

Fase I klinische studie naar de uitvoerbaarheid van pretargeted radioimmunotherapie met een anti-CEA bispecifiek antilichaam en Lu-177 gelabeld peptide in patiënten met vergevorderde colorectaal kanker

Gepubliceerd: 08-09-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het vaststellen van de uitvoerbaarheid, toxiciteit en veiligheid van pretargeted radioimmunotherapie met anti-CEA x anti hapten bispecifiek antilichaam (TF2) en Lu-177 gelabeld di-HSG-DOTA peptide (IMP-288) in patiënten met vergevorderde colorectaal...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON32192

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRIT

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colorectaal carcinoom, dikke darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: KWF-subsidie: KUN 2008-4038

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antilichamen, bispecifiek, colorectaal tumoren, fase I, klinische studie, radioimmunotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Toxiciteit, gedefinieerd volgens NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v 3.0)

Farmacokinetiek en biodistributie van het bispecifieke antilichaam TF2 en

In-111/Lu-177 gelabelde IMP-288 peptide

Secundaire uitkomstmaten

Tumor response, gedefinieerd volgens de RECIST criteria

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Radioimmunotherapie is een effectieve behandeling voor hematologische maligniteiten. Twee radiogelabelde anti-CD20 antilichamen zijn geregistreerd voor de behandeling van Non-Hodgkins lymfoom. De behandeling van solide tumoren met dezelfde techniek is niet optimaal gebleken, met een laag percentage van de toegediende dosis die daadwerkelijk in de tumor terecht komt en aanzienlijke beenmergtoxiciteit. Een methode om de behandeling doelgerichter te maken is pretargeting met bispecifieke antilichamen, die zowel anti-tumor als anti-hapten zijn. Eerst wordt het antilichaam (intraveneus) toegediend en na klaring van het antilichaam uit de circulatie wordt het radiogelabelde hapten gegeven. Voor colorectaal tumoren zijn een gehumaniseerd anti-CEA x anti-HSG bispecifiek antilichaam, TF2, en een di-HSG-DOTA peptide, IMP-288, ontwikkeld. In preklinische studies is aangetoond dat het pretargeting systeem met TF2 en IMP-288 hoge activiteitsdosis van het radionuclide in de tumor kan brengen. Een therapeutische studie in muizen, met een ander radionuclide dan dat wij willen

gebruiken in onze studie, heeft verbeterde therapie-effecten aangetoond in vergelijking met (niet-pretargeted) radioimmunotherapie. Er zijn nog geen klinische studies uitgevoerd met TF2 en/of IMP-288.

Doel van het onderzoek

Het vaststellen van de uitvoerbaarheid, toxiciteit en veiligheid van pretargeted radioimmunotherapie met anti-CEA x anti haptens bispecifiek antilichaam (TF2) en Lu-177 gelabeld di-HSG-DOTA peptide (IMP-288) in patiënten met vergevorderde colorectaal kanker.

Onderzoeksopzet

Dit is een klinische fase I studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten ontvangen intraveneus TF2 en radioactief gelabeld IMP-288. De dosis IMP-288 is hetzelfde voor alle patiënten. Variatie in de dosis TF2 en het interval tussen TF2 en IMP-288 wordt uitgevoerd door middel van de verdeling in vier cohorten. Cohort 1 ontvangt 150 mg TF2, en vijf dagen later IMP-288. Cohort 2: 300 mg, 5-daags interval; cohort 3: 300 mg 3-daags interval; cohort 4: 600 mg, 5-daags interval. Twee weken voorafgaand aan de behandeling met Lu-177-IMP288 worden voor elke individuele patiënt dosimetrische berekeningen verricht middels een lage diagnostische dosis In-111-IMP288. Patiënten ontvangen TF2 en In-111-IMP-288 volgens het doseringsschema zoals ze zijn toebedeeld in hun cohort. Op basis van gamma-camera beeldvorming wordt met In-111-IMP-288 bepaald welke dosis Lu-177-IMP288 resulteert in een veilige stralenbelasting: voor de nieren 15 Gy of voor het beenmerg 125 cGy. In eerder klinische trials, met veel hogere bestralingsdosis die niet boven de 27 Gy voor de nieren en 200 cGy voor het beenmerg kwamen, werd zelden chronisch nierfalen of irreversibele beenmergtoxiciteit gezien. Deze individuele totale activiteitsdosis Lu-177 zal in vier opeenvolgende cycli toegediend, met een kwart van de totale dosis per cyclus. De maximale Lu-177 activiteitsdosis per cyclus is 3,7 GBq in cohort 1, en in de volgende cohorten 7,4 GBq. Na iedere therapeutische cyclus wordt de cumulatieve bestralingsdosis van de nieren en het beenmerg berekend, om te bepalen of deze nog niet de vastgestelde maximale bestralingsdosis heeft bereikt. De periode tussen de opeenvolgende cycli is minimaal 8 weken, en niet eerder dan na het herstel van toxiciteit van de vorige cyclus.

