

Een tweedelige biomarker studie met als doel genetische patronen voorspellend voor respons op everolimus te vinden in solide tumoren zonder reguliere behandelopties

Gepubliceerd: 15-03-2012 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Primaire doelstelling 1st part: analyseren van een reeks van 1951 genen op hun voorspellende waarde voor respons, gemeten als progressievrije overlevingsratio (TTP1: TTP2), op mTOR inhibitie. Primaire doelstelling 2nd part: het bepalen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40040

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CPCT-03

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

kanker zonder reguliere behandelopties

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: everolimus, genetische afwijkingen, solide tumoren, voorspellende biomarker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eerste stadium: respons zal gemeten worden middels RECIST criteria en een

"personalized response parameter": progression free survival ratio.

Mutatiesprofielen van tumorbiopten worden bepaald. Doel is het valideren en identificeren van mutatieprofielen predictief voor goede of slechte respons op mTOR inhibitie middels everolimus.

Tweede stadium: het meten van de effectiviteit van everolimus middels de progression free survival ratio bij patienten met een mutatieprofiel predictief voor goede respons op mTOR inhibitie middels everolimus.

Secundaire uitkomstmaten

- Progressievrije overleving: progressievrije overleving wordt gedefinieerd als de tijd van registratie tot, of radiologische, of klinische progressie van de ziekte of overlijden ongeacht de oorzaak.
- Gecontroleerde ziekte na 3 maanden: Gecontroleerde ziekte (DCR) (DC = CR of PR of SD) zoals gedefinieerd door RECIST 1.1 3 maanden na start everolimus.
- Toxiciteit: Toxiciteit zal worden beoordeeld volgens de Common Toxicity

Tertiary endpoint:

- (Mediane) totale overleving: De (mediane) tijd vanaf start Everolimus tot de tijd van overlijden of gecensureerd op de datum van de laatste follow-up.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het overall responspercentage van solide tumoren op everolimus therapie is beperkt en biedt duidelijk ruimte voor verbetering. Nu worden patiënten met een maligniteit die everolimus voorgeschreven krijgen blootgesteld aan hinderlijke en (potentieel) schadelijke bijwerkingen van deze therapie, zonder dat voorafgaande aan de behandeling duidelijk is of zij zullen responderen op en voordeel hebben bij de behandeling. Moleculair genetisch onderzoek richt zich onder andere op het vinden van biomarkers, die de respons op therapie (zoals bijvoorbeeld everolimus) kunnen voorspellen. 'Next-generation DNA sequencing' (NGS; het op grote schaal sequencen van DNA) is een veelbelovende technologie voor dit doeleinde. Het 'Center for Personalized Cancer Treatment' (CPCT, een samenwerking tussen de afdelingen Medische Oncologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam en het Erasmus Medisch Centrum - Daniël den Hoed kliniek, Rotterdam) stelt zich ten doel om patiënten te selecteren voor geneesmiddelenonderzoek op basis van de resultaten van NGS van hun individuele tumor. Aangezien er belangrijke genetische verschillen bestaan tussen de primaire tumor en de metastasen, heeft het de voorkeur DNA te verkrijgen van de metastasen.

Daartoe zullen we bij dit onderzoek een tumorbiopsie verrichten bij de geïnccludeerde patiënten om informatie te verkrijgen over de tumorerelateerde genetische mutaties (mutatieprofiel). Het tumorbiopsie voor start van behandeling zal plaatsvinden in het kader van deelname aan het centraal getoetste en goedgekeurde CPCT-02 biopsie protocol. Dit protocol is separaat bijgeleverd. Patiënten zullen starten met everolimus therapie. Tumorrespons zal gecorrigeerd worden voor de natuurlijke groeisnelheid van de tumor door middel van een nieuwe respons parameter: progression free survival ratio (zie tevens hoofdstuk 5.2 en 5.2.1 van het protocol). De individuele benadering van kankerbehandeling vraagt om een individuele responsmeting om met verhoogde sensitiviteit mutatieprofielen te kunnen correleren met effectiviteit

van therapie (Hoofdstuk 3 protocol). Bij progressieve ziekte volgens RECIST 1.1 criteria zal een tumor biopsie herhaald worden op dezelfde wijze als in het CPCT-02 protocol. Aangezien patiënten gevraagd worden een invasieve ingreep te ondergaan, is het belangrijk stil te staan bij de veiligheid van tumorbiopsen. Review van de literatuur heeft ons geleerd dat tumorbiopsen in het algemeen veilig zijn en er slechts beperkte complicaties kunnen optreden. Voor dit onderzoek zullen we patiënten includeren met metastasen van solide tumoren zonder reguliere behandelopties. Wij stellen ons ten doel door middel van dit onderzoek een mutatieprofiel te bepalen dat voorspellend is voor respons op everolimus therapie hetgeen zal resulteren in efficiëntere toediening van everolimus in de oncologische populatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling 1st part: analyseren van een reeks van 1951 genen op hun voorspellende waarde voor respons, gemeten als progressievrije overleving ratio (TTP1: TTP2), op mTOR inhibitie.

Primaire doelstelling 2nd part: het bepalen van de progressievrije overleving ratio (TTP2:TTP1) van patiënten met solide tumoren die mutaties bevatten die voorspellend zijn voor goede respons op mTOR inhibitie.

