

Optimalisatie van de behandeling van uitgezaaide dikke darmkanker met cetuximab middels PET imaging.

Gepubliceerd: 30-08-2013 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

Deel I: 1) ⁸⁹Zr-cetuximab opname aantonen in niet-hepatogene tumor laesies bij standard dosering of per cohort opgehoogde dosering cetuximab doses (dose escalatie). 2) de associatie bepalen tussen ⁸⁹Zr-cetuximab opname in niet-hepatogene tumor...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50209

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMPACT-dikke darmkanker

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd colorectaal carcinoom; uitgezaaide dikke darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KWF-Alpe d'Arenne

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cetuximab, dikke darmkanker, panitumumab, PET imaging

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel1A:

89Zr-cetuximab opname in niet-hepatogene tumor laesies

klinische baten

Deel 1B:

89Zr-cetuximab opname in de niet-hepatogene tumor laesies bij een verhoogde cetuximab concentratie.

Deel 2:

klinische baten van cetuximab/ panitumumab (standaard dosering) en de correlatie met de uitkomsten van de vroege evaluatie met 18F-FDG PET.

Secundaire uitkomstmaten

1) percentage opname (van totaal geïnjecteerde) 89Zr-cetuximab in de lever (zonder tumor) en levermetastasen.

2) 18F FDG-PET opname voor en na 2 weken cetuximab/ panitumumab behandeling.

3) Mate van huid toxiciteit (middels huidbiopten. NB: na juli 2020 geen huidbiopten meer)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij uitgezaaide dikke darmkanker wordt in eerste instantie voor behandeling met chemotherapie (5FU of capecitabine gecombineerd met oxaliplatin of irinotecan) gekozen. Indien een patiënt niet meer reageert op deze behandelingen of deze niet meer verdraagt kan volgens de richtlijnen gekozen worden voor behandeling met cetuximab (een middel dat een specifiek eiwit op (tumor)cellen genaamd EGFR remt). Van dit middel is bekend dat het alleen de tumorgroei kan remmen indien de tumor een niet afwijkende vorm van bepaalde genen, de zogenaamde K-RAS en N-RAS genen, bevat. Toch hebben niet alle patiënten in deze groep baat bij de behandeling met cetuximab. De reden hiervan is nog onduidelijk en voor ons reden tot nader onderzoek. Een van de mogelijke oorzaken, naast andere mutaties, zijn verschillen in de farmacokinetiek. De hypothese hierbij is dat bij non-responders onvoldoende cetuximab de tumor laesies bereikt omdat het weggevangen wordt in de lever die veel EGFR tot expressie brengt. Daarnaast kan ook de doorbloeding van de tumor laesies een rol spelen. We veronderstellen dat opname van cetuximab in de tumor laesies vereist is voor response en dat we met hogere dosering opname bereiken en daarmee het klinische effect van cetuximab bij patiënten met gemetastaseerd coloncarcinoom met wildtype K-RAS, N-RAS en B-RAF verbeteren.

Doel van het onderzoek

Deel I:

- 1) ⁸⁹Zr-cetuximab opname aantonen in niet-hepatogene tumor laesies bij standard dosering of per cohort opgehoogde dosering cetuximab doses (dose escalatie).
- 2) de associatie bepalen tussen ⁸⁹Zr-cetuximab opname in niet-hepatogene tumor laesies en respons op de behandeling.
- 3) De correlatie tussen veranderingen in metabole activiteit van een tumor laesie (bepaald met ¹⁸F-FDG PET) na 2 weken behandeling en response op de behandeling bepalen.

Deel II:

- 1) Valideren van de vroege response evaluatie met ¹⁸F-FDG PET en de correlatie met behandel voordeel (volgens RECIST v1.1.).
- 2) Evalueren wat de optimale quantificatie methode van deze PET scans is (aantal laesies en welke semi-quantitatieve unit).

Onderzoeksopzet

De therapie bestaat uit tweewekelijkse behandelingen met cetuximab. De behandeling zal poliklinisch worden gegeven. Cetuximab wordt per infuus gedurende 120 minuten toegediend (maximaal 10 mg/min). ⁸⁹Zr gelabeld cetuximab zal op dezelfde dag na de eerste dosering cetuximab per infuus worden toegediend. Afhankelijk van de uitkomst van de eerste PET scan kan er na de tweede toediening van cetuximab een twee toediening van ⁸⁹Zr gelabeld cetuximab

volgen. Indien bij de twee toediening een hogere dosis cetuximab gegeven wordt, zal dat ook de dosering zijn waarmee de patient verder behandeld zal worden. Indien de patient toestemt aan dit onderzoek deel te nemen zullen er voorafgaand aan en tijdens de behandeling een aantal onderzoeken plaatsvinden. Het gaat hierbij om lichamelijk onderzoek, onderzoek van bloed, 2 biopten van een tumor laesie (een biopt voor en een biopt tijdens behandeling), 2-5 89Zr PET en 2 FDG-PET scans. Het tumor biopt is bedoeld om onderzoek te doen naar de eigenschappen van de tumor die maken dat deze al dan niet gaat reageren op de behandeling met cetuximab. De FDG-PET scan is bedoeld om de groei activiteit van de tumor voor de behandeling te bepalen. Indien de patient daar toestemming voor geeft zal op dat moment ook een water-PET scan gemaakt worden. Deze is bedoeld om de doorbloeding van de tumor laesies in beeld te brengen. Bovendien zal de ziekte goed worden vastgelegd door middel van een CT dan wel MRI scan. In de eerste week volgen 2-5 89Zr cetuximab-PET scans en bloedafnames om de verdeling van 89Zr gelabeld cetuximab over het lichaam te onderzoeken. Twee wekelijks zullen wij de patient vragen naar eventuele bijwerkingen van de behandeling en wordt het bloed gecontroleerd. Aan de hand van de uitkomsten van de 89Zr cetuximab-PET scans wordt bekeken of de patient met de standaard dosering cetuximab verder behandeld zal worden, of dat de dosis opgehoogd wordt. Tevens wordt voor de start van iedere behandeling op basis van de uitkomsten van het bloedonderzoek en van de eventuele bijwerkingen besloten of de patient cetuximab kan krijgen. Twee weken na start van de behandeling volgt een FDG-PET scan, gecombineerd met een water-PET scan als de patient daar toestemming voor heeft gegeven, om het effect van de behandeling op de groeiactiviteit (en doorbloeding) van de tumor vast te stellen. Tevens zullen tijdens de vervolgperiode volgens de richtlijnen CT dan wel MRI scans gemaakt worden om het effect van de behandeling te evalueren.

