

Klinische en farmacologisch haalbaarheidsonderzoek studie met 2B3-101 bij patiënten met leptomeningeale metastasen door borstkanker

Gepubliceerd: 21-11-2012 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair: Respons van de 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab behandeling bij patiënten met LM van borstkanker bepalen
Secundair:- Het veiligheidsprofiel bepalen van patiënten met LM die behandeld worden met 2B3-101 zowel...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39893

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N12LMB: Klinisch studie met 2B3-101 bij patiënten met LM door borstkanker

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
- Ruggenmerg- en zenuw wortelaandoeningen

Synoniemen aandoening

leptomeningeale metastasen door borst kanker, patiënten met uitzaaiingen naar de hersenvliezen door borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: To-BBB, Leiden, To-BBB; Leiden

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 2B3-101, borst kanker, leptomeningeale metastasen, liposomale doxorubicine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

LM response score

Secundaire uitkomstmaten

- Het veiligheidsprofiel bepalen van patiënten met LM die behandeld worden met 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab
- Om de CZS progressievrije overleving te bepalen bij patiënten met LM van borstkanker behandeld met 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab
- Om de klinische, radiologische bevindingen (MRI) en liquorcytologie te correleren met de vrije doxorubicine niveaus in het CSF en in het plasma tijdens de behandeling van patiënten met LM van borstkanker met 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab
- Om systemische progressie vrije overleving bij patiënten die werden behandeld met LM van borstkanker met 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab te bepalen
- Algemene overleving bij patiënten die werden behandeld met LM van borstkanker met 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab te bepalen
- Om de verandering in het aantal CTC's in de liquor en het bloed te meten en

te correleren met de LM-respons score

- Om de verandering in het aantal CTC's in de liquor en het bloed te meten en te correleren met de doxorubicine CSF- en plasmaspiegels

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Leptomeningeale metastasen (LM) ontstaan als tumorcellen in de cerebrospinale vloeistof (CSF) en infiltreren zich in de leptomeningen. Bij patiënten met LM door solide tumoren, zijn de meest voorkomende tumoren; borstkanker (12-35%), longkanker (10-26%), melanoom (5-25%) en gastro-intestinale maligniteiten (4-14%). De mediane overleving van onbehandelde patiënten met LM (van solide tumoren) is slechts 6-8 weken. Chemotherapie en radiotherapie van symptomatische LM verlengt de mediane overleving tot 2-4 maanden. De mediane overleving van patiënten met borstkanker en LM is nog langer (4-6 maanden), met tot 25% lange termijn overlevers. Reguliere intraveneuze chemotherapie is niet effectief om LM te behandelen omdat deze onvoldoende de bloed-hersen barrière passeert. De effectiviteit van intrathecale (IT) chemotherapie is beperkt door de snelle klaring van het geneesmiddel in de cerebrospinale vloeistof (CSF) en / of onvoldoende penetratie in grotere (> 1mm) tumor massa's in de subarachnoïdale ruimte. Bovendien kunnen slechts enkele soorten cytostatica intrathecally worden toegediend als gevolg van de neurotoxiciteit.

Doxorubicine, een chemotherapeutikum behorend tot de anthracyclines, is bewezen effectief voor de behandeling van borstkanker. Het werkingsmechanisme is driedelig: binding aan het DNA, blokkeren van het enzym topo-isomerase II, (noodzakelijk voor DNA replicatie) en de vorming van vrije radicalen. De behandeling van borstkankerpatiënten met anthracycline-bevattende adjuvante chemotherapie vermindert het relatieve risico (RR) van de mortaliteit met $\pm 38\%$ per jaar bij patiënten jonger dan 50 jaar en met $\pm 20\%$ bij patiënten tussen de 50 en 69 jaar. Om de penetratie van het liposomaal doxorubicine tot in en rond de hersenen te verbeteren, heeft to-BBB technologies BV een glutathion (GSH) gepegyleerde liposomale doxorubicine hydrochloride formule (2B3-101) ontwikkeld. Door middel van coating van de liposomen met PEG wordt de circulatietijd in het plasma verlengd, door conjugatie van GSH met aan de uiteinden van de PEG-moleculen gericht op de liposomen naar de actieve GSH transporters de BBB wordt de afgifte van doxorubicine aan de hersenen verbeterd. In de lopende fase IIa studie (M11TBB, fase I, dosis-escalatie is afgerond) wordt de veiligheid en de voorlopige werkzaamheid van 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab bepaald bij patiënten met hersenmetastasen van solide tumoren en patiënten met recidiverende maligne

glioom in 10 ziekenhuizen in Nederland, België, Frankrijk en VS.