Secundaire doelstellingen:

het bepalen van progression free survival (PFS), het bepalen van disease control rate (DCR) at 3 months, het bepalen van toxiciteit van Everolimus behandeling.

Tertiaire doelstelling: het bepalen van (Median) overall survival.

Onderzoeksopzet

Tweedelige multicenter biomarker discovery studie .

Er zal een tumor biopsie afgenomen worden (via de CPCT-02 studie) voor aanvang en bij progressieve ziekte volgens RECIST criteria om een mutatieprofiel te bepalen.

In deel 1 zullen alle patiënten Everolimus 10 mg qd gebruiken tot progressieve ziekte per RECIST 1.1 criteria.

In deel 2 zullen alleen patiënten met een mutatieprofiel predictief voor goede respons op mTOR inhibitie everolimus starten.

Respons zal naast RECIST gemeten worden door middel van een alternatieve "personalized"responsmeting (hoofdstuk 5.2 protocol)

De studie is een Nederlandse multicenter studie en zal uitgevoerd gaan worden in het:

- Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

Onderzoeksproduct en/of interventie

In beide stadia: everolimus 10 mg 1dd

Inschatting van belasting en risico

Belasting uitgedrukt in tijd van studie gerelateerde procedures is gedetailleerd beschreven in paragraaf J. CT-scans uitgevoerd voor start everolimus om TTP1 te bepalen zijn extra vergeleken met standaard zorg. De frequentie van 8-wekelijks CT-scans uitgevoerd na start van everolimus komt overeen met standaard zorg. Risico's geassocieerd met CT-scans zijn onder andere contrast allergie of contrast nefropathy. Nierfunctie zal regelmatig worden gecontroleerd en aangezien bij alle patiënten zeer waarschijnlijk een of meer CT-scans uitgevoerd zijn vóór aanvang van de studie kunnen beide risico's als klein worden beschouwd. Deelname aan dit onderzoek en de daaraan verbonden extra CT-gerelateerde straling vormt een risico op lange termijn. Dit additioneel risico is te rechtvaardigen, aangezien alle geïncludeerde patiënten een reguliere-therapie resistente maligniteit hebben met een bijbehorende beperkte levensverwachting.

Afname van histologische bipten vormt een kleine kans op pijn, bloeding, infectie, een allergische reactie op de lokale verdoving (lidocaïne) of weefselschade. Gebaseerd op literatuuronderzoek (protocol bijlage 6) is dit risico klein. De mate van last voor geïncludeerde patiënten zal tevens grotendeels afhangen van de patiënt-specifieke beleving hiervan.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

- Patiënten moeten schriftelijke informed consent tekenen voorafgaand aan de uitvoering van studie-specifieke procedures of metingen, en moeten bereid zijn mee te werken aan de behandeling en follow-up.
- Deelname aan CPCT-02 studie
- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Diagnose van progressieve maligne tumor naar oordeel van onderzoeker.
- WHO performance status van 0-2
- meetbare ziekte meetbaar middels volumetrische metingen.
- Geen reguliere systemische behandeling opties of de patiënt weigert reguliere behandeling met antineoplastische therapie.
- Een vrouw mag deelnemen aan deze studie als ze niet zwanger kan worden (dat wil zeggen, fysiologisch niet in staat om zwanger te worden, of met behulp van een adequate anticonceptie)
- Goed functionerende orgaansystemen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling met mTOR-remmers inhibitors/pi3k inhibitors/ AKT inhibitors
- Ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd als RR $> 160/95$ mmHg
- Ernstige niet-genezende wond(en), zweren of botbreuk.
- Operatie in de voorliggende 7 dagen (met inbegrip van kleine ingrepen)
- Bekende en/of symptomatische hersenmetastasen
- (vrouwen) zwangerschap of borstvoeding, reproductief potentieel zonder gebruik van effectieve anticonceptie methoden
- Ernstige medische aandoeningen die deelname aan de studie onmogelijk maken

- Het gebruik van andere onderzoeksmedicijnen in de de laatste 28 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek
- Onmogelijkheid of weigering het gebruik van interacterende medicatie te staken of de dosering van interacterende geneesmiddelen aan te passen ten minste 14 dagen of vijf halfwaardetijden van het geneesmiddel (de langste periode) voorafgaand aan de eerste dosis van studiemedicatie en voor de duur van de studie.
- Minder dan vier weken na de reguliere behandeling / palliatieve radiotherapie.
- Verlenging van Fridericia gecorrigeerd QT-interval (QTc) > 480 milliseconden (msecs).
- Ernstige onvoldoende gereguleerde medische aandoeningen zoals:
 1. Instabiele angina pectoris, hartfalen klasse 3 of 4, myocardiinfarct < 6 maanden voor inclusie, ernstige ongecontroleerde hartritmestoornissen
 2. Onvoldoende gereguleerde diabetes met een nuchtere glucosewaarde >1,5 ULN
 3. acute en chronische infecties of andere ziekten die niet onder controle zijn of waarvan deelname aan deze studie de controle negatief kan beïnvloeden
 4. Verminderde maag-darmfunctie of maag-darm ziekte waardoor de absorptie van de studiemedicatie kan worden beïnvloed
 5. Significante symptomatische verslechtering van de longfunctie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 15-08-2012

Aantal proefpersonen: 80

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: 16-03-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-08-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-09-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2011-002562-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01566279
CCMO	NL37128.031.11

Resultaten