

Een PET-scan van de distributie en farmacokinetiek van [18F]dabrafenib in hersenmetastasen.

Gepubliceerd: 18-04-2016 Laatst bijgewerkt: 17-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is om de absolute opname (Standardized uptake value (SUV)) en farmacokinetiek (tijd-activiteit curve) van [18F]dabrafenib in normaal hersenweefsel en in hersenmetastasen te bepalen. Als secundaire doelen wordt er...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44943

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Moleculaire beeldvorming van [18F]dabrafenib

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

Gemetastaseerd melanoom, vergevorderd melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Novartis, Novartis (Nederland)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: [18F]dabrafenib, hersenmetastasen, moleculaire beeldvorming

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten van de studie zijn standardized uptake value (SUV) en distributie volume. De laatste is afkomstig uit een farmacokinetische model waarbij de arteriële input van de tracer en metingen van plasma metabolieten worden gebruikt.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten is de heterogeniteit van tracer opname tussen laesies in patiënten en tussen patiënten. Ook zal als secundaire uitkomstmaat de respons van de tumor op behandeling met dabrafenib worden gecorreleerd aan de opname van de tracer in laesies op de PET-scan. Ook zal de mate van immunohistochemische kleuring van B-raf eiwit worden gecorreleerd aan opname van de tracer en ook de mutational load van het BRAF eiwit dat wordt gemeten met ddPCR op circulerende tumorcellen, zal worden gecorreleerd aan de opname van de tracer.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dabrafenib is een orale tyrosine kinase remmer die specifiek gericht is tegen gemuteerd B-raf eiwit. Het middel wordt ingezet in de palliatieve behandeling van het gemetastaseerd melanoom, waarbij een BRAF V600 mutatie is aangetroffen in het genetische materiaal. Echter wordt ook in deze groep patiënten vaak een heterogene respons gezien op deze behandeling. Een verklaring hiervoor zou een variatie in opname van het medicijn in verschillende uitzaaiingen kunnen zijn.

Daarnaast zou ook een heterogene expressie van het B-raf eiwit tussen patiënten of zelf in een patiënt verantwoordelijk kunnen zijn voor de heterogene respons. Moleculaire beeldvorming met radio-actief gelabeld, carrier-added [18F]dabrafenib (lage specificiteit) als tracer, zou een geschikt onderzoek kunnen zijn om het distributiepatroon en farmacokinetiek van dabrafenib te bestuderen. Op deze manier kan een PET-scan laten zien of dabrafenib de bloed-hersenbarrière kan passeren en of het wordt opgenomen in hersenmetastasen.

Aangezien het gedrag van de nucleaire zoekstof '[18F]dabrafenib, tot nu toe nog niet bekend is, wordt er eerst een 'feasibility' studie verricht. In deze studie zal in BRAF V600 positieve melanoom patiënten, met een tracer met lage specifieke activiteit, de biodistributie en farmacokinetiek in hersenmetastasen worden onderzocht van dabrafenib.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is om de absolute opname (Standardized uptake value (SUV)) en farmacokinetiek (tijd-activiteit curve) van [18F]dabrafenib in normaal hersenweefsel en in hersenmetastasen te bepalen. Als secundaire doelen wordt er gekeken naar heterogeniteit van [18F]dabrafenib opname en kinetiek tussen de verschillende tumoren in de hersenen, tussen tumoren in het gehele lichaam en tussen tumoren in verschillende patienten. Daarnaast wordt er als secundair doel ook gekeken of er een correlatie bestaat tussen opname van de tracer en respons van tumoren op dabrafenib na 4 weken behandelen (op CT-thorax/abdomen en MRI-hersenen). Ook wordt de opname van de tracer gecorreleerd aan immunohistochemische kleuring op gemuteerd B-raf eiwit in een corresponderende tumor.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een 'feasibility' studie voor het gebruik van [18F]dabrafenib als PET tracer en wordt uitgevoerd in 10 patienten. Alle patienten ondergaan een dynamische PET scan van het brein (onderwijl er een bloedanalyse zal plaatsvinden) en een statische 'total-body' PET scan van het gehele lichaam. De PET scan wordt gecombineerd met een CT-scan van thorax en abdomen en een MRI-scan van de hersenen. Er wordt in het kader van het onderzoek een extra buisje bloed afgenomen van 10ml. Indien mogelijk, wordt een biopt genomen van een makkelijk toegankelijke laesie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een [18F]dabrafenib PET/CT-scan en een MRI-scan van de hersenen zal worden verricht bij baseline, dat is 7 dagen of minder voor de start met dabrafenib. De PET procedure begint met de intraveneuze injectie van 200 MBq [18F]dabrafenib, gevolgd door een 60 minuten durende dynamische PET-scan van de hersenen en daarna een total-body PET-scan. Gedurende de dynamische PET-scan zal er arterieel bloed verzameld worden en een analyse

van plasma metabolieten worden verricht. De behandelrespons wordt na 4 weken gemeten middels een CT-thorax/abdomen en MRI-hersenen.

