

Gerandomiseerde fase II haalbaarheidsstudie van cetuximab in combinatie met 4 cycli TPF, gevolgd door platinumgebaseerde chemo-radiostrategieën

Gepubliceerd: 07-03-2008 Laatste bijgewerkt: 07-05-2024

Het doel van deze studie is om één van twee platinum strategieën te selecteren voor het gebruik als de experimentele arm van een te volgen fase III studie. Dit is een screening feasibility studie die alleen experimentele armen bevat.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32191

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

E24061

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

hoofdhalskanker, keelkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: EORTC

Overige ondersteuning: EORTC, Merck, Sanofi-aventis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cetuximab, hoofdhalsskanker, neoadjuvante chemotherapie, radio-chemotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt is het bepalen van de haalbaarheid van regimes, beoordeeld op het criterium dat ten minste 80% van de per protocol dosis intensiteit van de radiotherapie, de Platina en cetuximab tijdens het chemo-radiatie deel van de behandeling. Als vertragingen en / of dosisverlagingen leiden tot minder dan 80% dosis intensiteit voor ten minste een van deze drie behandelingen, zal de patiënt worden geteld als falend voor dit criterium.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn toxiciteit, dosisaanpassingen, responspercentage.

De veiligheid wordt gescoord volgens Terminologie Common Criteria voor Adverse Events (CTCAE), versie 3,0.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoofdhalsscarinomen beslaan ongeveer 6% van alle kankers met een geschatte incidentie rond de 643.000, met 351.000 doden wereldwijd in 2002. Vroege stadia (stadium I en II) bereiken een 5 jaars ziektevrije overleving van 80-90% met chirurgie of radiotherapie. Uitgebreide ziekte (stadium III en IV) kan

worden ingedeeld in lokaal uitgebreid resectabele ziekte, irresectable lokaal uitgebreide ziekte en recidiverende of gemetastaseerde ziekte. De patienten met resectabele ziekte zijn behandeld met chirurgie gevolgd door radiotherapie. Echter slechts 30-40% van de patienten kan hiermee worden gecureerd. Definitieve radiotherapie is gebruikt als primaire behandeling voor irresectable lokaal uitgebreide ziekte maar de resultaten waren slecht met een 5 jaars overleving van ongeveer 10%. De redenen voor het falen van de therapie zijn lokale terugkeer van de ziekte, het optreden van afstandsmetastasen, naast het optreden van tweede primaire tumoren. Deze slechte uitkomsten van locoregionale behandelingen bij de behandeling van lokaal uitgebreide ziekte heeft er toe geleid chemotherapie in te zetten om de behandeling van deze groep patienten te verbeteren.

Deze ontwikkelingen lopen langs parallele wegen. Aan de ene kant is er door verbetering van de chemotherapie schema's hernieuwde interesse voor inductie-chemotherapie voorafgaand aan de locoregionale behandeling. Taxanen in combinatie met platinum en 5FU zijn effectiever gebleken dan platinum en 5 FU bij de inductie chemotherapie gemeten naar response rate, time to treatment failure. Of dit bij de hele groep resulteert in een betere overleving is onderwerp van lopende fase III onderzoeken; voor irresectable tumoren is wel een overleving voordeel gevonden.

Chemoradiatie met cisplatin wordt momenteel beschouwd als de standaard behandeling. Meta analyses van fase III studie toenen dat concomitante chemoradiatie een 8-11% overlevingsvoordeel geeft ten opzichte van alleen bestraling bij patienten met een niet resectable lokaal uitgebreide ziekte, met name door het verbeteren van de locoregionale controle.

Cetuximab heeft toegevoegd aan zowel radiotherapie als platinum bevattende chemotherapie effectiviteit bij deze patientengroep laten zien in de lokaal uitgebreide als in de gemetastaseerde setting.

Het optimale regime met combinatie van deze modaliteiten is niet bekend.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om één van twee platinum strategieën te selecteren voor het gebruik als de experimentele arm van een te volgen fase III studie. Dit is een screening feasibility studie die alleen experimentele armen bevat.

