

Een fase 1b/2 studie met het agonistische TRAIL-R1 antilichaam mapatumumab in combinatie met cisplatin en radiotherapie als eerstelijns behandeling bij patienten met cervixcarcinoom in een gevorderd stadium

Gepubliceerd: 16-11-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doel:Fase 1b: -Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende doseringen mapatumumab in combinatie met cisplatin en radiotherapie bij patienten met lokaal uitgebreid cervixcarcinoomFase 2: -Het evalueren van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35431

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mapatumumab met cisplatin en radiotherapie bij cervixcarcinoom

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

baarmoederhalskanker, Cervixcarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Human Genome Sciences Inc. levert de mapatumumab

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cervixcarcinoom, cisplatine, mapatumumab, radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1b: de veiligheid en verdraagbaarheid van mapatumumab in combinatie met cisplatin en radiotherapie

Fase 2: de effectiviteit van mapatumumab in combinatie met cisplatin en radiotherapie

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1b:

- De dosering mapatumumab die veilig kan worden gegeven in combinatie met cisplatin en radiotherapie
- Het veranderen van moleculaire parameters voor start van de behandeling vergeleken met die gedurende en na behandeling
- Het veranderen van de immunorespons voor start van de behandeling vergeleken met die gedurende en na behandeling

Fase 2:

- Veiligheid en verdraagbaarheid van de dosis mapatumumab die in het fase 1b deel is geïdentificeerd.

- Het veranderen van moleculaire parameters voor start van de behandeling vergeleken met die gedurende en na behandeling
- Het veranderen van de immunorespons voor start van de behandeling vergeleken met die gedurende en na behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor lokaal uitgebreid cervix carcinoom is chemoradiotherapy de standaardbehandeling. Deze behandeling geeft een reductie van 30-50% op het risico aan cervix carcinoom te overlijden vergeleken met alleen radiotherapie. De 5-jaarsoverleving is echter, ondanks deze behandeling, slechts 52%. TRAIL (tumor necrosis factor related apoptosis inducing ligand) is onderdeel van de TNF (tumor necrosis factor) familie en induceert celdood door binding aan de death receptors DR4 en DR5. Mapatumumab (TRM-1) is een recombinant, humaan monoclonaal antilichaam met grote affiniteit voor DR4 en induceert celdood in verschillende kankercellen in vitro en in vivo. In combinatie met chemotherapie wordt veelal een synergistisch effect gezien. In meerdere fase-1 en 2 studies, zowel als monotherapie als in combinatie met chemotherapie, bleek mapatumumab goed verdragen te worden. De fase 1b studie waarbij gemcitabine, cisplatin en mapatumumab werden gegeven liet zien dat een dosis van 30 mg/kg mapatumumab goed verdragen werd.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Fase 1b:

-Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van oplopende doseringen mapatumumab in combinatie met cisplatin en radiotherapie bij patienten met lokaal uitgebreid cervixcarcinoom

Fase 2:

-Het evalueren van de effectiviteit van mapatumumab in combinatie met cisplatin en radiotherapie bij patienten met lokaal uitgebreid cervixcarcinoom

Secundaire doelen:

Fase 1b:

- het bepalen van de dosering mapatumumab die veilig kan worden gegeven in combinatie met cisplatin en radiotherapie bij patienten met lokaal uitgebreid cervixcarcinoom, met een maximale dosering van 30 mg/kg mapatumumab.
- Het vergelijken van moleculaire parameters voor start van de behandeling met

die gedurende en na behandeling

-Monitoren van de immunorespons op mapatumumab

Fase 2:

-Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de mapatumumab dosis die in het fase 1b deel is geïdentificeerd.

-Het vergelijken van moleculaire parameters voor start van de behandeling met die gedurende en na behandeling

-Monitoren van de immunorespons op mapatumumab

Onderzoeksopzet

Het is een open label studie, waarbij mapatumumab wordt toegediend in combinatie met cisplatin en radiotherapie bij patiënten met lokaal uitgebreid cervixcarcinoom. Het onderzoek bestaat uit een fase-1 en een fase-2 deel. Maximaal 42 patiënten zullen worden geïncludeerd. In het fase-1 deel zullen maximaal 2 dosisstappen mapatumumab (10 mg/kg en 30 mg/kg) worden geevalueerd. De maximale dosering die in het fase-1 deel veilig is gebleken, is de dosering die in het fase-2 deel zal worden gegeven. Mapatumumab wordt 3x IV gegeven, op dag 1, 22 en 45. Cisplatin 6x IV op dag 8, 15, 22, 29, 36 en 45. Radiotherapie start op dag 8 gedurende 5 dagen per week, 5 weken lang. Ten slotte brachytherapie op dag 43 en 50.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten worden behandeld met cisplatin, radiotherapie en het experimentele middel mapatumumab. Mapatumumab wordt 3 keer (elke 3 weken) gedurende 2 uur IV gegeven. In dezelfde periode wordt cisplatin 6 keer (elke week) gedurende 4 uur IV gegeven. Tevens radiotherapie gedurende 5 weken, 5 dagen per week gevolgd door 2 keer brachytherapie.

