

predictie van everolimus geïnduceerde interstitiele longziekte in patienten met mammacarcinoom; maximaliseren van effectiviteit door toxiciteit te verminderen

Gepubliceerd: 14-08-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primaire doel:- Het analyseren van de waarde van pneumoproteïnen, everolimus blootstelling, long functie testen, specifieke radiologische patronen, patiënt karakteristieken en de Ontwikkeling van huid toxiciteit of orale mucositis voor het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38563

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PREVENT

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: subsidie bij pink ribbon en Novartis is aangevraagd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bijwerkingen, everolimus, gepersonaliseerde zorg, predictie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vinden van de correlatie tussen enerzijds:

- patient karakteristieken (roken, longziekte)
- pneumoproteinen (KL-6, surfactant protein A, surfactant protein D, CC16, CCL18, YKL-40, LDH and CA 15.3), absolute waarde en verschil ten opzichte van baseline
- everolimus blootstelling (AUC op dag 14 en mini-AUC op moment van toxiciteit)
- longfunctie testen (spirometrie met forced vital capacity en diffusiecapaciteit (DLCO) gecorrigeerd voor Hb, absolute waarde en verschil ten opzichte van baseline
- vier specifieke radiologische patronen van 1.0mm CT slices van de longen
- het ontwikkelen en de ernst van everolimus-geïnduceerde huid toxiciteit en orale mucositis

en anderzijds het ontwikkelen en de ernst van everolimus-geïnduceerde interstitiele longziekte.

Secundaire uitkomstmaten

- het analyseren van de tijdsrelatie tussen het optreden van een verminderde longfunctie of nieuwe radiologische longafwijkingen enerzijds en een toename in de waarde van pneumoproteinen anderzijds
- onderzoeken welke immunologische veranderingen aanwezig zijn bij patienten

met everolimus-geïnduceerde interstitiele longziekte in perifeer bloed,

huidbiopten en vloeistof van een broncho-alveolaire lavage

- het vaststellen van de duur en de ernst van ILD wanneer patienten worden

behandeld via een gestandaardizeerde diagnostische en behandel strategie.

- het vaststellen van de correlatie tussen everolimus-geïnduceerde ILD

enerzijds en everolimus blootstelling (AUC_{0-24h} op dag 14) en klinische

respons(progressie vrije overleving) anderzijds

- het vaststellen van het type en de frequentie van radiologische

longafwijkingen en het bepalen van het discriminatieve vermogen bepalen voor

diverse longziekten

- Het bepalen van de invloed van interbeoordelaar variabiliteit voor

radiologische longafwijkingen op beleid ten aanzien van patiëntenzorg

- Het correleren van meten van everolimus spiegel in speeksel met serum AUC

everolimus

- Het correleren van meten van everolimus spiegel in speeksel met de incidentie

en ernst van orale mucositis

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor vrouwen met borstkanker is de combinatie van everolimus met exemestaan een belangrijke nieuwe behandeling, waarmee chemotherapie uitgesteld kan worden.

Het gebruik van everolimus kan echter gepaard gaan met bijwerkingen. Een belangrijke bijwerking van everolimus is een interstitiële longontsteking (dit is een longontsteking zonder een infectie), welke van andere longaandoeningen zoals een infectie gedifferentieerd moet worden. Deze bijwerking treedt bij 10-40% van de patiënten op, maar meestal is dit in een milde vorm, waarbij mensen geen of weinig klachten hebben. Een deel van de patiënten ontwikkelt

echter ernstige longproblemen waarbij de patiënt opgenomen moet worden, soms aan de beademing raakt en zelfs *zeer zelden- overlijdt. Op dit moment weten we niet bij welke patiënten deze longproblemen mild blijven en bij wie de everolimus dus veilig voortgezet kan worden en bij wie de everolimus gestopt moet worden om ernstige longproblemen te voorkomen. We zijn daarom op zoek naar gegevens die de ernst van dit longbeeld kunnen voorspellen. Daarnaast is de ontstaanswijze van dit longbeeld onbekend, waardoor er nog geen gerichte therapie voor is. Verder ontbreken gedetailleerde richtlijnen over hoe dit longbeeld het beste en op standaard wijze kan worden behandeld, waardoor er grote verschillen zijn in de behandeling ervan.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

- Het analyseren van de waarde van pneumoproteïnen, everolimus blootstelling, long functie testen, specifieke radiologische patronen, patiënt karakteristieken en de Ontwikkeling van huid toxiciteit of orale mucositis voor het voorspellen van het ontwikkelen en de ernst van everolimus-geïnduceerde interstitiële longziekte.

