

Het onderzoeken van het optreden van everolimus lange termijn bijwerkingen door het vervolgen van everolimus dalspiegel concentraties.

Gepubliceerd: 01-05-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doelstelling: Het onderzoeken van de associatie van everolimus dalspiegels over tijd en het optreden van NCI-CTCAE v4.0 graad 2, 3 en 4 late termijn bijwerkingen (e.g. vanaf een behandelingsperiode ≥ 12 weken). De secundaire doelstelling: -...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON50487

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Everolimus spiegelbepaling correleren aan lange termijn toxiciteit.

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Borstkanker, nierkanker en neuro-endocriene tumoren

Aandoening

mRCC en (p)NET

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DBS methode, Everolimus, Lange termijn bijwerkingen, TDM

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil in percentage tussen patiënten met een hoge everolimus dalspiegel (e.g. dalconcentratie > 18 ng/mL) die NCI-CTCAE graad 2, 3 of 4 late toxiciteit ervaren (e.g. toxiciteit optredend vanaf ≥ 12 weken, e.g. pneumonitis, anorexie en anemie) in vergelijking met patiënten met lage everolimus dalspiegels.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het verschil in percentage tussen patiënten met een hoge everolimus dalspiegel (e.g. dalconcentratie > 18 ng/mL) die NCI-CTCAE graad 2, 3 of 4 vroege toxiciteit ervaren (e.g. toxiciteit optredend vanaf < 12 weken, e.g. stomatitis) in vergelijking met patiënten met lage everolimus dalspiegels.
2. Het vaststellen van een correlatie tussen de everolimus concentratie gemeten in volbloed na een venapunctie in vergelijking met de everolimus concentratie gemeten uit opgedroogd capillair bloed van de vingerprik geëxtraheerd uit Whatman filterpapier van DBS.

3. Het vaststellen van een correlatie tussen de everolimus concentratie gemeten in capillair bloed van de vingerprik geëxtraheerd uit Whatman filterpapier van DBS in vergelijking met de everolimus gemeten uit een druppel gespiked volbloed afkomstig van de venapuncture geëxtraheerd uit Whatman filterpapier van DBS.

4. Het vaststellen van een correlatie tussen everolimus dalspiegels over tijd tussen patiënten die everolimus gebruiken in de volledige dosering (e.g. 10 mg eenmaal per dag) en patiënten die everolimus gebruiken in een gereduceerde dosering (e.g. 2,5 of 5 mg eenmaal per dag) op het moment van bloedafname in de tijd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gemetastaseerd (Hormoon-Receptor (HR)-positieve, HER2-negatieve borstkanker (BK), gemetastaseerd nierkanker (mRCC) en een neuroendocriene tumor (NET) van de pancreas, tractus digestivus en long zijn ziektes met een slechte prognose. Everolimus is onderdeel van de (palliatieve) behandeling en zorgt voor een toename in de patiënten' progressie-vrije overleving van 4.6 maanden bij mBC, 3 maanden bij mRCC en 7 maanden bij pNET. Ernstige bijwerkingen komen echter frequent voor (stomatitis tot 67%, pneumonitis tot 15%). Dit reduceert de effectiviteit van everolimus, omdat de bijwerkingen worden behandeld met doseerreducties, het uitstellen van de behandelingscycli dan wel het volledig stoppen van de therapie met everolimus.

Therapeutic-drug-monitoring (TDM) (i.e. het meten van serumconcentraties van everolimus) wordt gebruikt om de voorgeschreven dosering bij te stellen zonder verlies van effectiviteit van de therapie, met een zo klein mogelijke kans op bijwerkingen. Bovendien is TDM een bruikbaar middel voor vroege detectie van therapietrouwheid, en kan het ook worden ingezet om geneesmiddel-geneesmiddel interacties en voedsel effecten te detecteren. Hoewel TDM de afgelopen 10 jaar routinematig werd geïmplementeerd binnen de transplantatie geneeskunde, is dit niet het geval voor de (medische) oncologie. De belangrijkheid van TDM van everolimus in de oncologie wordt ondersteund door onderzoek dat een associatie

