

Fase I studie van de combinatie everolimus en metformine bij patienten met vergevorderde kanker

Gepubliceerd: 26-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van het onderzoek is het vaststellen van de dose limiting toxicity en de maximale tolereerbare dosis van de combinatie van everolimus en metformine bij patienten met vergevorderde stadia van kanker.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39171

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MEVO

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

maligniteiten waarvoor geen standaard behandeling voorhanden is / kanker waarvoor geen standaard behandeling voorhanden is

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: everolimus, metformine, PI3k/Akt/mTOR pathway

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt: vaststellen van de dose limiting toxicity en de maximale tolereerbare dosis van de combinatie van everolimus en metformine bij patienten met vergevorderde stadia van kanker.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- effectiviteit: response rate bij patienten met meetbare ziekte
- veiligheid: toxiciteit van de behandeling
- onderzoek naar mogelijke biomarkers (huidbiopten en bloedonderzoek)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathway speelt een belangrijke rol in celgroei en overleving en is vaak gedisreguleerd in kanker. Akt wordt geactiveerd downstream van PI3K en activeert op zijn beurt verschillende effector eiwitten, waaronder mammalian target of rapamycin (mTOR). In diverse kankercellijnen is aangetoond dat de Akt/mTOR pathway continu geactiveerd is. Dus, remming van deze pathway, via mTOR, zou mogelijk een nieuwe gerichte behandeling kunnen zijn bij patiënten met een verschillende vormen van kanker. Inderdaad, meerdere preklinische studies met mTOR remmers hebben veelbelovende resultaten laten zien bij de behandeling van kanker, echter maar een beperkt aantal maligniteiten tonen klinische reacties op mTOR inhibitie. Een mogelijke verklaring hiervoor is de negatieve terugkoppeling van deze medicijnen op de PI3K/Akt pathway, waardoor het beoogde effect, mTOR remming, te niet wordt gedaan.

mTOR activatie leidt tot fosforylering van de remmende Ser639 site van IRS-1 hetgeen resulteert in remming van Akt. Everolimus nu deactiveert deze feedback inhibitie, hetgeen leidt tot verminderde fosforylering van de remmende IRS-1

Ser639 site en een verhoogde AKT activering, waardoor het beoogde anti-kanker effect beperkt is.

Naast farmacologische remming van mTOR door everolimus, kan mTOR ook fysiologisch worden geremd als gevolg van adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) activering door het anti-diabetische geneesmiddel metformine. Interessant is nu dat bij mTOR remming door metformine de negatieve feedback niet optreedt. Hoewel beide medicijnen een vermindering van fosforylering van de IRS-1 Ser636/639 remmende sites tot gevolg hebben, activeert alleen metformine de Ser789 remmende site van IRS-1. Mogelijk dus dat gelijktijdig gebruik van everolimus en metformine een verbeterde antikanker werking heeft in vergelijking met everolimus alleen.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het vaststellen van de dose limiting toxicity en de maximale tolereerbare dosis van de combinatie van everolimus en metformine bij patienten met vergevorderde stadia van kanker.

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 metformine. Everolimus wordt gegeven in een vaste dosis.

Vanaf dag 1 worden patienten gedurende 1 week behandeld met everolimus in een dosis van 10 mg per dag oraal. Indien dit goed wordt verdragen wordt vanaf dag 8 metformine aan de behandeling toegevoegd. Metformine, ook een oraal medicijn wordt 2 maal per dag toegediend. Dosis escalatie van metformine zal per cohort plaatsvinden (zie protocol).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Everolimus wordt een maal per dag oraal ingenomen, metformine 2 maal per dag oraal. Beide middelen worden continu geslikt.

Inschatting van belasting en risico

Gedurende de eerste week van de studie zal de patiënt alleen everolimus toegediend krijgen om de toxiciteit te monitoren. Bij graad 3 of 4 toxiciteit zal verdere deelname aan de studie worden gestopt. Na de eerste week zal metformine aan de behandeling worden toegevoegd. Beide middelen worden continu geslikt. Gedurende het onderzoek vinden er regelmatig controles en bloedonderzoeken plaats om te kijken hoe het met de patiënt gaat en hoe het lichaam de everolimus en metformine verwerkt. Na 9 weken zal evaluatie plaatsvinden van de respons door middel van een CTscan (mits meetbare ziekte).

De te verwachten bijwerking van everolimus zijn misselijkheid, braken, moeheid, anorexie, huiduitslag, hyperlipidemie, hyperglycemie, diarree, stijging transaminasen, beenmergsuppressie, longtoxiciteit, hoofdpijn en stomatitis. Frequent optredende bijwerkingen van metformine zijn: misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, verandering van smaak en anorexie. Tot slot kan als gevolg van metformine lactatacidose ontstaan.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105 AZ
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)

- Getekend informed consent voorafgaand aan start behnadeling
- Cytologisch of histologisch bevestigde maligniteit
- ECOG/ WHO performance 0-2
- Leeftijd > 18 jaar
- Levensverwachting van tenminste 3 maanden
- Adequate nierfunctie (creatinine < 150 µmol/L en/of een creatinine klaring > 60 ml/ L)
- Adequate lever functie (bilirubine < 1.5 x boven normaal, * 3 x boven normaal voor patiënten bekend met het Gilbert syndroom, ALAT of ASAT < 5.0 boven normaal in geval van lever metastasen en < 2.5 tx normaal in afwezigheid van levermetastasen
- nuchter serum cholesterol * 7.75 mmol/L en nuchter triglyceriden *2.5 x boven normaal. Indien een of beide wordt overschrijden, kan de patient alleen worden geincludeerd na aanvang van behandeling met statines of andere lipide verlagende medicatie (bijvoorbeeld fibraten) en wanneer de bovengenoemde waarden zijn gehaald.
- Adequate beenmerg functie (Neutrofielen (ANC) *1.5 10⁹/L, Trombocyten > 100 x 10⁹/L)
- Mentaal, fysiek en geografisch in staat tot behandeling en follow up

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Zwangerschap (positieve zwangerschapstest) en borstvoeding
- Ernstige bijkomende systemische ziekten welke de veiligheid van de patient in gevaar zouden kunnen brengen (volgens de onderzoeker), zoals: instabiele angina pectoris, symptomatisch congestief hart falen, myocard infarct * 6 maanden voorafgaand aan randomisatie, ernstige oncontroleerbare hartritme stoornissen, actieve of oncontroleerbare infectie, cirrose, chronische actieve hepatitis (zie screening voor hepatitis, bijlage A), ernstige lungfunctie stoornissen
- oncontroleerbare diabetes mellitus gedefinieerd als nuchter serum glucose >2X ULN.
- Patienten met een bekende overgevoeligheid voor metformine
- Gebruik van metformine in de voorgaande 6 maanden
- Patienten die in het verleden everolimus hebben gebruikt
- Bekend met overgevoeligheid voor mTOR remmers, bijv sirolimus (rapamycine)
- Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4, 3A5 en 2C8-remmers of inducer

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-01-2013
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	certican
Generieke naam:	everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	metformine
Generieke naam:	glucophage
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	29-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2013
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	ID
EudraCT	EUCTR2011-004076-11-NL
CCMO	NL37906.018.12