zal de MTD worden gebruikt voor het fase II deel van de studie.

Inschatting van belasting en risico

Voorafgaand aan de start van de studie zal een uitgebreid gesprek, lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek en beeldvorming plaatsvinden.

Een cyclus bestaat uit 3 weken, waarin patiënten dagelijks everolimus slikken en 2 weken capecitabine, gevolgd door een week rust. Cetuximab wordt wekelijks op de poli via een infuus toegediend. Gedurende het onderzoek vinden er regelmatig controles en bloedonderzoeken plaats om te kijken hoe het met de patient gaat en om te evalueren hoe de patiënten de toegediende medicijnen verdragen. Na 3 cycli, dat wil zeggen 9 weken, zal evaluatie plaatsvinden van de respons door middel van opnieuw een CT scan.

De te verwachten bijwerkingen van everolimus zijn misselijkheid, braken, diarree, vermoeidheid, anorexie, beenmergsuppressie, pneumonitis en dyslipidemie. Capecitabine kan misselijkheid, braken, diarree, beenmergsuppressie en een hand-voetsyndroom veroorzaken. Cetuximab toediening kan leiden tot een allergische reactie en huidafwijkingen (acne-achtig beeld).

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
Nederland

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)

- *Cytologisch of histologisch bevestigd adenocarcinoom van de pancreas
- *gemetastaseerde pancreas kanker
- *ECOG/ WHO performance 0-2
- *Leeftijd > 18 years
- *Levensverwachting > 3 maanden
- *Adequate nierfunctie (creatinine < 150 µmol/L)
- *Adequate lever functie (bilirubine < 2.5 X bovengrens, ALAT or ASAT < 5.0 X bovengrens in geval van levermetastasen, anders < 2.5 X de bovengrens van normaal
- *Adequate beenmergfunctie (leucocyten > 3.0 x 10⁹/L, trombocyten > 100 x 10⁹/L)
- *Mentaal en fysiek in staat om behandeling te ondergaan en follow up

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- *Aanwijzingen CZS metastasen
- *Zwangerschap of patienten (man/vrouw) die zwanger kunnen worden zonder adequate anticonceptie en borstvoeding
- *Gelijktijdige behandeling met experimentele medicatie of andere anti-kanker behandeling
- *Eerdere behandeling met cetuximab
- *Andere maligniteit de afgelopen 5 jaar, behalve adequaat behandeld basaalcel carcinoom of cervix carcinoom
- *Medische of psychische conditie waardoor de patient niet in staat is om de studie af te maken of informed consent te tekenen.
- *Ernstige co-morbiditeit

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2009
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	certican
Generieke naam:	everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	erbitux
Generieke naam:	cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	xeloda
Generieke naam:	capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-02-2009
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2008-007686-24-NL
CCMO	NL25955.018.08