

Fase I studie naar het effect van nelfinavir in combinatie met temsirolimus als behandeling van patienten met vergevorderde maligniteit, inclusief tweedelijns behandeling van nierkanker.

Gepubliceerd: 29-04-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

- Het primaire doel het onderzoek is vaststellen van de dose limiting toxicity, de maximale tolerated dose en het bepalen van de uiteindelijke dosis van de combinatie van temsirolimus wekelijks en nelfinavir oraal twee maal dagelijks bij patiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33441

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I-NET

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

gemetastaseerde maligniteit, vergevorderde kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Wyeth, Wyeth Pharmaceuticals BV; Spicalaan 31; 2132 JG Hoofddorp

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, maligniteit, nelfinavir, temsirolimus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- farmacokinetiek (halfwaardetijd, steady state plasma concentratie, AUC)
- toxiciteit
- het vinden van een maximaal tolereerbare dosis (MTD)

Secundaire uitkomstmaten

- tumor respons
- responsduur
- tijd tot progressie
- toxiciteitsprofiel
- mate van PI3K /Akt/mTOR cascade activatie in witte bloedcellen
- genprofiel van drugs eliminatie genen van de patiënten
- associatie van het genprofiel en de farmacokinetica

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De afgelopen jaren is veel vooruitgang geboekt in het ontrafelen van de moleculaire achtergrond van verschillende vormen van kanker. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van de zogenaamde targeted therapieën, die specifiek ingrijpen op moleculen en

celaktivatie cascades die belangrijk zijn voor het ontstaan van kanker. Een van de signaaltransductie pathways, die verstoord is in kanker, is de phosphatidylinositol 3*-kinase (PI3K)/Akt/mTOR cascade. Deze cellsignalling pathway is belangrijk voor celgroei en overleving. Bij het merendeel van de verschillende vormen van kanker is deze pathway overactief. Dit leidt tot proliferatie en overleving van kanker cellen. Remming van deze pathway is daarom een logische therapeutische strategie bij de behandeling van kanker. Zowel temsirolus en nelfinavir zijn beide remmers van de PI3K /Akt/mTOR cascade. De actieve metabooliet van temsirolimus is sirolimus. Sirolimus remt mTOR, wat tot gevolg heeft dat de cel in een G1 fase van de deling blijft steken, wat leidt tot remming van tumorgroei. Daarnaast resulteert mTOR remming in verminderde expressie van groeifactoren en daardoor tot verminderde angiogenese. Een ander antitumor effect van mTOR remming is het induceren van apoptose.

Remmers van mTOR hebben in bepaalde vormen van kanker bewezen antitumor effect, zoals bij mantel cel lymfoom, endometrium carcinoom, en neuro-endocrine tumoren. Echter een groot deel van de maligniteiten is resistent voor mTOR remming door feedback PI3 kinase activatie, waardoor de PI3K /Akt/mTOR cascade ongeremd blijft. Recente data suggereren dat dit tumor escape mechanisme kan worden overwonnen door tegelijkertijd zowel mTOR als PI3kinase te remmen. Nelfinavir is een middel dat al jaren gebruikt wordt bij de behandeling van HIV als protease remmer. Uit recente data blijkt dat nelfinavir ook antitumor effect heeft door PI3kinase remming via downregulatie van Akt, een eiwit downstream van de PI3K /Akt/mTOR cascade. Nelfinavir is in staat Akt te remmen in doseringen zoals die gebruikt worden bij patiënten met HIV. Nelfinavir is daarom een geschikt en goed getolereerd medicament om te worden bestudeerd in combinatie met temsirolimus om zo resistentie tegen mTOR remming te voorkomen. Tegelijkertijd remming van de mTOR/PI3kinase celsignaling cascade door temsirolimus en nelfinavir is daarom een logische en interessante nieuwe strategie bij de behandeling van kanker.

Doel van het onderzoek

- Het primaire doel het onderzoek is vaststellen van de dose limiting toxicity, de maximale tolerated dose en het bepalen van de uiteindelijke dosis van de combinatie van temsirolimus wekelijks en nelfinavir oraal twee maal dagelijks bij patiënten met vergevorderde solide tumoren.
- Secundair onderzoeksdoel
 - het bestuderen van genen, die van belang zijn voor de farmacokinetiek en farmakodynamiek van beide middelen.
 - het bestuderen van de responsduur, tijd tot ziekte progressie, toxiciteitsprofiel.
 - het bestuderen van de farmocogenetica middels onderzoek van de meest belangrijke medicatie eliminatie genen met het doel om een predictieve genetische factor te vinden die een dosis individualisatie mogelijk zou kunnen maken
- Tenslotte wordt onderzocht wat de relatie is tussen farmacokinetiek, antitumor

effect en biomarkers van behandeling met temsirolimus en nelfinavir.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een fase I niet gerandomiseerd single center onderzoek. Het doel is het vinden van de maximaal tolereerbare dosis, waarbij dosis escalaties zullen plaatsvinden van temsirolimus en nelfinavir. Verder wordt de effectiviteit en haalbaarheid van de combinatie temsirolimus en nelfinavir onderzocht bij vergevorderde solide tumoren.