Doel van het onderzoek

Primair: Respons van de 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab behandeling bij patiënten met LM van borstkanker bepalen

Secundair:

- Het veiligheidsprofiel bepalen van patiënten met LM die behandeld worden met 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab
- Om de CZS progressievrije overleving te bepalen bij patiënten met LM van borstkanker behandeld met 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab.
- Om de klinische, radiologische bevindingen (MRI) en liquorcytologie te correleren met de vrije doxorubicine niveaus in het CSF en in het plasma tijdens de behandeling van patiënten met LM van borstkanker met 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab.
- Om systemische progressie vrije overleving bij patiënten die werden behandeld met LM van borstkanker met 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab te bepalen
- Algemene overleving bij patiënten die werden behandeld met LM van borstkanker met 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab te bepalen
- Om de verandering in het aantal CTC's in de liquor en het bloed te meten en te correleren met de LM-respons score
- Om de verandering in het aantal CTC's in de liquor en het bloed te meten en te correleren met de doxorubicine CSF- en plasmaspiegels

Onderzoeksopzet

Single arm studie met 2B3-101 bij patiënten met LM van een mammacarcinoom, bij toediening in een dosering en de frequentie bepaald in M11TBB studie.

Deze Fase II studie zal gebruik maken van de aanbevolen dosis (50 mg/m²) en de frequentie (21 dag) van de Fase I studie (M11TBB) bij patiënten met solide tumoren met hersenmetastasen of recidiverende maligne glioom. Een enkele dosis van 2B3-101 wordt intraveneus (IV) toegediend op dag 1 van cyclus 1. Om het risico van een infusie reactie te minimaliseren, wordt allereerst 5% van de totale dosis 2B3-101 (in mg) toegediend gedurende de eerste 30 minuten. Indien dit goed wordt verdragen, kan de volledige dosis worden toegediend in het daarop volgende uur, totale infusieduur: 90 minuten. Patiënten met HER2 + borstkanker worden behandeld met 50mg/m² 2B3-101 om de drie weken in combinatie met trastuzumab. De trastuzumab dosering op dag 1 wordt gegeven als een ladingsdosis van 8 mg / kg op dag 1 (als de patiënt niet is behandeld met trastuzumab) en daarna een verdere dosis van 6 mg / kg worden gegeven om de 3 weken bij de volgende cycli.

De veiligheid van 2B3-101 zal worden beoordeeld aan de hand van lichamelijk onderzoek, neurologisch onderzoek, cognitieve screening tests, gewicht, vitale functies, Karnofski performance scale, laboratorium evaluaties (hematologie, biochemie, urineonderzoek en N-terminale pro-Brain natriuretisch peptide (NT-proBNP) en cardiale troponine T (cTnT)), elektrocardiogrammen (ECG), LVEF (MUGA / ECHO) en de opname van de gelijktijdige ziekte / behandeling en de bijwerkingen volgens gemeenschappelijke terminologie Het National Cancer Institute Criteria voor Adverse Events (NCI-CTCAE versie 4.0).

Patiënten die 2B3-101 zullen ontvangen in combinatie met trastuzumab zijn verplicht een intensiever cardiale programma (ECG en LVEF metingen voor het begin van elke cyclus) in te voeren.

