

Verkennde studie van everolimus bij de behandeling van gevorderde, kwaadaardige tumoren bij patiënten met het syndroom van Peutz-Jeghers

Gepubliceerd: 10-12-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Het bepalen van de effectiviteit (gemeten naar objectieve tumorrespons) van everolimus monotherapie bij de behandeling van gevorderde, kwaadaardige tumoren of hoge risico poliepen van patiënten bekend met PJS.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36695

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EVAMP

Aandoening

- Overige aandoening
- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

aangeboren neiging van ontwikkeling van poliepen, Kanker

Aandoening

Peutz-Jeghers syndroom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Novartis, Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Everolimus, gevorderde maligniteit, mTOR-inhibitie, Peutz-Jeghers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de effectiviteit (gemeten naar objectieve tumor-respons) van everolimus monotherapie bij de behandeling van gevorderde, kwaadaardige tumoren of hoge risico poliepen van patiënten bekend met PJS

Secundaire uitkomstmaten

- * Voor het bepalen van de algehele overleving van patiënten die behandeld werden met everolimus bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren in de PJS.
- * Het evalueren van de tijd tot progressie
- * Het evalueren van de toxiciteit profiel van everolimus bij PJS patiënten
- * Voor het bepalen van de associatie tussen bloedspiegels van everolimus en objectieve klinische respons
- * Voor het bepalen van de invloed van everolimus op de proliferatie signalering mTOR route en het daarvan afgeleide downstream targets in de tumor en het bloed voorafgaand aan en tijdens de behandeling met het gebruik van specifieke biomarkers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Peutz-Jeghers syndroom is een zeldzame ziekte met predispositie voor het ontstaan van kanker gekenmerkt door de ontwikkeling van gastro-intestinale poliepen en mucocutane pigmentatie afwijkingen.

Het syndroom werd voor het eerst beschreven in 1921 door het Nederlandse arts dr. Johannes Peutz werken in Den Haag. Het syndroom werd verder gekenmerkt door dr. Harold Jeghers in 1949, die erkende dat "een enkele pleiotrope gen verantwoordelijk was voor zowel kenmerken van de poliepen en de vlekken". PJS is een autosomaal dominante gastro-intestinale polyposis stoornis die kanker kan veroorzaken. De aandoening komt 1 per 50.000 tot 1 per 200.000 pasgeborenen voor. Vanwege de zeldzaamheid van het syndroom, is een accurate documentatie van de toegenomen risico op kanker moeilijk. Gebaseerd op grote cohortstudies, hebben patiënten naar schatting een 18-voudig verhoogd risico op kanker ten opzichte van de rest van de bevolking.

De meeste patiënten met de ziekte van Peutz-Jeghers hebben een erfelijke mutatie LKB1 leidend tot afwijkende m-TOR activiteit. Hun kans om intestinale poliepen of maligniteiten te ontwikkelen is waarschijnlijk gerelateerd aan dit constitutieve mTOR signaleringsroute. De meest voorkomende vorm van kwaadaardige aandoeningen zijn: alvleesklier en darmen, colorectaal-, eierstok- en borstkankers. Hoewel in deze groep van patiënten actief toezicht regelmatig wordt uitgevoerd, is er nog steeds een hoge incidentie van de ziekte.

Everolimus is een orale selectieve m-TOR-remmer. Hoewel afwijkende mTOR activiteit meest waarschijnlijk gerelateerd is aan pre-maligne afwijkingen in het Peutz-Jeghers-syndroom (PJS) is de rol bij gevorderd kanker onbekend, tot voor kort. Recent is een patiënt bekend met PJS een geavanceerde pancreaskanker vastgesteld die een indrukwekkende respons op orale behandeling met everolimus monotherapie liet zien. Om verder onderzoek te doen naar de rol van mTOR remming als potentiële anti-kanker behandeling in Peutz-Jeghers gerelateerde maligniteiten zal dit in een groter patiëntenbestand bevestigd moeten worden.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de effectiviteit (gemeten naar objectieve tumorrespons) van everolimus monotherapie bij de behandeling van gevorderde, kwaadaardige tumoren of hoge risico poliepen van patiënten bekend met PJS.

Onderzoeksopzet

Fase II niet gerandomiseerd, open-label, multi-centra uitgevoerd onderzoek. In deze studie zullen we alle patiënten behandelen die bekend zijn met PJS en gediagnosticeerd met gevorderde, kwaadaardige tumoren of hoge risico poliepen.

De behandeling zal bestaan uit everolimus 10mg dagelijks. Farmacokinetische / dynamische studies zullen ook worden uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met everolimus 10mg dagelijks tot progressie van de ziekte of onacceptabele bijwerkingen ontstaan. Voor cohort 2 een behandeling van maximaal 12 maanden.