Onderzoeksopzet:

Op dag 1 worden patiënten behandeld met alleen nelfinavir twee maal daags, waarbij bloedafnames plaatsvinden voor farmacokinetiek.

Op dag 4 worden patiënten behandeld met alleen temsirolimus iv, waarna bloedafnames plaatsvinden voor farmacokinetiek.

Vanaf dag 11 worden patiënten behandeld met nelfinavir twee maal daags en wekelijks iv temsirolimus.

Dosis escalatie zal per cohort plaatsvinden na dat duidelijk is of een cohort een dosis stap goed verdraagt na de vooraf gedefinieerde criteria (zie protocol).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met temsirolimus intraveneus wekelijks
Behandeling met nelfinavir oraal twee maal daags

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de patient zal bestaan uit mogelijke bijwerkingen die kunnen optreden door de studie, te weten: misselijkheid, braken, diarree, vermoeidheid, anorexie, beenmergsuppressie, pneumonitis, dyslipidemie, huiduitslag, winderigheid, stijging ASAT, ALAT en CK. Of deze bijwerkingen optreden zal frequent worden gecontroleerd. Zowel temsirolimus en nelfinavir zijn bekende middelen die al langer aan patiënten worden voorgeschreven. Het bijwerkingenprofiel wordt als acceptabel beschouwd.

Daarnaast komt belasting voor de patient voort uit de tijd, die de patient in het ziekenhuis moet doorbrengen voor de geplande bloedafnames. Wij hebben de tijdstippen van de onderzoeken zo gepland dat de totale tijd die de patient in het ziekenhuis zo minimaal mogelijk is. Voor het farmacokinetiek deel van het onderzoek zullen patiënten twee maal een dag in het ziekenhuis worden opgenomen. De overige bezoeken zullen volgens de reguliere zorg zijn en wekelijks op de polikliniek plaatsvinden waarbij het middel temsirolimus op een reguliere manier wordt toegediend.

Het voordeel voor de deelnemende patiëntengroep is dat zij een mogelijke

effectieve behandeling krijgen voor een aandoening, nl vergevorderde maligniteit, waar geen therapeutisch opties meer zijn.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
1105 AZ
Nederland

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 histologisch en cytologisch bevestigde maligniteit
- * ECOG / WHO performance status van 0-2
- * Leeftijd minimaal 18 jaar

- * Levensverwachting tenminste 3 maanden
- * Adequate nierfunctie (creatinine < 150* μ mol/L)
- * Adequate leverfunctie (bilirubin <1.5 x bovengrens, ALAT of ASAT < 2.5 x bovengrens, bij levermetastasen < 5 x bovengrens)
- * Adequate beenmergfunctie (WBC > 3.0 x 10⁹ /L; trombocyten > 100 x 10⁹ /L)
- * In staat om te slikken en orale medicatie in te nemen
- * In staat om bloed te laten afnemen voor farmacokinetiek en farmacogenetica
- * Mentaal en fysiek in staat om informed consent te geven, behandeling te ondergaan en voor follow up. De conditie zal met de patient worden besproken voor eventuele registratie in het onderzoek

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Alcoholisme, drugs verslaving en/of psychiatrische ziekten in de voorgeschiedenis
- * Patienten die niet beschikbaar zijn voor adequate follow up
- * Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- * Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anti-conceptiva willen gebruiken tijdens de studie
- * Ernstige comorbiditeit
- * Andere medische conditie die kan interfereren met studieprocedure of de veiligheid van het gebruik van de studiemiddelen kan verminderen
- * Gebruik van sterke CYP3A4 remmers, CYP3A4 inducers of CYP substraten (zie sectie 1 van studieprotocol)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-03-2009

Aantal proefpersonen: 21

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nelfinavir mesylaat
Generieke naam:	Viracept
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Temsirolimus
Generieke naam:	Torisel
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2008-007774-38-NL
CCMO	NL26658.018.09