

Klinische evaluatie van de onderliggende mechanismen van targeted therapy-gerelateerde toxiciteit

Gepubliceerd: 09-05-2012 Laatst bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van deze pilotstudie is het *biologische effect* van targeted therapies zowel systemisch in bloed als lokaal op weefselniveau te bepalen en dit effect te relateren aan het optreden van toxiciteit tijdens behandeling met targeted therapy.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON37674

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

mechanismen van targeted therapy-gerelateerde toxiciteit

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

Bijwerkingen van de huid en slijmvliezen veroorzaakt door targeted therapies

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: European Union Marie Curie FP7-PEOPLE-2009-IAPP

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: targeted therapy, toxiciteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het voornaamste doel van deze pilotstudie is het *biologische effect* van targeted therapies zowel systemisch in bloed als lokaal op weefselniveau te bepalen en dit effect te relateren aan het optreden van toxiciteit tijdens behandeling met targeted therapy. Dit wordt gedaan door in normaal weefsel te bepalen of tijdens behandeling significante weefselveranderingen in bijvoorbeeld de aanwezigheid van infiltrerende immuuncellen en de eiwit fosforylering- en kinase activiteitsprofielen optreden.

Secundaire uitkomstmaten

Daarnaast wordt de farmacokinetiek van de gebruikte middelen onderzocht en wordt nagegaan welke veranderingen optreden in de serum eiwitprofielen en in de circulerende immuuncellen en cytokines. Tot slot wordt nagestreefd biomarkers te identificeren die het optreden van toxiciteit kunnen voorspellen en daarmee bruikbaar zijn in de kliniek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de afgelopen tien jaar zijn diverse *targeted therapies* geregistreerd voor de behandeling van patienten met gevorderde kanker. Deze specifieke medicijnen zoals (tyrosine) kinaseremmers, anti-EGFR antilichamen en mTOR-of BRAF-remmers, blokkeren de voor tumorgroei belangrijke signaleringseiwitten en/of verhinderen de bloedvatnieuwvorming rondom tumoren. Aanvankelijk werd gedacht dat deze medicijnen weinig algemene bijwerkingen zouden geven door hun op de tumorcel en

zijn omgeving gerichte werkingsmechanisme, maar inmiddels heeft de praktijk anders geleerd. Behalve tot ongemak en complicaties leiden (ernstige) bijwerkingen vaak tot dosisverlaging en daarmee mogelijk tot verminderde werkzaamheid van het gebruikte medicijn. Klinisch toepasbare tests die het optreden van bijwerkingen (toxiciteit) van targeted therapies kunnen voorspellen, zijn nog niet voorhanden. Onze hypothese is dat immunofenotypering met (phospho)proteomics en kinaseprofiling van normaal weefsel voor en tijdens behandeling met targeted agents meer inzicht zal geven in het ontstaansmechanisme van targeted therapy-gerelateerde toxiciteit en dat deze benadering biomarkers zal opleveren die het ontstaan van toxiciteit kunnen voorspellen.

Deze studie beoogt 1) het biologische en immunologische werkingsmechanisme van targeted agents in relatie tot het optreden van toxiciteit in bloed en in normaal weefsel te onderzoeken, 2) na te gaan of off-target/onbedoelde kinaseremming in normale cellen en weefsels gerelateerd is aan het optreden van toxiciteit en 3) biomarkers te identificeren die het optreden van toxiciteit kunnen voorspellen en daarmee bruikbaar zijn in de kliniek.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze pilotstudie is het *biologische effect* van targeted therapies zowel systemisch in bloed als lokaal op weefselniveau te bepalen en dit effect te relateren aan het optreden van toxiciteit tijdens behandeling met targeted therapy.

Onderzoeksopzet

Het betreft een niet-gerandomiseerde, monocenter pilotstudie met uitvoerbaarheidsanalyse na inclusie van 20 patienten.

Patienten worden volgens de richtlijn met standaard targeted therapie behandeld voor hun ziekte. Momenteel worden 5 groepen targeted therapies frequent voorgeschreven die aanzienlijke huiduitslag (acne) en maag-darmklachten veroorzaken (mn diarree). Het effect van deze middelen, de antiangiogene TKIs, de anti-EGFR antilichamen, mTOR- en BRAF-kinaseremmers en ipilimumab, zullen in deze studie worden bestudeerd. Na uitvoerbaarheidsanalyse van de eerste 20 patienten, worden nog 20 patienten geincludeerd in elk van voornoemde 5 cohorten.

Biopten van normaal weefsel voor en tijdens behandeling en indien van toepassing, bij het optreden van toxiciteit worden vergeleken, en onderzocht wordt welke immunohistochemische en histologische veranderingen optreden, evenals veranderingen in kinase-activiteit en eiwitfosforylering. Het modulerende, versterkende effect van behandeling op de immuuncellen wordt beoordeeld aan de hand van T-cel fenotypering en cytokine profiling (in bloed).

Inschatting van belasting en risico

Patienten bij wie het starten van standaard palliatieve targeted therapy als monotherapie geïndiceerd is kunnen worden geïncludeerd in deze studie. Bijwerkingen van deze standaardbehandeling kunnen optreden. Eenmalig voor en eenmalig tijdens (na 4 weken behandeling of eerder indien bijwerkingen optreden) zullen bipten worden genomen van normaal weefsel op plaatsen waar meest frequent bijwerkingen optreden: de huid en het mond- en dikkedarmslijmvlies. Ingeval van het optreden van bijwerkingen worden ook bipten van aangedane huid of slijmvlies genomen. Deze bipten kunnen lichamelijk ongemak veroorzaken. In het algemeen is er een kleine kans op een beperkte (na)bloeding. Resultaten van deze studie bieden nieuwe aanknopingspunten voor het voorspellen en behandelen van bijwerkingen veroorzaakt door targeted therapies.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV
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. Patiënten die palliatieve behandeling beginnen met TKIs, een mTOR-remmer, ipilimumab, vemurafenib of anti-EGFR-antilichaam en voldoen naar inzicht van de behandelend arts aan de gebruikelijke criteria voor behandeling met standaard targeted therapy als monotherapie.
2. PT-INR/PTT $<1,5 \times$ ULN.
3. Trombocyten $\geq 100 \times 10^9 / l$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Gelijktijdig gebruik van antistolling
- * Darmoperatie in de voorafgaande 3 maanden
- * Voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekte, of andere actieve gastro-intestinale infecties

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-03-2013

Aantal proefpersonen: 120

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Afinitor
Generieke naam:	everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Erbitux
Generieke naam:	cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nexavar
Generieke naam:	sorafenib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sutent
Generieke naam:	sunitinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Votrient
Generieke naam:	pazopanib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2012
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	EUCTR2011-005309-57-NL
CCMO	NL39015.029.12