vond tussen een 2-voudig toegenomen serum dalspiegel (Cmin) en de korte termijn graad ≥ 3 risico's pneumonitis (relatieve risico (RR) 1.9; 95% CI 1.1-3.3), stomatitis (RR 1.5; 95% CI 1.1-2.1) en metabolische bijwerkingen (RR 1.3; 95% CI 1.0-1.7). Bovendien werd er een blootstelling-toxiciteits-relatie gevonden bij patiënten met schildklierkanker die werden behandeld met everolimus, waarbij everolimus dalspiegels geassocieerd waren met vroege termijn toxiciteit (<12 weken), e.g. stomatitis. Echter, de associatie tussen de initiële everolimus bloedconcentraties en de lange termijn bijwerkingen (≥ 12 weken, e.g. pneumonitis, anorexie en anemie) van elke graad en het moment waarop het doorvoeren van een everolimus doseerreductie noodzakelijk is, is onbekend. Omdat everolimus dalspiegels $\pm >18$ $\mu\text{g/L}$ geassocieerd zijn met toxiciteit, nemen we aan dat de bovengrens van het therapeutisch window van everolimus in de oncologie setting zal liggen bij ± 18 $\mu\text{g/L}$. Daarom werd een bovengrens van > 18 $\mu\text{g/L}$ aangehouden in deze studie. Vergelijkbaar werd er een trend in toegenomen progressie-vrije overleving en totale overleving geobserveerd bij een Cmin in steady state (CminSS) >14.1 $\mu\text{g/L}$. Het is waarschijnlijk dat dit de ondergrens is van het therapeutisch window.

Echter, de volgende kennis ontbreekt op dit moment:

1. Het is onbekend of everolimus dalspiegels voorspellend kunnen zijn voor de lange termijn bijwerkingen (e.g. pneumonitis, anorexie, anemie).
2. De optimale concentratierange voor everolimus bij de behandeling van gemetastaseerd BK, mRCC en (p)NET is onbekend, in het bijzonder de associatie tussen de hogere concentraties en toxiciteit.
3. Het is onbekend bij welke everolimus dalspiegel het noodzakelijk is om een doseerreductie everolimus door te voeren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het onderzoeken van de associatie van everolimus dalspiegels over tijd en het optreden van NCI-CTCAE v4.0 graad 2, 3 en 4 late termijn bijwerkingen (e.g. vanaf een behandelingsperiode ≥ 12 weken).

De secundaire doelstelling:

- Het onderzoeken van de associatie tussen everolimus dalspiegels over tijd en het optreden van NCI-CTCAE v4.0 graad 2, 3 en 4 vroege termijn bijwerkingen (e.g. vanaf een behandelingsperiode <12 weken).
- Het vaststellen van de associatie tussen everolimus dalspiegels gemeten in volbloed na een venapuncture in vergelijking met everolimus dalspiegels gemeten in capillair bloed na de vingerprik.
- Het onderzoeken van de haalbaarheid van de nieuwe vingerprik methode om de concentratie everolimus uit te bepalen in de oncologie setting.
- Het onderzoeken van de associatie tussen everolimus dalspiegels over tijd en het moment waarop het noodzakelijk wordt om een doseerreductie everolimus door te voeren.

Onderzoeksopzet

Een observationele cohort studie.

Inschatting van belasting en risico

De risico's in verband met dit onderzoek zijn minimaal. Dit onderzoek is niet schadelijk voor de algemene gezondheid. De bloedafname uit de ader en de afname van de vingerprik kan pijnlijk zijn en irritatie en roodheid van de huid veroorzaken (NB. vingerprik enkel voor patiënten die worden behandeld in het MUMC+ of Radboudumc). Tevens moet een dagboek worden bijgehouden. Het gebruik van everolimus kent ook bijwerkingen, echter, deze bijwerkingen zijn niet gerelateerd aan deelname aan deze studie. Er zullen geen directe voordelen zijn voor de deelnemers aan de studie.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25 P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P. Debyelaan 25 P. Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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 die behandeld gaan worden met everolimus voor elk type kanker, zoals de EMA geregistreerde indicaties: Hormoon-Receptor (HR)-positieve, HER2-negatieve, gevorderde borstkanker, gemetastaseerd niercelkanker en neuroendocrine tumoren van de tractus digestivus, alvleesklier en long.
- 18 jaar of ouder
- In staat om en bereid voor het ondertekenen van het toestemmingsformulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geen ondertekende toestemmingsverklaring
- Alactasie
- Lenvatinib gecombineerd gebruik met everolimus (mRCC)

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-09-2017

Aantal proefpersonen: 40
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-05-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-02-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
CCMO	NL58486.068.17
Ander register	not yet assigned: clinicaltrials.gov