

Veiligheid en effectiviteit van de toevoeging van simvastatine aan cetuximab in k-ras gemuteerde patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

Een een-armige, multicenter, fase II studie in een Simon two stage design.

Gepubliceerd: 19-03-2010 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Het doel is een mediane progressie vrije overleving te bereiken bij k-ras gemuteerde CRC patiënten door de combinatie van simvastatine en cetuximab, conform de PFS bij k-ras wild type CRC patiënten die met cetuximab behandeld worden (op basis van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35030

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RASTAT-C

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colorectaal kanker, dikke darm kanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: LUMC, Merck

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cetuximab, colorectaal carcinoom, EGFR inhibitors, k-ras

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het percentage k-ras gemuteerde, gemetastaseerde CRC patienten vrij van progressie en levend 12.5 weken na de eerste gift cetuximab (14 weken na de baseline scan) in combinatie met simvastatine.

Secundaire uitkomstmaten

- veiligheid van de combinatie cetuximab en simvastatine in deze patientenpopulatie
- overall survival
- progressie vrije overleving
- response rate
- correlatie tussen huidtoxiciteit en effectiviteit van de combinatie cetuximab en simvastatine in deze patientenpopulatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recent is aangetoond dat cetuximab als 3e lijnsbehandeling bij colorectaal carcinoom patienten alleen zinvol is wanneer deze patienten geen mutatie in het

k-ras gen hebben. Aangezien er voor patiënten met gemuteerd k-ras geen 3e lijns behandeling beschikbaar is, testen we met deze studie de toevoeging van simvastatine, waarbij we pogen de expressie van het gemuteerde k-ras te remmen. Statines remmen de productie van C15 en C17 via de mevalonaat pathway, welke beiden essentieel zijn voor de post-translationele modificatie van k-ras. De hypothese is dat statines de expressie van het gemuteerde k-ras remmen en het phenotype dus verandert in wild type, waardoor de patient sensitief zou zijn voor cetuximab.

Doel van het onderzoek

Het doel is een mediane progressie vrije overleving te bereiken bij k-ras gemuteerde CRC patiënten door de combinatie van simvastatine en cetuximab, conform de PFS bij k-ras wild type CRC patiënten die met cetuximab behandeld worden (op basis van historische resultaten 14 weken). Daarnaast wordt gekeken naar de veiligheid van deze combinatie in deze groep patiënten, de overall survival, de correlatie tussen huidtoxiciteit en respons op cetuximab en zijn er een aantal onderzoeksvragen op het gebied van translationeel onderzoek, naar mogelijke biomarkers en predictieve of prognostische markers.

Onderzoeksofzet

Een eenarmige, multicenter, fase II onderzoek in een Simon two stage design.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Wekelijkse- infusie van cetuximab en dagelijks gebruik van simvastatine.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten moeten voor deze behandeling gedurende wekelijks naar het ziekenhuis komen voor cetuximab infusie en bloedonderzoek. De infusie van cetuximab duurt ongeveer 2 uur per keer.

Het voornaamste risico is dat patiënten bijwerkingen van de behandeling ondervinden zonder dat zij ook baat hebben bij de behandeling. Voor cetuximab geldt dat de voornaamste toxiciteit diarree en elektrolytstoornissen zijn, daarnaast wordt ook frequent huidtoxiciteit gezien, echter dit lijkt alleen op te treden wanneer de tumor ook reageert op de behandeling. Bijwerkingen van statines zijn op basis van de literatuur mild en treden niet vaak op. Hierbij gaat het met name om myopathie, leverfunctiestoornissen en in zeldzame gevallen rhabdomyolyse.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

albinusdreef 2
2333ZA Leiden
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

albinusdreef 2
2333ZA Leiden
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)

- Lokaal uitgebreid/ gemetastaseerd colorectaal carcinoom na falen van 1e en 2e lijns behandeling.
- Mutatie in codon 12, 13 of 61 van het k-ras gen in tumorweefsel
- Adequate conditie (WHO 0-2)
- Adequate orgaanfunctie
- Informed consent
- Leeftijd $\geq$ 18 jaar

- Progressieve ziekte in de laatste 3 maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling met EGFRinhibitors
- Symptomatische hersenmetastasen
- Gebruik van verapamil of amiodaron
- Symptomatische hypothyreoïdie
- Interstitiele longziekte in de voorgeschiedenis
- Bijwerkingen tijdens eerder statine gebruik

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-12-2010
Aantal proefpersonen:	46
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Erbitux
Generieke naam:	cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Simvastatine
Generieke naam:	simvastatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2009-017384-42-NL
CCMO	NL30642.058.10