Inschatting van belasting en risico

De behandeling geeft een risico op beenmergtoxiciteit, niertoxiciteit en allergische/infusie-reactie op TF2.

De belasting voor de patiënten bestaat uit frequente ziekenhuisbezoeken voor venapunctie en gamma camera scintigrafie, voor farmacokinetiek, biodistributie en het monitoren van het eventueel optreden van toxiciteit. Een kortdurende ziekenhuisopname op een geïsoleerde kamer na toediening van IMP-288-Lu-177

voorkomt stralingbelasting voor de omgeving. Tijdens en tot 6-8 uur na TF2-infusie worden de patiënten onder medisch en verpleegkundige toezicht bewaakt, de vitale functies worden regelmatig gecontroleerd en ze worden geobserveerd mbt eventuele bijwerkingen of infusiereacties.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-Zuid 10
6525 GA Nijmegen
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein-Zuid 10
6525 GA Nijmegen
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)

- Patiënten met CEA-expresserende vergevorderde colorectaal tumoren, waarvoor geen

standaard behandeling meer mogelijk is

- WHO performance status: 0 or 1
- Normale hematologische functie:
- Neutrofiële granulocieten $> 1.5 \times 10^9/l$
- trombocyten $> 150 \times 10^9/l$, zonder transfusie
- Hemoglobine $> 6 \text{ mmol/l}$
- Totale bilirubine $< 2 \times$ hoogste waarde van normaalwaarde
- ASAT, ALAT $< 3 \times$ hoogste waarde van normaalwaarde
- Serum kreatinine $< 2 \times$ hoogste waarde van normaalwaarde
- Cockcroft klaring $> 50 \text{ ml/min}$
- Negatieve zwangerschapstest voor vrouwen in vruchtbare levensfase (urine of serum)
- Leeftijd 18 jaar of ouder
- In staat tot het tekenen van informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende hersenmetastasen
- Chemotherapie, externe radiotherapie of immunotherapie tijdens de 4 weken voorafgaand aan studie. Beperkt veld radiotherapie om pathologische fractuur te voorkomen is toegestaan, als andere, onbestraalde, te beoordelen lesies aanwezig zijn.
- Angiogeneseremmers tijdens de 4 weken voorafgaand aan studie; bevacizumab tijdens de 8 weken voorafgaand aan studie.
- Cardiale co-morbiditeit (New York Heart Association classification of III or IV)
- Zwangeren, patienten die borstvoeding geven of geen effectieve anticonceptie maatregel toepassen.
- Elke ziekte, bv actieve infectie, ontsteking, medische aandoening of afwijking in laboratoriumwaarde, die volgens het oordeel van de onderzoeker significante invloed zou kunnen hebben op de klinische conditie van de patient
- Levensverwachting korter dan 6 maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 01-10-2008
Aantal proefpersonen: 20
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Lu-177-IMP288
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: -
Generieke naam: IMP288
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: -
Generieke naam: TF2

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-09-2008
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2008-004003-55-NL

NL23625.091.08