

Intraperitoneaal Paclitaxel voor Patiënten met Primair Maligne Peritoneaal Mesotheliom - een Fase I/II Dosis Escalatie en Veiligheidsstudie

Gepubliceerd: 21-09-2021 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516738-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van deze studie is om de maximum tolereerbare dosis (MTD) van IP paclitaxel monotherapie voor patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Mesotheliomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56619

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INTERACT MESO

Aandoening

- Mesotheliomen

Synoniemen aandoening

asbest kanker, Peritoneaal mesotheliom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Erasmus Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dosis-escalatie studie, Intraperitoneale chemotherapie, Maligne Peritoneaal Mesothelioom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is het bepalen van de maximum tolereerbare dosis (MTD) van intraperitoneaal (IP) paclitaxel monotherapie, voor patiënten met maligne peritoneaal mesothelioom (MPM), die niet in aanmerking komen voor CRS-HIPEC.

Secundaire uitkomstmaten

- Veiligheid: toxiciteitsbeoordeling volgens de CTCAE versie 5.0
- Haalbaarheid: de behandeling wordt haalbaar geacht als minstens 50% van de patiënten 75% (d.w.z. 6) van de totaal geplande cycli (d.w.z. 8) kunnen afronden.
- Farmacokinetisch profiel: intraperitoneale en systemische metingen zullen verkregen worden tijdens de eerste en vierde behandelcyclus, op tijdstippen voorafgaand aan en aan het eind van peritoneale infusie, en tijdens elk uur tot ontslag.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Maligne peritoneaal mesothelioom (MPM) is een zeldzame, maar agressieve maligniteit met een slechte prognose. Momenteel is de enige mogelijk curatieve behandeling cytoreductieve chirurgie (CRS) met hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC). Helaas komt een groot deel van de patiënten hier niet voor in aanmerking, meestal door uitgebreide lokale ziekte. Een palliatieve

behandeling met weinig morbiditeit is momenteel niet voorhanden. De effectiviteit van systemische chemotherapie is beperkt, terwijl dit gepaard gaat met aanzienlijke morbiditeit. Immunotherapie heeft dezelfde beperkingen: de morbiditeit is vergelijkbaar met die van systemische chemotherapie, terwijl het voordeel voor MPM patiënten niet bewezen is. Door de combinatie van hoge morbiditeit en beperkte effectiviteit van systemische behandeling is er een tekort aan geschikte palliatieve behandelingen voor MPM patiënten. Zo krijgt een groot deel van de MPM patiënten momenteel dan ook geen anti-tumor behandeling.

Omdat MPM zich zelden buiten de buikholte verspreid lijkt het gebruik van intraperitoneale (IP) chemotherapie een logische en veelbelovende stap. Deze behandeling kan gegeven worden via een intraperitoneale port-a-cath (PAC) en heeft mogelijk veel voordelen ten opzichte van systemische therapie. Een hogere, effectievere dosis van chemotherapie kan direct op de locatie van de ziekte gegeven worden. Omdat systemische opname beperkt blijft, is de verwachting dat er minder toxiciteit optreedt. In zeldzame gevallen waarbij er toch metastasen optreden, kan geswitcht worden naar systemische behandeling. Door te starten met lokale behandeling zal de meeste patiënten een toxische, en vaak ineffectieve systemische behandeling, gespaard blijven. Een ander groot voordeel van de gesuggereerde behandeling is dat ascites, een veel voorkomend symptoom van MPM, gedraineerd kan worden door het IP PAC-systeem. Paclitaxel is een bekend chemotherapeutikum en wordt buitengewoon geschikt beschouwd voor IP gebruik. Tot op heden zijn er geen studies die IP chemotherapie bij MPM patiënten onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516738-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van deze studie is om de maximum tolereerbare dosis (MTD) van IP paclitaxel monotherapie voor patiënten met MPM te bepalen. Secundair hieraan is het bepalen van de veiligheid en haalbaarheid van deze strategie, en het onderzoeken van de farmacokinetiek van paclitaxel in deze setting. Het bredere, lange termijn doel van deze studie is het bieden van een betere palliatieve behandeling voor MPM-patiënten, resulterend in minder bijwerkingen, verbeterde kwaliteit, en mogelijk verlenging van leven.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een klassieke fase I *drie-plus-drie* dosisesescalatie studie met drie dosis levels. In het kort: Drie patiënten worden in het betreffende dosiscohort geïncubeerd. Als er geen dosis limiterende toxiciteit (DLT) optreedt in een van deze patiënten, zullen drie extra patiënten in een volgende dosis cohort geïncubeerd worden. Als één patiënt een DLT op een specifiek dosis level ontwikkelt worden er drie extra patiënten in het betreffende

