

Pre-operatieve administratie van anti-EGFR monoklonale antistoffen (cetuximab) voor het verwijderen van circulerende tumorcellen bij patiënten die een curatieve behandeling ondergaan voor colorectale levermetastases

Gepubliceerd: 19-09-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Het hoofddoel van deze studie is te bepalen of een eenmalige neo-adjuvante gift cetuximab (gegeven 48 uur voor de operatie) in patiënten die een curatieve lokale behandeling van levermetastases ondergaan resulteert in een afname van CTCs. Daarnaast...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47303

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PremAb-DOSE studie

Aandoening

- Maagdarmsysteemneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

uitzaaiingen lever

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W,CCA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antilichaam therapie, chirurgie, darmkanker, immuuntherapie, lever, metastasen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is de hoeveelheid CTCs op verschillende tijdstippen na het toedienen van cetuximab, namelijk de ochtend van operatie, direct voor en na de operatie, 24 uur na de operatie, 1 week na de operatie en 1 maand na de operatie. De andere primaire onderzoeksmaat is de laagste dosis waarbij dit bereikt wordt.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindmaten zijn groei inhibitie van tumorcellen en induceren van antilichaam afhankelijke fagocytose door plasma van patiënten behandeld met cetuximab. Tevens zijn het expressieniveau van EGFR op CTCs, het immuun profiel, RAS mutatie status en ziekte vrije overleving secundaire onderzoeksmaten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een van de meest voorkomende complicaties van het colorectaal carcinoom is het krijgen van uitzaaiingen, wat resulteert in een hoge morbiditeit en

mortaliteit. Eerder hebben wij aangetoond dat abdominale chirurgie (wat noodzakelijk is om de primaire tumor en/of levermetastasen te verwijderen), het risico op het krijgen van levermetastasen sterk verhoogd. Dit komt doordat de operatie een systemische ontstekingsreactie uitlokt welke vasculaire veranderingen in de lever teweegbrengt waardoor circulerende tumorcellen (CTCs) gemakkelijk kunnen aanhechten in de lever en uitgroeien tot metastasen. CTCs zijn in de overgrote meerderheid van de patiënten met colorectaal carcinoom en patiënten met colorectale levermetastasen aanwezig en de aanwezigheid van deze CTCs in zowel patiënten met alleen de primaire tumor in situ als patiënten met levermetastasen is gecorreleerd met een slechtere overleving. Wij denken dus dat zowel bij patiënten met een primair coloncarcinoom als bij patiënten met levermetastasen resectie van de tumor (operatie) resulteert in implantatie en metastasering van CTCs. Wij hebben recent aangetoond in diverse experimentele modellen dat pre-operatieve toediening van anti-tumor antilichamen (mAb) de verhoogde kans op metastasering na chirurgie kan tegengaan. Hierin speelt antilichaam afhankelijke fagocytose door Kupffer cellen een belangrijke rol. Om deze reden willen wij patiënten die een curatieve behandeling van colorectale levermetastasen ondergaan pre-operatief behandelen met tumor specifieke mAbs (cetuximab, een anti-EGFR mAb). EGFR wordt door ongeveer 80% van de colorectale tumoren tot expressie gebracht. Wij veronderstellen dat pre-operatieve antilichaam therapie met cetuximab resulteert in een afname van CTCs, wat uiteindelijk leidt tot een verlaagd risico voor het ontstaan en recidiveren van levermetastasen.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is te bepalen of een eenmalige neo-adjuvante gift cetuximab (gegeven 48 uur voor de operatie) in patiënten die een curatieve lokale behandeling van levermetastasen ondergaan resulteert in een afname van CTCs. Daarnaast onderzoeken wij de minimaal effectieve dosis van cetuximab en zullen wij onderzoeken of het plasma van patiënten die het antilichaam hebben gekregen groei inhibitie van tumor cellen veroorzaakt en in staat is antilichaam afhankelijke fagocytose te induceren. Het expressieniveau van EGFR op CTCs, het immuun profiel, RAS mutatie status en ziekte vrije overleving zullen tevens worden onderzocht. Indien wij in deze studie kunnen aantonen dat een eenmalige gift cetuximab inderdaad de hoeveelheid CTCs kan reduceren, zal een grotere vervolgstudie worden opgezet. In deze vervolgstudie zullen wij onderzoeken of een eenmalige pre-operatieve gift cetuximab in patiënten die resectie van het primaire coloncarcinoom ondergaan leidt tot een verhoogde (disease-free) survival.

Onderzoeksopzet

Wij zullen een *dose-finding* studie uitvoeren om de laagste effectieve dosis cetuximab te bepalen welke circulerende tumorcellen uit de circulatie kan verminderen c.q. verwijderen. Deze studie zal gebruik maken van patiënten die