Onderzoeksopzet

2 cycli van TPF zullen worden toegediend. In afwezigheid van progressie, zullen patiënten worden behandeld met 2 extra cycli van TPF. In geval van een SD / PR / CR na 4 Cycli, dan radio-chemotherapie zal worden gegeven. Als er minder dan SD is, dan gaan patiënten Off studie. Maximaal twee weken vertraging zullen

worden toegestaan tussen de laatste Cyclus van TPF en het starten van de radiotherapie (maximaal 5 weken vanaf het begin van de laatste cyclus van TPF behandeling). Alle patiënten krijgen gelijktijdig Cetuximab bij doseringen zoals hieronder uiteengezet.

Arm 1: Inductie chemotherapie met TPF gevolgd door gelijktijdige chemoradiotherapy wekelijkse met cisplatine.

Arm 2: Inductie chemotherapie met TPF gevolgd door gelijktijdige chemoradiotherapy met wekelijkse carboplatin.

Beide armen worden gegeven met cetuximab gedurende de gehele behandeling met een oplaaddosis van 400mg/m² en vervolgens 250mg/m² wekelijks.

Onderzoeksproduct en/of interventie

inductie chemotherapie gevolg door radiochemotherapie met cisplatin of carboplatin, gecombineert met wekelijkse toediening van cetuximab.

Inschatting van belasting en risico

De behandeling in deze studie is langer (20 weken ten opzichte van 7 weken) en omvat meer middelen dan standaard behandeling met cisplatin 3 wekelijks en radiotherapie. Er vinden meer evaluaties plaats voor het beoordelen van de inductie chemotherapie.

Voor Docetaxel is de meest voorkomende bijwerking een tijdelijke daling van het aantal witte bloedcellen (granulocyten) die helpen om infecties te bestrijden. Huidreacties, lage bloeddruk en andere allergische reacties kunnen optreden terwijl het geneesmiddel wordt toegediend. Ondanks de steroiden kunnen gewichtstoename en gezwollen benen en/of gezicht voorkomen. Deze symptomen zijn omkeerbaar en zullen worden behandeld als ze zich voordoen.

Cisplatine en carboplatine veroorzaken meestal myelosuppressie, gehoorverlies en nierfunctieproblemen evenals neurologische problemen zoals paresthesie.

5 FU kan mondslijmvliesontsteking, diarree, hand-voetsyndroom, hartischemie en lichtgevoeligheid veroorzaken.

Radiotherapie kan roodheid of pijn teweegbrengen op de huid van het bestraalde gebied, evenals moeheid. Het kan ook de tanden aantasten.

Hoewel Cetuximab in klinische studies al is toegediend aan meer dan 2300 patiënten, zijn er nog meer studies nodig om te begrijpen hoe dit geneesmiddel het best wordt gebruikt. We kennen niet alle bijwerkingen van het studiegeneesmiddel als het afzonderlijk wordt gebruikt of gecombineerd wordt met andere geneesmiddelen.

de meest frequente bijwerkingen zijn: huiduitslag (kan op acne lijken), moeheid, misselijkheid, diarree, hoofdpijn, koorts, dyspneu, griepsymptomen en braken, hypomagnesemie.

Andere bijwerkingen die gerapporteerd werden in deze studies, waren onder meer: kortademigheid, slaapproblemen, flatulentie, maagkrampen, anemie, verlies van eetlust, blozen, mondzweren, poederachtige smaak, rugpijn en abnormale

leverfunctietests.

De mogelijkheid bestaat dat op de plaats van het infuus reacties optreden tijdens of na de toediening van cetuximab. In klinische trials werden ernstige overgevoeligheidsreacties, gekenmerkt door een snel opkomen luchtwegenobstructie, urticaria, en/of hypotensie, geobserveerd bij 2,7% van de patiënten die met cetuximab werden behandeld. Als dit optreedt, zal aangepaste medicatie beschikbaar zijn om deze reacties te behandelen.

De symptomen die als ernstige werden beoordeeld en die bij 12,1% van de behandelde patiënten werden gerapporteerd, zijn buikpijn, allergische reacties, asthenie, koorts. Dit werd gemakkelijk onder controle gehouden met aangepaste medicatie.

Momenteel is er in de Cetuximab-studies (meer dan 2300 patiënten) 1 overlijden geweest, dat waarschijnlijk te wijten was aan toxiciteit/problemen in verband met geneesmiddelen. Daarom zal u tijdens de studie zeer nauwlettend worden opgevolgd wat bijwerkingen betreft.