dosiscohort geïnccludeerd. Ontwikkeling van DLT in meer dan 1 patiënt in een specifiek dosiscohort suggereert dat de MTD overschreden is, en dosis escalatie wordt niet voortgezet. De voorgaande dosis wordt dan de MTD. Als de MTD gevonden is wordt dit dosiscohort uitgebreid met 3 tot 6 extra patiënten, om een totaal aantal van 9 patiënten behandeld op het MTD-niveau te bereiken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ondergaan een diagnostische laparoscopie (DLS) als onderdeel van de standaardzorg (standaard work-up) voor CRS-HIPEC. Als de ziekte niet resectabel geacht wordt, wordt tijdens de DLS een peritoneale poort geplaatst. Deze poort zal vervolgens bij wekelijks aangeprikt worden voor de toediening van intraperitoneale paclitaxel (dosis volgens dosisesescalatie schema). Het aantal kuren is afhankelijk van de toxiciteit en respons op de behandeling. De eerste responseevaluatie vindt na 8 kuren plaats. Er is geen limiet aan het aantal cycli indien er sprake is van continuerende respons op de behandeling. Gedurende de eerste en vierde cyclus zal er aanvullend bloed en ascites worden afgenomen voor farmacokinetiek analyses.

Inschatting van belasting en risico

De interventie is een alternatief voor de gebruikelijke behandeling met systemische chemotherapie. Patiënten die deelnemen krijgen een peritoneale toegangspoort die onderhuis geïmplant wordt. Dit gebeurt tijdens een diagnostische laparoscopie, welke onderdeel is van de standaardzorg. Patiënten hoeven dus geen extra operatie te ondergaan. Er is een kleine kans op complicaties van de peritoneale poort, zoals (wond)infectie of verstopping. Echter, uit ervaring vanuit een lopende studie met een dezelfde soort peritoneale poort (INTERACT studie) blijkt dat er geen tot weinig complicaties van de peritoneale poort optreden. Het belangrijkste risico bij deelname is het optreden van toxiciteit door het geven van de intraperitoneale chemotherapie. Echter, de verwachting is dat toediening van intraperitoneale chemotherapie tot minder bijwerkingen leidt dan de huidige systemische chemotherapie. De huidige systemische behandeling bestaat uit cycli van 3 weken, met een maximum van 6 cycli. Patiënten die deelnemen aan de studie moeten dus extra ziekenhuisbezoeken afleggen. Ook moeten zij een aantal extra invasieve procedures ondergaan, zoals venapunctie en een intraveneus infuus. De risico's van deze handelingen zijn beperkt.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- Histologisch bevestigde diagnose van maligne peritoneaal mesothelioom
- Patie*nten die niet in aanmerking komen voor cytoreductieve chirurgie (CRS) met hypertherme intraperitoneale chemotherapie (HIPEC) (of dit niet willen)
- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Geschreven toestemming volgens de ICH-GCP en nationale/lokale reglementen
- Patie*nten moeten ambulant zijn (WHO-ECOG performance status 0 of 1)
- Mogelijkheid om naar het Erasmus MC terug te keren voor adequate follow-up zoals beschreven in dit protocol
- Patie*nten moeten een normale orgaanfunctie en adequate beenmerg reserves hebben, zoals beoordeeld wordt aan de hand van de volgende laboratoriumwaarden: absolute neutrofiel telling $>1.5 \times 10^9/l$, bloedplaatjes telling $>100 \times 10^9/l$, hemoglobine $>6.0 \text{ mmol } /l$, bilirubine $< 1 \times$ bovengrens van normaal (ULN), Serum AST en ALT $< 2.5 \times$ ULN.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Extra-abdominale ziekte/ gemetastaseerde ziekte, bevestigd op preoperatieve CT-scan van thorax-abdomen en/of PET-scan. Beeldvorming niet ouder dan twee maanden op het moment van opereren
- Medische of psychologische belemmering voor de (waarschijnlijke) naleving van het protocol
- Ernstige gelijktijdige ziekte of actieve infecties
- Geschiedenis van auto-immuunziekten of orgaanallograften, met actieve of chronische infectie, waaronder HIV en virale hepatitis
- Ernstige chronische of acute ziekten zoals pulmonale (COPD of astma) of cardiale (NYHA klasse III of IV) of hepatische ziekte of andere ziekten die door de studietoecoördinator worden beschouwd als een ongerechtvaardigd hoog risico voor deelname aan deze studie
- Zwangere of vrouwen die borstvoeding geven; voor alle vrouwen met vruchtbaarheidspotentieel is een negatieve urine zwangerschapstest verplicht, zo ook de bereidheid om adequate anticonceptie te gebruiken tijdens de studie tot 4 weken na de beëindiging van de studie
- Twijfels over het goed naleven van het protocol
- Een organisch hersensyndroom of een andere psychiatrische afwijking die de mogelijkheid tot het geven van informed consent belemmert en deelname aan het volledige protocol en de follow-up uitsluit

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 03-03-2022

Aantal proefpersonen: 21

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Paclitaxel
Generieke naam:	Paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CTIS	CTIS2024-516738-36-00
EudraCT	EUCTR2021-003637-11-NL
CCMO	NL78373.078.21
Ander register	NL9718