

FASE 2 STUDIE IN PATIENTEN MET GEMETASTASEERD NIERCELCARCINOOM MET LUTETIUM-177 GELABELED CHIMEER MONOKLONAAL ANTILICHAAM cG250 (177Lu-DOTA-cG250)

Gepubliceerd: 04-01-2010 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

De doelen van het onderzoek zijn als volgt
Primair:- Bepalen van de klinische effectiviteit van meerdere doses 177Lu-DOTA-cG250 op MTD in patiënten met progressief gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom met behulp van de RECIST...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33866

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 2 radioimmunotherapie in M+ RCC

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

nierkanker, radioimmunotherapie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 177Lu-DOTA-cG250, Gemetastaseerd Niercelcarcinoom, Monoklonaal Antilichaam cG250, Radioimmunotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De klinische effectiviteit van multiële doses 177Lu-DOTA-cG250 op MTD in patiënten met progressief gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom met behulp van de RECIST criteria

Secundaire uitkomstmaten

De toxiciteit van de behandeling zoals gedefinieerd door de NCI Common

Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v3.0)

Targeting en dosimetrie van 111In-DOTA-cG250 in patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom, als surrogaat voor 177Lu-DOTA-cG250

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niercelcarcinoom (RCC) is de meest voorkomende maligniteit welke in de nier ontstaat. In de VS zullen in 2008 54000 mensen gediagnosticeerd worden met RCC en 13000 mensen zullen aan deze ziekte komen te overlijden. Dertig procent van de patiënten met RCC heeft reeds metastasen bij presentatie. Van de overige 70%, welke behandeld wordt middels nefrectomie, ontwikkelt ongeveer 30-40% op een later moment ook metastasen. RCC staat bekend als een maligniteit welke niet reageert op chemo- of radiotherapie. Behandelingsstrategieën voor gemetastaseerde ziekte bestaan uit immunotherapie met interferon- α of interleukine-2. Echter, deze behandelingen hebben significante bijwerkingen en respons op behandeling is met 5-20% laag. Recentelijk zijn de

angiogeneseremmers Sorafenib en Sunitinib geïntroduceerd voor behandeling van deze ziekte. En hoewel respons op behandeling hoog is (PR tot 30%), is tot op heden geen patient genezen met deze behandeling en bijwerkingen zijn wederom frequent en vaak ernstig van aard. Dus ondanks dat er vooruitgang is geboekt in de behandeling van gemetastaseerd RCC is er nog steeds een behoefte aan een effectievere en minder toxische behandeling.

Chimeer monoklonaal antilichaam (mAb) G250 (cG250) is een IgG1 mAb met een hoge affiniteit ($K_a = 4 \times 10^9 \text{ M}^{-1}$), reactief met het carbonic anhydrase IX, een transmembraneus glycoproteïne. Studies laten een vrijwel homogene expressie (>90%) zien van G250-antigeen in heldercellig RCC (ccRCC), welke het meest voorkomend histologisch subtype RCC is (80% vd gevallen). Expressie in normaal weefsel is uitgebreid bestudeerd en is gelimiteerd gebleken tot de gastro-intestinale mucosa (maag, ileum, proximaal en middelcolon) en gastro-intestinaal gerelateerde structuren (intra- en extrahepatisch bilair systeem en pancreas). Het chimeer G250 is geconstrueerd om multiple administraties te garanderen, aangezien murine G250 bij alle patienten Humaan Anti Muis Antilichamen (HAMA) induceerde, zelfs bij zeer lage eiwitdoses (<1 mg).

Verschillende klinische studies zijn verricht met mAb cG250. In een studie naar de optimale dosis mAb in patienten werd focaal zeer hoge opname gezien (tot 0,52% ID/g) van ¹³¹I-gelabeld cG250 in RCC lesies. In de daaropvolgende studie naar de hoogst toelaatbare dosis (MTD) van ¹³¹I-cG250 in ccRCC patienten werd een MTD gevonden van 2220 MBq/m². In deze studie werden 12 patienten met progressief gemetastaseerde ziekte behandeld; een patient had stabiele ziekte na behandeling en een partiële respons werd gezien. Deze bevindingen leidden tot een fase I/II studie waarbij patienten werden behandeld met ¹³¹I-cG250 op de MTD. Na 3 maanden werden patienten die reageerden op de eerste behandeling herbehandeld met ¹³¹I-cG250, de MTD van deze 2e behandeling bleek 1665 MBq/m² te zijn (=75% van de eerste dosis). Hoewel geen objectieve responsen werden gezien, werd op het optimale dosis niveau stabiele ziekte in 4 van de 16 (25%) patienten gezien, waar de ziekte voorheen progressief was.

In radioimmunotherapie (RIT) experimenten in muizen met een RCC xenograft werd tumorgroei effectiever geremd door ¹⁷⁷Lu-cG250 (185 dagen) dan met gebruik van ¹³¹I-cG250 (25 dagen). Verder bleek in een intra-patient vergelijking dat opname van het residualiserende radionuclide ¹¹¹In gelabeld met cG250 hoger was in vergelijking met ¹³¹I-cG250, wat aangeeft dat hogere stralingsdoses naar RCC lesies geleid zouden kunnen worden als cG250 gelabeld is met een residualiserend radionuclide zoals ¹⁷⁷Lu of ⁹⁰Y.

