

Pilotstudie om de intraTUMORale Oslmertinib-concentratie te bepalen bij patiënten met peritoneaal gemetastaseerde colorectale kanker (TUMOROID-studie)

Gepubliceerd: 21-11-2022 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Het hoofddoel van deze pilotstudie is het bepalen van de intratumorale concentraties van osimertinib in peritoneale metastase en levermetastasen na 1 week behandeling voorafgaand aan CRS-HIPEC-behandeling (groep 1) en primaire leverresectiechirurgie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51641

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TUMOROID studie

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Maagdarmsel therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

colorectaal carcinoom; darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: darmkanker, intratumoraal, osimertinib, peritoneale metastasen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Intratumorale osimertinibconcentratie bij peritoneale metastase en levermetastase.

Secundaire uitkomstmaten

Intra- en interpatiëntvariabiliteit in intratumorale osimertinibconcentraties.

Verband tussen osimertinib-concentratie in ascites, plasma en gezond weefsel versus intratumorale osimertinib-concentratie.

Veiligheid en verdraagzaamheid van preoperatieve behandeling met osimertinib.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met peritoneale metastase (PM) van colorectale kanker (CRC) hebben een verminderd voordeel van systemische chemotherapie in vergelijking met metastasen naar andere plaatsen. Het mechanisme dat ten grondslag ligt aan deze plaatsafhankelijke variatie is onbekend, maar wordt vaak verklaard als verminderde blootstelling aan het geneesmiddel vanwege de peritoneale plasmabarrière. De slecht permeabele peritoneale plasmabarrière is de reden voor lokale toediening van chemotherapie, die routinematig wordt toegepast als hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) na afloop van cytoreductieve chirurgie (CRS). Het klinische bewijs voor deze complexe procedure ontbreekt echter. Een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie kon geen effect van CRS+HIPEC t.o.v. CRS aantonen, wat vragen oproept over de rol van HIPEC in de dagelijkse klinische praktijk. Hoewel HIPEC met curatieve intentie wordt uitgevoerd, vertoont tweederde van de patiënten recidiverende ziekte, van wie

50% een recidief heeft binnen 1 jaar na de operatie. Recente bevindingen tonen een verrijking aan van consensus moleculair subtype 4 (CMS4) in peritoneale metastase. Dit zou een alternatieve verklaring kunnen zijn voor de verminderde werkzaamheid van chemotherapie bij patiënten met peritoneale metastase. Aangezien HIPEC een complexe, invasieve en kostbare toepassing is, die wordt uitgevoerd zonder overtuigend klinisch bewijs, is er een dringende behoefte aan nieuwe behandelingsstrategieën voor patiënten met PM van CRC. Een veelbelovende strategie is het gebruik van gerichte medicijnen in alternatieve doseringsschema's, b.v. intermitterende hoge dosis. Hoewel preklinische studies met tyrosinekinaseremmers (TKI's) veelbelovend zijn, valt de werkzaamheid bij patiënten met CRC vooralsnog tegen. Het is onbekend of dit het gevolg is van intrinsieke resistentie of suboptimale blootstelling aan tumorweefsel, wat in het geval van PM een gevolg kan zijn van de peritoneale plasmabarrière. Patiënt-afgeleide tumor-organoïden (PDO's) kunnen worden gebruikt om de meest veelbelovende TKI's te selecteren voor verder onderzoek. Geneesmiddelenexperimenten in PDO's kunnen worden gebruikt voor vertaling van de preklinische naar de klinische setting. Preklinische experimenten laten veelbelovende werkzaamheid zien voor osimertinib in PDO's van CRC. Met de ontwikkeling van een LC/MS-MS-assay zijn we in staat om de geneesmiddelconcentraties te bepalen die proliferatie remmen of celdood induceren in PDO's. Om te bepalen of deze preklinische bevindingen vertaald kunnen worden naar de klinische setting, is het echter van belang om kennis te vergaren over de blootstelling aan osimertinib in tumorweefsel bij patiënten met uitgezaaide darmkanker.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze pilotstudie is het bepalen van de intratumorale concentraties van osimertinib in peritoneale metastase en levermetastasen na 1 week behandeling voorafgaand aan CRS-HIPEC-behandeling (groep 1) en primaire leverresectiechirurgie (groep 2).

Onderzoeksopzet

Multicenter, niet-gerandomiseerde, interventionele pilotstudie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten van beide groepen zullen worden behandeld met osimertinib in het geregistreerde doseringsschema (1x daags 80 mg) gedurende een periode van 1 week voorafgaand aan CRC-HIPEC (groep 1) of leverresectie (groep 2). In beide groepen zullen vijf patiënten worden geïncludeerd. Intratumorale osimertinib-concentraties zullen worden gemeten in tumorresectiemateriaal dat als onderdeel van routinematige klinische zorg wordt verwijderd. Omdat het tumormateriaal met tumorvrije randen wordt weggesneden, is het ook mogelijk om osimertinib-concentraties in dit tumorvrije gezonde weefsel te meten. Als ascites aanwezig is, wordt tijdens de operatie een monster genomen om de osimertinib-concentratie

in ascites te bepalen. Ten slotte zal voorafgaand aan de operatie een bloedmonster worden afgenomen om de osimertinib-concentratie in plasma te bepalen.

Inschatting van belasting en risico

Voor deelname aan dit onderzoek is 1 week behandeling met osimertinib vereist voorafgaand aan cytoreductieve chirurgie of leverchirurgie (afhankelijk van de onderzoeksgroep). Osimertinib is geregistreerd voor de behandeling van niet-kleincellig longkanker. Bijwerkingen als gevolg van het gebruik van osimertinib kunnen optreden, maar het risico hierop is laag bij slechts één week behandeling. Resectie van tumorweefsel maakt deel uit van de routinematige klinische zorg en er is geen aanvullende interventie vereist om tumormonsters te verkrijgen. Het verzamelen van ascites tijdens operaties en bloed wordt als risicovrij beschouwd. Een last voor de patiënt is het extra bezoek inclusief lichamelijk onderzoek en laboratoriumanalyse een week na de start van osimertinib om de behandeling te evalueren. Er is geen voordeel voor individuele patiënten die deelnemen aan deze pilotstudie. Het voordeel is vooral van wetenschappelijke waarde. Preklinische onderzoeken naar de antitumorwerking van osimertinib in CRC-cellijnen tonen een mogelijke versterking van het effect van chemotherapie aan. Het kan echter niet worden verwacht dat osimertinib in slechts één week behandeling een significante antitumoractiviteit zal induceren.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6500HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6500HB
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)

- Diagnose van peritoneale metastasen van colorectaal carcinoom en kandidaat voor een CRS-HIPEC behandeling (GROEP 1)
- Diagnose van lever metastasen van colorectaal carcinoom en kandidaat voor primaire resectie van ten minste één lever metastase (GROEP 2)
- 18 jaar of ouder
- WHO performance status 0 or 1
- Adequate hematologische- en orgaanfunctie
- getekende toestemmingsverklaring
- In staat zijn om orale medicatie in te nemen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet fit om operatie te ondergaan
- het gebruik van geneesmiddelen die interacteren met osimertinib (zoals vermeldt in de officiële productinformatie)
- Een actieve contra-indicatie voor het gebruik van osimertinib
- Bij screening een gecorrigeerd QT interval (QTc) > 470 msec
- Medische voorgeschiedenis van interstitiële longziekten
- Medische voorgeschiedenis van huidziekten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 05-02-2024

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Tagrisso

Generieke naam: Osimertinib

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-11-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2023

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	EUCTR2022-003460-24-NL
CCMO	NL82914.091.22