Inschatting van belasting en risico

Alle patiënten ondergaan een dynamische PET/CT scan van de hersenen, een statische 'total-body' PET/CT en een MRI-scan van de hersenen bij 'baseline'. Na 4 weken zal er opnieuw een CT-thorax/abdomen en MRI-hersenen plaatsvinden, als onderdeel van de standaard behandeling. De PET-scan, wat een studie procedure is, heeft stralingsbelasting van 4.1 mSv. Dit kan gevat worden binnen de gemiddelde risicogroep, gebaseerd op de criteria van de ICRP. Ten behoeve van farmacokinetische metingen, zal een arteriële katheter geplaatst worden. Dit is een invasieve procedure. Eventuele bijwerkingen van de tracer, zijn identiek aan niet-gelabeld dabrafenib. Bij patiënten die in het bezit zijn van een makkelijk toegankelijke metastase (bijv cutaan/subcutaan of een palpabele lymfeklieren) zal een biopsie verricht worden. Een biopsie kan een lokaal gevoelige/pijnlijke ingreep zijn en geeft het risico op een bloeding op de biopsieplaats. Daarnaast zal er een buisje bloed van 10ml worden afgenomen voor isolatie van circulerende tumorcellen. Dit buisje bloed kan worden afgenomen via de intraveneuze katheter die geplaatst is tijdens de PET, maar kan ook worden verkregen door een venapunctie. Een venapunctie heeft minimale risico's op bijvoorbeeld een bloeding. Patiënten die deelnemen zullen geen direct voordeel van het onderzoek hebben, maar hun deelname zal leiden tot betere inzichten in de farmacokinetiek van dabrafenib, en de rol van dabrafenib in de behandeling van hersenmetastasen.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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. Heeft informed consent getekend.
2. Leeftijd ouder dan 18 jaar.
3. Histologisch bevestigd gemetastaseerd huid melanoom (stadium IV), met de aanwezigheid van hersenmetastasen.
4. Positieve BRAF-mutatie analyse (V600 E/K), bepaald door middel van gestandaardiseerde genetische analyse.
5. Meetbare ziekte volgens de 'Response Evaluation Criteria in Solid Tumors' (RECIST 1.1).
6. Komt in aanmerking voor standaardbehandeling met dabrafenib.
7. Geen contra-indicaties voor het verrichten van een CT-scan.
8. Geen contra-indicaties voor het verrichten van een MRI-scan van de hersenen.
9. Vruchtbare vrouwen en mannen moeten 14 dagen voor, tijdens en 4 weken na de studie betrouwbare anticonceptie methoden gebruiken.
10. Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve serum zwangerschapstest (*-HCG) hebben ondergaan in de 14 dagen vooraf aan de eerste gift studie medicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met een BRAF- of MEK-remmer.
2. Een bekende acute of vertraagde overgevoelighedsreactie tegen dabrafenib of de hulpstoffen van dit medicijn.
3. Het gebruik van andere onderzoeksmedicatie binnen 28 dagen van de eerste dosis studiemedicatie en gedurende de studie.
4. Onopgeloste toxiciteit vanaf graad 2 (volgens de NCI CTCAE criteria) van een eerdere anti-tumorbehandeling, met uitzondering van alopecia.
5. Ernstige of onstabiele bestaande medische aandoeningen (diabetes mellitus, verhoogde

bloeddruk etc.), psychologische, familiale, sociologische, of geografische aandoeningen die naleving van het protocol niet mogelijk maken; of onbereidheid of niet in staat zijn om de procedures te volgen zoals beschreven in het protocol.

6. Gewijzigde mentale status, of psychiatrische aandoening die het begrip van het informed consent belemmerd, tenzij een wettelijk vertegenwoordiger toestemming kan verlenen.

7. Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-12-2016

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2014-004667-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02700763
CCMO	NL50793.042.16