In deel 2 van de studie zal de vroege response evaluatie met 18F-FDG PET worden gevalideerd. Hierbij is de opzet gelijk, enkel zullen er geen 89Zr-cetuximab PET scans of geen dosis veranderingen plaats vinden. De huidbiopten in deel 2 van de studie zijn bij patiënten geïnccludeerd t/m juli 2020 verplicht, patiënten die hierna worden geïnccludeerd ondergaan geen huidbiopten meer. De tumor-biopten zijn verplicht in de (eerste) 50 patienten die deelnemen aan de studie en optioneel voor de overige deelnemers. Tevens is er (met toestemming van patient) een extra optie voor bloedafname na progressie van ziekte, om patienten langer te kunnen volgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: twee-weekeleijks cetuximab of panitumumab iv, in een dosisescalatie/extensie protocol
Deel 2 twee-weekeleijks cetuximab of panitumumab iv, observationele studie

Inschatting van belasting en risico

Mensen reageren verschillend op toediening van anti-kankermiddelen waardoor

bijwerkingen moeilijk te voorspellen zijn.

De meest voorkomende bijwerkingen van cetuximab zijn diarree (meestal licht) en huiduitslag. Er is ook melding gemaakt van moeheid, misselijkheid, infusiereacties (griepverschijnselen, allergie), kortademigheid, en verlaging van het magnesiumgehalte (een zout in het bloed).

Daarnaast worden de patiënten door de extra scans en ⁸⁹Zr gelabeld cetuximab bloot gesteld aan een extra hoeveelheid straling. Echter, de dosis is niet zodanig dat de patiënten hier nadelige gevolgen van zullen ondervinden.

De huidbiopten (verzameld t/m juli 2020) zullen naar verwachting geen klachten geven anders dan mogelijk kortdurend milde pijn t.p.v. het biopt. Het tumorbiopt kan aanleiding geven tot kortdurende pijnklachten en in zeer zeldzame gevallen een bloeding dan wel infectie.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

- * uitgezaaide dikke darmkanker.
- * patiënten die al standaardtherapie hebben gehad met een fluoropyrimidine (bijv. fluorouracil or capecitabine), irinotecan, en oxaliplatin of deze middelen niet meer verdragen.
- * leeftijd * 18 jaar
- * Histologische of cytologische bewezen maligniteit
- * de tumor moet wild type K-RAS, N-RAS en B-RAF getest zijn.
- * Tumor laesies:
 - Deel 1: patiënten hebben tenminste 1 meetbare laesie * 2 cm buiten de lever. Laesies moeten meetbaar zijn met CT of MRI volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1).
 - Deel 2: patiënten hebben tenminste 1 meetbare laesie * 1 cm. Laesies moeten meetbaar zijn met CT of MRI volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1).
- * WHO-score van 0, 1 of 2
- * Goede lever en nier functies
- * Patienteninformatie moet getekend worden alvorens het onderzoek begint.
- * Levensverwachting * 12 wk

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerdere behandeling met een anti-EGFR middel
- * Ernstige huidaandoening die interfereert met de behandeling
- * zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben. Deze moet binnen 7 dagen voor start van de behandeling uitgevoerd worden. Zowel mannen als vrouwen moeten anticonceptie gebruiken gedurende de studie (zoals een pessarium, condoom). Orale anticonceptie wordt niet beschouwd als geschikte anticonceptie, omdat het met de farmacokinetiek van de studiemedicatie kan interfereren. Het gecombineerde gebruik van orale en niet-orale anticonceptie wordt sterk aangeraden. Het gebruik van anticonceptie is 6 maanden na het ontvangen van de laatste dosis van de studiemedicatie noodzakelijk.
- * Gelijktijdige toediening van chemotherapie, immunotherapie, of een ander

antikankermiddel tijdens de studie of 2 weken voor start van de studie.

* Radiotherapie van de target laesies tijdens de studie of binnen 4 weken voor start van de studie. Palliatieve radiotherapie is wel toegestaan.

* Een ingrijpende operatie binnen 28 dagen voor start studie

* Drugsmisbruik, medische, psychologische of sociale aandoeningen die kunnen interfereren met deelname aan de studie of evaluatie van de studie resultaten.

* Elke instabiele of potentieel gevaarlijk aandoening die de proefpersoon in gevaar kan brengen en/of haar/zijn deelname aan de studie kan belemmeren.

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:	23-05-2014
Aantal proefpersonen:	151
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Erbitux
Generieke naam:	cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vectibix
Generieke naam:	panitumumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-10-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-09-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-10-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2020
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	EUCTR2013-002023-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01691391
CCMO	NL45039.029.13