De effecten van de behandeling op een embryo of een foetus werden nagegaan bij zwangere apen. In deze studie veroorzaakte Cetuximab geen ontwikkelingstoxiciteit bij foetussen, zelfs niet bij voor de moeder toxische doses. Aangezien er echter geen bewijsmateriaal is met betrekking tot mensen kunnen zwangere vrouwen niet deelnemen aan deze studie. Ook borstvoeding is niet toegestaan tijdens de studie aangezien het kind hierdoor aan de behandeling kan worden blootgesteld.

De risico's geassocieerd met het afnemen van bloed uit uw arm zijn pijn, blauwe plekken, duizeligheid, en in zeldzame gevallen infecties. De MRI, CT en botscans die uw arts nodig heeft, stellen u bloot aan kleine doses straling. Bij sommige mensen kunnen de kleurstoffen die bij MRI, CT en botscans worden gebruikt, allergische reacties teweegbrengen.

Contactpersonen

Publiek

EORTC

Avenue E. Mounierlaan 83 /11
Brussel 1200 Bruxelles
Belgie

Wetenschappelijk

EORTC

Avenue E. Mounierlaan 83 /11
Brussel 1200 Bruxelles

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)

- Histologisch bewezen nieuw gediagnosticeerde inoperabel plaveiselcelcarcinoom van het hoofd halsgebied.
- Patiënten met uni-of bidimensionaal meetbare ziekte.
- Patiënten moeten toestemming geven voor het nemen van huid biopsie voor het bepalen van de EGFR status en downstream signaling.
- Stadium III of IV.
- Geen afstands metastasen
- Patiënten bij wie de ziekte unresectabel is
- Geen voorafgaande behandeling van hoofd-halskanker
- Geen nasopharynx, neus en paranasal carcinoom
- Leeftijd 18-75 jaar
- WHO Performance Status 0 of 1
- Normale hematologische functies: neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9$ cellen / l, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9$ cellen / l.
- Adequate leverfuncties: bilirubine $< 1,5$ maal de bovengrens van het normale bereik; alkalische fosfatase en transaminasen $< 2,5$ maal de bovengrens van het normale bereik.
- Serumcreatinine $< 120 \mu\text{mol / l}$ ($< 1.36\text{mg/dl}$) en berekend CrCl $\geq 60\text{ml/min}$
- Patiënten met normale hartfunctie (LVEF $\geq 50\%$), klinisch adequaat 12 lead ECG, en in de afgelopen 6 maanden geen ernstige cardiale ziekte of medische aandoening
- Alle patiënten (mannelijke en vrouwelijke) moeten effectieve contraceptie gebruiken Methoden volgens CPMP/ICH/286/95 indien van reproductief potentieel (Bijvoorbeeld implantaten, injecteerbare, gecombineerde orale anticonceptiva, IUDs, seksuele onthouding of vasectomised partner).
- Vrouwen mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven.
- Geen huidige maligniteiten op andere plaatsen, met uitzondering van cone-biopsie

- cervixcarcinoom en adequaat behandeld of basale Squameuze cel huidcarcinoom of andere maligniteiten bij de patiënt met een ziekte-vrije overleving gedurende ten minste vijf jaar.
- Ontbreken van een onstabiele systemische ziekten of actieve ongecontroleerde Infecties.
 - Patiënten ontvangt gelijktijdig geen anti-kanker therapie, of andere onderzoek Agenten terwijl op studie.
 - Ontbreken van een psychologische, familiale, sociologische of geografische Voorwaarde potentieel belemmeren naleving van het protocol en studie follow-up schema; deze voorwaarden moeten worden beoordeeld met de patiënt vóór de inschrijving in het proces.
 - Voordat patiënt registratie / randomisatie wordt, dient schriftelijke geïnformeerde toestemming worden gegeven volgens de ICH / GCP, en nationale en lokale regelgeving.
 - Patiënten kunnen maar een keer worden geregistreerd / gerandomiseerde in deze trial.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

zie boven

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-01-2009
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	carboplatine
Generieke naam:	carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ciprofloxacin
Generieke naam:	ciprofloxacin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	cisplatin
Generieke naam:	cisplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	erbitux
Generieke naam:	cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	taxotere
Generieke naam:	docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2010

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2010
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
Ander register	2006-004189-14
EudraCT	EUCTR2006-004189-14-NL
CCMO	NL22152.029.08