Secundaire doelen:

- Bepalen of een afname in longfunctie of nieuwe radiologische afwijkingen voorafgegaan worden door een toename in de waarde van pneumoproteïnen
- Het onderzoeken van de pathofysiologie van everolimus-geïnduceerde interstitiële longziekte, huid toxiciteit en orale mucositis
- Het beschrijven van de uitkomsten van een gestandaardiseerde diagnostische en therapeutische strategie voor het omgaan bij (een verdenking op) everolimus-geïnduceerde interstitiële longziekte
- Het correleren van de ontwikkeling en graad van everolimus-geïnduceerde interstitiële longziekte, huid toxiciteit en orale mucositis met everolimus blootstelling en klinische respons
- Het bepalen van het type en de frequentie van radiologische long afwijkingen en het discriminatieve vermogen bepalen voor diverse longziekten
- Het bepalen van de invloed van interbeoordelaar variabiliteit voor radiologische longafwijkingen op beleid ten aanzien van patiëntenzorg
- Het bepalen van de everolimus spiegel in speeksel om de farmacodynamiek van everolimus te bestuderen en de correlatie met het optreden van stomatitis

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, multicenter, postregistratiestudie.

De kenmerken die we zullen verzamelen zijn: pneumoproteïnen, everolimus blootstelling, longfunctie onderzoeken en kenmerken van de CT scan van de longen. Daarnaast onderzoeken we de ontstaanswijze van deze bijwerking door de effecten van everolimus op het afweersysteem te analyseren met behulp van uitgebreide immunologische parameters. Ten derde hebben we samen een

gedetailleerd en gestandaardiseerd behandelplan ontwikkeld voor de behandeling van interstitiële longontsteking, waarvan we de resultaten zullen vastleggen.

Inschatting van belasting en risico

De belangrijkste belasting van de patient bestaat uit de longfunctie testen en de extra bloed afnames. De longfunctie test duurt minder dan 15 minuten per keer. Het extra afnemen van bloed zal geen merkbare invloed hebben op de patient. Het bijhouden van het dagboek kost niet veel tijd.

De patient is eenmaal gedurende 8 tot 9 uur in het ziekenhuis voor het bepalen van everolimus farmacokinetiek. Indien de behandelaar het als in het belang van de patient ziet, kan deze de uitslag van de everolimus spiegel opvragen bij de hoofdonderzoeker. De behandelend arts is dan vrij om de behandeling eventueel aan te passen.

De afname van een 2-3mm groot huidbiopt is optioneel.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
nijmegen 6500 HB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
nijmegen 6500 HB
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)

- Volwassen vrouwen (* 18 jaar oud) met gemetastaseerd borstkanker, die niet in aanmerking komen voor curatieve behandeling met chirurgie of radiotherapie.
- Histologisch of cytologisch bewezen oestrogeen receptor positief borstkanker
- postmenopauzale vrouwen
- progressieve ziekte na een niet-steroidale aromatase remmer
- radiologische of klinische progressie na de laatste systemische behandeling op moment van inclusie
- Bij leverinsufficiëntie (Child Pugh A/B/C) dient de everolimus dosis te worden aangepast
- niveau van functioneren: performance status ECOG 0 - 2 (Karnofsky index: 60 - 100)
- Patiënte is bereid en in staat om de toestemmingsverklaring te tekenen voor start van screeningsonderzoeken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- HER2-overexpressie (IHC 3+ kleuring of positieve in situ hybridizatie)
- Bekende overgevoeligheid voor mTOR inhibitors, zoals sirolimus (rapamycin)
- Patiënten die seropositief zijn voor HIV, hepatitis B of hepatitis C
- Ongecontroleerde diabetes mellitus
- Gestoorde gastrointestinale functie, of een gastrointestinale aandoening met een significant effect op de opname van everolimus (zoals colitis ulcerosa, ongecontroleerde misselijkheid/braken/diarree, malabsorptie)
- Patiënten die behandeld worden met medicatie die een sterke invloed heeft op isoenzyme CYP3A

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 4

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-04-2014
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Afinitor
Generieke naam:	Everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2015
Soort:	Amendement
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	EUCTR2013-002258-60-NL
CCMO	NL45027.091.13