Deze hypothese is getest in een fase 1 studie, waarbij de MTD van multiple doses ¹⁷⁷Lu-cG250 in progressieve ccRCC patienten werd onderzocht. Deze MTD bleek 2405 MBq/m² ¹⁷⁷Lu-cG250 te zijn. Wanneer de ziekte stabiliseerde of er een objectieve respons bleek, werden patienten herbehandeld met 75% van de voorgaande dosis ¹⁷⁷Lu-cG250. Multiple behandelingen werden gegeven aan 50% (2e behandeling) en 15 % (3e behandeling) van patienten. Echter, op hogere dosis niveau's zorgden herhaalde behandelingen voor een vermindering van het potentieel van het beenmerg te herstellen in vergelijking met het herstel na de eerste behandeling, wat resulteerde in langdurende trombocytopenie na de 2e en

3e behandeling. Hoewel de progressieve ziekte werd gestabiliseerd in 3 patiënten door de eerste behandeling, verhinderde de langdurende trombocytopenie herbehandeling van deze patiënten op MTD. Respons op de behandeling was hoogst opmerkelijk; één partiële respons werd gezien en 70% van de patiënten stabiliseerden hun voorheen progressieve ziekte na de eerste behandeling. Met deze studie werd aangetoond dat progressief gemetastaseerde RCC patiënten middels deze laag-toxische behandeling een goede kwaliteit van leven konden houden. De behandeling kon voor een periode de ziekte stabiliseren, voordat behandeling met de zeer toxische angiogeneseremmers was aangewezen.

Doel van het onderzoek

De doelen van het onderzoek zijn als volgt

Primair:

- Bepalen van de klinische effectiviteit van meerdere doses ^{177}Lu -DOTA-cG250 op MTD in patiënten met progressief gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom met behulp van de RECIST criteria

Secundair:

- Bepalen van de toxiciteit van de behandeling zoals gedefinieerd door de NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v3.0)
- Bepalen van de targetting en dosimetrie van ^{111}In -DOTA-cG250 in patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom, als surrogaat voor ^{177}Lu -DOTA-cG250
- Bepalen van de progressie-vrije overleving van studie patiënten

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II studie waarbij ^{177}Lu -DOTA-cG250 gebruikt wordt voor behandeling van patiënten met progressief gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom. Patiënten worden behandeld met de voorheen vastgestelde MTD van 2405 MBq/m² ^{177}Lu -DOTA-cG250. Als patiënten reageren op de behandeling (objectieve tumor respons of stabilisatie van voorheen progressieve ziekte) zijn ze geschikt om een maximum van 3 behandelingscycli te ondergaan. De status van de ziekte van de patiënten wordt iedere cyclus geevalueerd gedurende 13 weken met beeldvorming, biochemische en hematologische tests. CT scans worden gemaakt op baseline en 12 weken na iedere behandeling om de respons op behandeling te evalueren.

Voor een gedetailleerde beschrijving zie het studieprotocol pagina 5 en 6 of de flow chart van de studie in het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

nvt

Inschatting van belasting en risico

Studiebelasting per cyclus:

- Week 1: screening en injectie ¹¹¹In-cG250 (dag 1), 2 scans (dag 2-4 en 5-7)
- Week 2: injectie ¹⁷⁷Lu-cG250 en eenmalig nacht opname in het ziekenhuis
- Week 3 t/m 8: wekelijkse visite UMCN voor bloedafname en lichamelijk onderzoek
- Week 3 t/m 6: bij fulminante hematologische toxiciteit meerdere controles bloedbeeld
- Week 12: CT-scan
- Week 13: evaluatie CT-scan en bloedafname

Risico's:

- Daags post-injectie ¹⁷⁷Lu-cG250: vermoeidheid, misselijkheid en algemeen onwelzijn (duurt gemiddeld 1-2 weken en komt vrijwel altijd voor)
- Week 3 t/m 6: Hematologische toxiciteit, waarvoor mogelijk extra controles bloedbeeld (duurt gemiddeld 2 weken en behoefde in de fase 1 studie geen opnames danwel transfusies op dit dosis niveau)
- Bij meerdere cycli met injecties cG250 mogelijk HACA vorming, hier is tot op heden nooit een allergische reactie bij waargenomen

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)

Patienten met progressief gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom
Performance status: Karnofsky > 70%
Adequate beenmergfunctie
Ouder dan 18 jaar

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hersenmetastasen
Gemetastaseerde ziekte welke zich alleen in het bot bevindt
Eerdere blootstelling aan murine/chimeer antilichaam
Chemotherapie, radiotherapie, immunotherapie of angiogeneseremmers gedurende de 4 weken voorafgaand aan de studie
Levenverwachting minder dan 6 maanden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 09-08-2011
Aantal proefpersonen: 9
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: WX-G250
Generieke naam: cG250

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-01-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-08-2010
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	ID
EudraCT	EUCTR2008-004548-35-NL

Register

CCMO

ID

NL25943.091.09