een curatieve behandeling van colorectaal metastasen ondergaan. De inclusie van patiënten in deze dose-finding studie zal volgens een vastgesteld patroon verlopen. Allereerst worden 4 patiënten in de controlegroep geïnccludeerd, Hierna volgen 4 patiënten uit de groep met de laagste dosis cetuximab. (50mg/m²) Hierna volgen weer 4 patiënten die in de controlegroep worden geïnccludeerd. De controlegroep is nu afgerond. Indien er bij 3 of meer van de patiënten uit de groep met de laagste dosis cetuximab een 3-voudige reductie gemeten is worden er vervolgens nog 4 patiënten met dezelfde dosis cetuximab geïnccludeerd. Indien er in de eerste 4 patiënten met de laagste dosis cetuximab bij minder dan 3 patiënt een 3-voudige reductie van het aantal circulerende tumorcellen wordt waargenomen dan worden 4 patiënten met de volgende dosis cetuximab geïnccludeerd (100mg/m²). Indien dit laatste het geval is en er is bij 3 of meer van de 4 patiënten uit de betreffende groep een 3-voudige reductie meetbaar, dan worden de volgende 4 patiënten in dezelfde groep geïnccludeerd (100mg/m²). Is er in minder dan 3 patiënten een effect dan gaat de studie verder met 4 patiënten in de volgende dosis (en zo verder tot de hoogste concentratie is bereikt). Indien er 8 patiënten met dezelfde dosis zijn behandeld en er bij 6 of meer van de 8 een 3-voudige reductie gemeten is spreken we van een significant effect. Indien er bij minder dan 6 patiënten een 3-voudige reductie gemeten is, is er sprake van een niet significant effect en zal de studie worden voortgezet met de volgende dosis cetuximab zoals hierboven beschreven. Indien er sprake is van een significant effect (een 3-voudige reductie in 6 of meer van de 8 patiënten behandeld met een specifieke dosis cetuximab) dan worden er ook 8 patiënten met de opvolgende dosis cetuximab onderzocht. Dit laatste doen wij om het maximale effect van cetuximab met betrekking tot het verwijderen van circulerende tumorcellen te bepalen. Indien er geen verschil aanwezig is tussen de 2 groepen van 8 patiënten (bijvoorbeeld een groep behandeld met 50mg/m² en een groep met 100mg/m²) zal de studie worden beëindigd. Indien de eradicatie van circulerende tumorcellen effectiever is bij een hogere dosis cetuximab zal ook de volgende dosis worden onderzocht in 8 patiënten. De maximale dosis is 400 mg/m². Ook indien er bij een bepaalde dosis geen circulerende tumorcellen kunnen worden teruggevonden zal de studie worden beëindigd. In sectie 4.4 is de onderzoeksopzet weergegeven in een grafiek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen een eenmalige dosis cetuximab 48 uur voor de operatie. Dit gebeurt volgens een dosis escalatie model waarbij de laagste dosis 50mg/m² is, de opvolgende doses zijn 100mg/m², 200mg/m², en 400mg/m². De studie wordt gestaakt indien een maximaal effect is bereikt. (zie ook sectie 4.4 van het protocol).

Inschatting van belasting en risico

Cetuximab wordt momenteel veel gebruikt in de kliniek voor zowel hoofd-hals carcinomen als voor uitgezaaide colorectaalcarcinomen. Bij deze indicaties wordt een oplaaddosis van 400 mg/m² cetuximab gegeven en vervolgens een

onderhoudsdosering van 250 mg/m² per week. Met dit schema zijn er met name huidreacties als bijwerkingen, welke ongeveer in 80% van de patiënten voorkomen. Daarnaast komen in minder dan 10% van de patiënten hypomagnesiemie en infusie gerelateerde reacties voor, welke doorgaans mild verlopen. 1% van de patiënten heeft ernstige infusie gerelateerde bijwerkingen. Verondersteld wordt dat bijwerkingen van cetuximab in deze studie minder vaak en minder ernstig zullen zijn omdat cetuximab slechts eenmalig wordt toegediend en bij de meerderheid van de patiënten in een (veel) lagere dosis. Zoals eerder gezegd gaan wij er van uit dat de eradicatie van CTCs uiteindelijk zal leiden tot een verminderd risico op het ontwikkelen van metastasen, wat zal bijdragen aan een sterk verminderde mortaliteit en morbiditeit.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- > 18 jaar
- informed consent
- aanwezigheid van colorectale levermetastasen bij patiënten die in aanmerking komen voor lokale behandeling van colorectale levermetastasen.
- open, laparoscopische of percutane behandeling van levermetastasen, waaronder chirurgische resectie, radiofrequente ablatie, microwave ablatie, irreversibele electroporatie of combinatie van deze technieken.
- geen primaire tumor in situ
- Een populatie EGFR/EpCAM+ tumor cellen in de eerste bloedafname
- Vruchtbare vrouwen dienen een negatieve zwangerschapstest binnen 7 dagen na start van de behandeling. Zowel mannen als vrouwen dienen adequate anticonceptiemiddelen te gebruiken gedurende de trial, waarbij orale anticonceptie niet wordt beschouwd als adequate anticonceptie in verband met mogelijke farmacokinetische interactie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- chemotherapie in de 4 weken voorafgaand aan de chirurgische behandeling
- extrahepatische ziekte
- eerder therapie met anti-EGFR antilichamen
- aanwezigheid van een andere maligniteit
- ASA score > 3
- Te verwachten allergieën of adverse events tegen de onderzoeksmedicatie
- Geestelijk beperkt/onvermogen informed consent te geven
- Zwangerschap of borstvoeding
- Significante huidafwijkingen die interfereren met de behandeling
- Additionele behandeling gericht tegen kanker, zoals chemotherapie, immunotherapie of onderzoeksmedicatie tijdens de studie of binnen 4 weken na de start van de studiemedicatie
- Radiotherapie van de levermetastasen tijdens de studie of binnen 4 weken na de start van de studiemedicatie
- Grote chirurgie in de 28 dagen voorafgaand aan de start van studiemedicatie
- Middelenmisbruik, medische, psychologische of sociale condities die kunnen interfereren met de participatie of studieresultaten.
- (Onstabiele) situatie die potentieel de veiligheid van de proefpersoon en deelname in de studie in gevaar kan brengen
- Bloedtransfusie tijdens of vlak na de operatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-01-2017
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2018
Soort:	Amendement
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	EUCTR2015-001646-28-NL
CCMO	NL57640.029.16