De voorlopige klinische effectiviteit van 2B3-101 zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab wordt bepaald met behulp van de LM-respons score (zie protocol tabel 2) gebaseerd op neurologische symptomen gemeten middels neurologisch onderzoek, MRI-scans van hersenen en ruggenmerg en liquorcytologie (semi-kwantitatieve score voor aantal tumorcellen, zie protocol tabel 3). Deze score wordt bepaald om de zes weken. Bovendien CT thorax / abdomen wordt uitgevoerd om de zes weken (in de laatste week van elke even 2B3-101 cycle) om de respons van systemische metastasen bepalen. Een botscan mag alleen worden verricht als dit klinisch geïndiceerd is, en dient te worden uitgevoerd tijdens het onderzoek, als de patiënt symptomen ontwikkelt of tekenen van een botziekte. Voor de monitoring van de CTC's in het plasma en de liquor zullen verkennende biomarkers worden gebruikt.

Patiënten zullen behandeld worden totdat ze niet langer klinisch voordeel van de behandeling hebben of wanneer de toxiciteit dusdanig ernstig is dat de patient moet stoppen met de behandeling. Patiënten zullen worden vervolgd tot aan het moment van overlijden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het plasma en de CSF worden nauwlettend gevolgd tijdens de eerste cyclus, volgens het volgende schema: •CSF monsters voor cytologie: Cyclus 1 (binnen 1 week voor de start 2B3-101, cyclus 1 dag 2 en cyclus 1 dag 8 en 6 weken voor het begin van ongelijke cycli (binnen 1 week voor de start 2B3-101 van cycli 3, 5, 7, etc) (5 ml). • CSF en bloed monsters voor chemie: tegelijk als de cytologie (2 ml CSF en 8 ml bloed) De totale doxorubicine spiegel in het plasma en de CSF (beide ingekapseld in liposomen): tegelijk als de cytologie en tot en met binnen 1 week voor de start 2B3-101 van cycli 5 (2.5 ml en 4 ml bloed) • de verhouding berekenen tussen de CTCs in het bloed en de CSF: tegelijk als 2B3-101 spiegel wordt gemeten (5 ml CSF en 3x8 ml bloed) Cytologische CSF monsters worden opgeslagen en gearhiveerd als cytopsins bij de afdeling Pathologie van het NKI-AVL. Bloed-en CSF chemie monsters worden opgeslagen in de liquor bank, Afdeling Klinische Chemie, NKI-AVL. De rest van de monsters (CTC assay) wordt vernietigd na analyse. Opslag tumorweefsel: Als dit niet al gebeurt, zal een analyse van de EPCAM, Her-2/neu, ER en PR status van de primaire tumor worden uitgevoerd door immunohistochemie (IHC). IHC zal worden uitgevoerd op de afdeling

Moleculaire Pathologie, volgens de specifieke richtlijnen van het NKL.

Inschatting van belasting en risico

Doxorubicine in vrije (Adriamycin ®), niet-gepegyleerde liposomale (Myocet ®) en gepegyleerd liposomaal (Caelyx ®) vormen, is een effectief bewezen anti-kanker geneesmiddel en het toxicologische profiel is bekend.

De belangrijkste (dosisbeperkende) klinische bijwerkingen bij borstkankerpatiënten waargenomen met Caelyx ® in klinische studies zijn systemische bijwerkingen en omvatten: palmoplantaire erythrodysesthesie PPE, stomatitis / mucositis en hematologische toxiciteit (leukopenie / neutropenie). Er werd geen neurotoxiciteit waargenomen tijdens de behandeling met Caelyx ® of andere vormen van doxorubicine. Dit is waarschijnlijk gerelateerd aan de slechte BBB penetratie van deze middelen.

2B3-101 is tijdens de fase I klinische studie bij 28 personen in de afgeronde fase I studie bij patiënten met hersentumoren getest. De meest voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid (57%), neutropenie (46%), - een verminderd aantal witte bloedcellen met een groter risico op infecties, PPE (32%) - rode, pijnlijke gezwollen handpalmen en voetzolen, buikpain (32%), hoofdpain (18%) en infuus reacties (25%). De infuus reactie is een soort allergische reactie na het toedienen van 2B3-101 met symptomen zoals kortademigheid, pijn op borst, hoofdpijn, buikpijn, rugpijn en keelpijn.