Inschatting van belasting en risico

De behandeling middels lage dosis everolimus is een al jaren toegepaste behandeling bij nier en hart transplantaties. Sinds recent is dit middel ook toegelaten voor de behandeling van niercelcarcinoom met zeer beperkte bijwerkingen. De belasting voor de patiënt door everolimus is zeer gering, zeker vergeleken met de standaard therapie van gevorderde maligniteiten namelijk meestal met combinatie chemotherapie. De te ondergaan studie gerelateerde onderzoeken zijn dezelfde als bij standaard systemische behandeling van gevorderde maligniteiten en geven daarom geen verhoogde belasting voor deelnemende patiënten. Patiënten hebben de keuze of zij deel willen nemen aan de aanvullende onderzoeken middels endoscopieën en tumor/poliepbiopsie. De risico's van deze vrijwillige onderzoeken zijn gering. Voor patiënten met hoge risico poliepen zullen in plaats van een keer per 2 jaar de endoscopische onderzoeken eenmalig al na 12 maanden herhaald worden of dan wel een magneet resonans enteroclyse verricht worden.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Postbus 22700
1100DE Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Postbus 22700
1100DE Amsterdam
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)

Twee cohorten van PJS patiënten zullen worden geïncludeerd.

Cohort 1: Gevorderde maligniteit

Cohort 2: hoog risico poliepen;* Bekende Peutz-Jeghers ziekte (met LKB1 mutatie)

* Geavanceerde maligniteit van een tumor type, niet geschikt voor een operatie op het moment van onderzoek

* Geen gelijktijdige systemische behandeling van kanker

* Geen voorafgaande behandeling met m-TOR-remmer

* Patiënten met eerdere maligniteiten of gelijktijdige aanwezigheid van een tweede maligniteiten komen in aanmerking voor deze studie

* Eerdere systemische therapie is toegestaan met een wash-out tijd van ten minste 4 weken

* Cytologisch of histologische bevestigd carcinoom

* gemetastaseerde of niet-resectabele ziekte

* Patiënten met een klinisch en / of radiografisch meetbare laesie gedocumenteerd volgens RECIST criteria: roentgen foto/klinisch fysisch onderzoek > 20 mm; Spiraal-CT-scan > 10 mm; Non-spiraal-CT scan > 20 mm

* ECOG / WHO performance 0-2

* Leeftijd > 18 jaar

* De levensverwachting > 3 maanden

* adequate nierfunctie (creatinineklaring <150 micromol / l)

* Voldoende leverfunctie (bilirubine <1,5 maal de bovengrens van normaal, ALAT of ASAT <5,0 keer de bovengrens van de normale in het geval van uitzaaiingen in de lever en <2,5 de bovengrens van de normale in afwezigheid van levermetastasen

* Adequate werking van het beenmerg (leucocyten > 3,0 x 10⁹ / L, bloedplaatjes > 100 x 10⁹ / L) E.

Specifieke inclusiecriteria voor cohort 1:

1. Cytologische of histologische bevestigd carcinoom

2. Gemetastaseerde of niet-resectabel ziekte

3. Patiënten met klinisch en / of radiografisch gedocumenteerd meetbare laesie op basis van RECIST criteria:

- a. roentgen onderzoek of lichamelijk onderzoek > 20 mm
- b. Spiraal CT-scan > 10 mm
- c. Niet-spiraal-CT-scan > 20 mm

Specifieke inclusiecriteria voor cohort 2:

- 1. Bekende hoog risico poliepen (definitie zie pagina 19)
- 2. Mogelijkheid om endoscopieën te ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Aanwezigheid van een psychologische, familiale, sociologische of geografische situatie die potentieel een belemmering geeft voor de naleving van de studie protocol en follow-up schema; deze voorwaarden moeten worden besproken met de patiënt vóór de studie deelname
- * Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven
- * Patiënten van vruchtbare leeftijd die het niet eens zijn om een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken gedurende de studie
- * Patiënten die ernstige gelijktijdige systemische aandoeningen hebben die de veiligheid van de patiënt in gevaar zou brengen, naar het oordeel van de onderzoeker
- * Patiënten die niet bereid zijn voorafgaand aan de behandeling het informed consent (met volgens de ICH / GCP, IRB verkregen goedkeuring) te ondertekenen
- * Patiënten met ongecontroleerde symptomatische hyperglykemie
- * Symptomatische PJ-poliepen, gedefinieerd als poliepen die waarschijnlijk verantwoordelijk zijn voor buik symptomen waarmee zich de patiënt presenteert.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-09-2012
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2011
Soort:	Amendement
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2010-020451-32-NL

NCT01178151

NL33427.018.10