Inschatting van belasting en risico

Voor start van de studiebehandeling vindt er een screening plaats. Deze bestaat uit een polikliniekbezoek inclusief lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek en een ECG. Vervolgens start de behandeling, patiënten krijgen het eerste mapatumumabinfuus op de dagbehandeling. Vervolgens worden ze gedurende 6 weken elke week een nacht opgenomen voor de cisplatinkuren. Aansluitend aan de 3e en 6e cisplatinkuur wordt ook mapatumumab gegeven. Op de dag van de eerste kuur cisplatin start tevens de radiotherapie, 5 dagen per week gedurende 5 weken. In de 2 weken daarna wordt wekelijks brachytherapie gegeven. Voor elke kuur wordt bloedonderzoek gedaan. Voor start, gedurende en na de behandeling wordt tumorweefsel afgenomen voor het bepalen van moleculaire markers. Het weefsel wordt afgenomen op momenten dat patiënten onder narcose danwel plaatselijk verdoofd zijn in het kader van hun standaardbehandeling, met uitzondering van het uitstrijkje op dag 8 van de studie. Hiervoor moeten patiënten echter apart consent geven (zie ook pagina 18 van het protocol).

Mapatumumab is eerder in combinatie met cisplatin gegeven en werd toen goed

verdragen tot en met de maximaal geteste dosering van 30 mg/kg. Omdat mapatumumab nog niet eerder met radiotherapie is gecombineerd, is voorzien in een fase-1b deel waarbij opklimmende doseringen mapatumumab worden getest.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001
9700 RB Groningen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Postbus 30.001
9700 RB Groningen
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)

1. Patienten met histologisch of cytologisch bewezen stadium IB2, IIA2, IIB, III, en IVA

- cervixcarcinoom, volgens de FIGO classificatie;
2. adequate beenmerg-, nier- en leverfunctie
 3. Performance score van 0 of 1 (volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale)
 4. 18 jaar of ouder
 5. levensverwachting van meer dan 12 weken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Comorbiditeit die, naar het oordeel van de onderzoeker, voor een hoger risico op behandelcomplicaties zorgt of voor een minder goed beoordeelbare klinische respons kan zorgen.
2. Cytotoxische middelen, hormonale therapie of radiotherapie in de 3 weken (6 weken for nitrosureumderivaten of mitomycine-C) voorafgaand aan dag 1, kuur 1; onderzoeksmedicatie in de 4 weken voorafgaand aan dag 1, kuur 1.
3. Noodzaak tot gelijktijdige andere antikanker behandeling (chirurgie, radiotherapie, chemotherapie, immunotherapie, radiofrequency ablatie) of andere onderzoeksmiddelen gedurende de duur van de studiebehandeling.
4. Uitgebreide chirurgie binnen 4 weken voor inclusie, kleine chirurgische ingrepen (m.u.v. plaatsing veneuze toegangspoort) binnen 2 weken voor inclusie; of nog niet hersteld van de chirurgische ingreep.
5. Gebruik van systemische steroïden binnen 1 week voor inclusie, m.u.v. steroïden gebruikt als onderdeel van een antiemetisch regime of als onderhoudsbehandeling voor een niet-maligne ziekte.
6. Infectie waarvoor opname in een ziekenhuis of antibiotica in de 2 weken voorafgaande aan inclusie noodzakelijk was
7. Bekende hersen of ruggenmerg metastasen tenzij adequaat behandeld (chirurgie of radiotherapie) zonder aanwijzingen voor progressie en neurologisch stabiel zonder anticonvulsieve medicatie en steroïden.
8. Bekende HIV infectie.
9. Instabiele angina, myocard infarct, cerebrovasculair accident, > klasse II hartfalen volgens de New York Heart Association Classification voor hartfalen in de 6 maanden voorafgaand aan inclusie.
10. Zwangere vrouw of borstvoeding gevende moeder

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:	22-11-2010
Aantal proefpersonen:	42
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatine
Generieke naam:	cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nvt
Generieke naam:	mapatumumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2009-015941-22-NL
CCMO	NL28521.042.09