In de combinatie cohort de veiligheid, verdraagbaarheid en maximaal getolereerde dosis van 2B3-101 in combinatie met de standaard trastuzumab dosis bij patiënten met HER2 + borstkanker is onderzocht. Op dit moment zijn 2 van de 9 patiënten ongoing en tot nu toe in totaal 38 cycli worden toegediend (range 1-10 en het gemiddelde van 4,2 cycli).

De meest voorkomende gerapporteerde 2B3-101 gerelateerde bijwerking graad 1-4 waren: vermoeidheid (77%), palmo-plantaire erythrodysesthesie (77%), neutropenie (56%), anorexie (56%), (orale) mucositis (44%), leukopenie (33%), thrombocytenpenia (33%), anemie (33%), infusiereacties (33%), alopecia (33%) diarree (22%) en huiduitslag (22%). Geen 2B3-101-gerelateerde CZS of cardiale toxiciteit gerapporteerd

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar.
2. Radiologisch of cytologisch aangetoonde klinische symptomatische leptomeningeale metastasen van pathologisch bevestigd borst kanker.
3. Gelijktijdige hersenmetastasen zijn toegestaan.
4. ECOG Performance Status ≤ 2 .
5. Geschatte levensduur van minimaal 8 weken.
6. Stabiele of afnemende dosis steroiden (dexamethason) gedurende 7 dagen voorafgaand aan de baseline MRI
7. Gebruik van niet-enzym inducerende anti-epileptica is toegestaan.
8. Toxiciteit die het gevolg zijn van eerdere therapieën tegen kanker (radiotherapie, chemotherapie of een operatie) moet herstelt zijn tot $\leq$ graad 2 (zoals gedefinieerd door CTCAE versie 4.0).
9. Schriftelijke toestemming van patiënt (informed consent) volgens de lokale richtlijnen.
10. Lokale bestraling van symptomatische CZS lokalisaties meer dan vier weken voor de start van de studie is toegestaan.

11. Vorige trastuzumab behandeling zal kunnen worden voortgezet zonder onderbreking bij patiënten met histologisch bevestigde HER2-positieve (IHC 3 + of fluorescentie in situ hybridisatie [FISH] geamplificeerd, door klinische test op primaire of metastatische tumor) adenocarcinoom van de borst

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Kandidaten zullen worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek, indien een van de volgende uitsluitingscriteria bestaan:

Voorafgaande behandeling:

1. Minder dan 1 week na de laatste behandeling van lapatinib, dabrafenib everolimus, capecitabine, anastrozole, letrozole and exemestane; minder dan 4 weken na de laatste behandeling van trametinib, chemotherapie, biologische therapie, immunotherapie en systemisch radiotherapie (behalve van palliatieve bestraling geleverd aan <20% van beenmerg); mindar dan 6 weken voor behandeling met nitroureas en mitomycine C. Vorige trastuzumab behandeling zal kunnen worden voortgezet zonder onderbreking bij patiënten met HER2 + borstkanker
2. Radiotherapie van hersenen of ruggenmerg/cauda equine of symptomatische botmetastasen is toegestaan **voor of gedurende 2B3-101 behandeling zowel als monotherapie en in combinatie met trastuzumab, maar bestraalde lokalisatie zal niet worden gebruikt voor een respons evaluatie.
3. Patiënten die een maximale cumulatieve dosis hebben ontvangen van vrij (dat wil zeggen, niet-liposomale) of liposomaal doxorubicine > 360mg/m² of vrij epirubicine > 600mg/m²
4. Huidige of recente (minder dan 4 weken vóór het eerste 2B3-101 behandeling) behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel.
5. Alle andere huidige antikanker therapieën ;Hematologie, stolling en biochemie:
6. Verminderde beenmerg functie: een totaal aantal neutrofielen (ANC): <1,5 x 10⁹ / L, of trombocyten aantal <100 x 10⁹ / L of hemoglobine <6 mmol / L.
7. Gestoorde lever functies, gedefinieerd als:
 - Serum (totaal) bilirubine > 1,5 x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) als er geen levermetastasen zijn (> 2 x ULN bij patiënten met levermetastasen);
 - aspartaat aminotransferase (ASAT) of alanine-aminotransferase (ALAT) > 3 x ULN als er geen levermetastasen zijn (> 5x ULN bij patiënten met levermetastasen);
 - Alkaline fosfatase > 2,5 x ULN als er geen levermetastasen zijn (> 5 x ULN bij patiënten met levermetastasen, of > 10 x ULN bij patiënten met botmetastasen).
8. Gestoorde nierfunctie, gedefinieerd als:
 - Serum creatinineklaring < 50 ml / min;Andere:
9. Zwangerschap of het geven van borstvoeding. Serum zwangerschapstest wordt uitgevoerd binnen 7 dagen voor aanvang van de behandeling in het geval van vruchtbare leeftijd, of binnen 14 dagen gevolgd door een bevestiging van urine zwangerschapstest binnen 7 dagen voorafgaand aan de aanvang van de behandeling.
10. Voor vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd (gedefinieerd als < 2 jaar na de laatste menstruatie en niet chirurgisch steriel) en mannelijke proefpersonen die niet chirurgisch steriel zijn of met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd: het ontbreken

van effectieve, niet-hormonale middelen van anticonceptie (intra-uterine anticonceptiemiddel, barrière methode van anticonceptie in combinatie met zaaddodende gel).

11. Grote chirurgische ingreep (open biopsie, exclusief centrale lijn IV en Port-a-Cath) binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste studie behandeling of vooruitlopend op de noodzaak van grote operatie in de loop van de studie behandeling.

12. Graad 3 of 4 motor, zintuiglijke of craniale neuropathie symptomen (zoals gedefinieerd door CTCAE versie 4.0), veroorzaakt door eerdere chemotherapie.

13. Ongecontroleerde hypertensie (systolisch > 150 mm Hg en / of diastolisch > 100 mm Hg).

14. Klinisch significante (dwz actief) hart-en vaatziekten als volgt gedefinieerd:

- Beroerte binnen ≤ 6 maanden voorafgaand aan dag 1;
- transiënte ischemische aanval (TIA) binnen ≤ 6 maanden voorafgaand aan dag 1;
- Myocardinfarct (MI) binnen ≤ 6 maanden voorafgaand aan dag 1;
- Instabiele angina pectoris (AP);
- New York Heart Association (NYHA) klasse II of hoger congestief hartfalen (CHF);
- Hartritmestoornissen, met uitzondering van een stabiele atrium fibrillaties;

15. Linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) door MUGA of ECHO <50% en <55% bij patiënten die 2B3-101 in combinatie met trastuzumab.

16. Bekende overgevoeligheid voor een van de studiemedicatie componenten of de hulpstoffen (doxorubicine, PEG of GSH).

17. Aanwijzingen voor andere medische aandoeningen (zoals psychiatrische ziekte, besmettelijke ziekte, lichamelijk onderzoek of laboratoriumuitslagen) die kunnen interfereren met de geplande behandeling, invloed op therapietrouw of plaats van de patiënt met een hoog risico van aan de behandeling gerelateerde complicaties.

18. Contra-indicaties voor lumbaal puncties:

- Bloedstolling aandoeningen (INR > 1,5, bloedplaatjes <20x10⁹ / l, aPTT > 1,5 ULN). Lumbaal punctie na bloedplaatjes transfusie resulterend in bloedplaatjes > 20x10⁹ / l na een transfusie is toegestaan.

- Therapeutische anticoagulantia die niet kan worden onderbroken voor 24 uur.

Lage dosis profylactische behandeling met laagmoleculaire heparines is toegestaan.

- Cerebrale ruimte-innemende letsels met een risico van cerebrale herniatie.

- Spinale ruimte innemende processen met een risico van myelumcompressie of compressie van de conus / cauda.

19. Actieve systemische of CZS infectie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-08-2013
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Herceptin
Generieke naam:	trastuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2012-005096-13-NL
CCMO	NL42727.031.12