

Therapeutische drug-monitoring van BRAF- en MEK-remmers in een *real life* cohort van melanoom patiënten

Gepubliceerd: 24-05-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van het onderzoek is om de PK variabiliteit van vemurafenib, dabrafenib en trametinib te beschrijven en verband te leggen tussen de PK en effectiviteit. Meer inzicht in de PK-PD relatie kan worden gebruikt om therapie te optimaliseren en om...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON38707

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N12VDT: De BRAF- en MEK-remmer cohort studie

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kanker, maligniteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Nederlands Kanker Instituut- Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRAF remmer, MEK remmer, Melanoom, TDM

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het beschrijven van de PK variabiliteit van vemurafenib, dabrafenib en/of trametinib behandeling en van het verband tussen de PK en effectiviteit (Radiologische beoordeling volgens RECIST Version 1.1)/ toxiciteit (gegradeerd op basis van de National Cancer Institute Common Toxicity grading Criteria for adverse events (CTC, versie 4.03)) in een *real life* cohort van melanoom patienten.

Secundaire uitkomstmaten

- evalueren van de invloed van verschillende parameters op de farmacokinetiek en farmacodynamiek variabiliteit.
- identificeren van genotypes van metaboliserende enzymen en transporters om te onderzoeken of deze genotypes invloed hebben op de farmacokinetiek en farmacodynamiek.
- identificeren van metabolieten, die eventueel invloed op de farmacokinetiek en -dynamiek hebben, om zo meer inzicht in de biotransformatie te krijgen.
- monitoren van de invloed van voedsel op de farmacokinetiek.
- bepalen van de geneesmiddel concentratie (vemurafenib en dabrafenib) in huid en plasma samples, om zo de relatie tussen geneesmiddel concentraties in de huid en de ontwikkeling van cutaan plaveiselcelcarcinoom (CSCC) te onderzoeken.

- prospectief valideren van een methode om vemurafenib, dabrafenib en trametinib concentraties te bepalen in dried blood spots (DBS).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

BRAF- en MEK-remmers zijn nieuwe geneesmiddelen bij de behandeling van melanoom. Inter- en intrapatient variabiliteit in farmacokinetiek bij de behandeling met BRAF remmers (BRAFi) kan een grote invloed hebben op de respons. In een fase I met vemurafenib werd een grote interpatient variabiliteit van plasma concentraties gevonden. Hier was al bewijs aanwezig dat er een relatie bestaat tussen de plasma concentraties en de respons/toxiciteit. Er wordt momenteel ook onderzoek gedaan naar de interactie met voedsel. Door meer te weten te komen over de PK-PD relatie, kan de behandeling wellicht worden geoptimaliseerd waardoor resistentie en toxiciteiten voorkomen kunnen worden. Cutaan plaveiselcel carcinoom (CSCC) is één van de veel voorkomende bijwerkingen (in 18% van de patiënten). Door bijwerkingen werd bij 38% van de patiënten de dosis gereduceerd. Dit geeft aan dat de aanbevolen dosering nog niet optimaal is. Door meer inzicht te krijgen in de farmacokinetiek van BRAF remmers, kan de dosering worden geoptimaliseerd. Hetzelfde geldt voor MEK remmers (MEKi).

Momenteel is er nog niet genoeg data beschikbaar om TDM toe te passen in de kliniek. Er is nog geen bevestigende data dat routinematig TDM de uitkomst van de therapie verbetert. Door in deze real life cohort van melanoom patiënten de plasma spiegels te monitoren komen we meer te weten over de farmacokinetiek, verminderde respons, resistentie en het ontstaan van toxiciteiten bij BRAFi en/of MEKi behandeling.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de PK variabiliteit van vemurafenib, dabrafenib en trametinib te beschrijven en verband te leggen tussen de PK en effectiviteit. Meer inzicht in de PK-PD relatie kan worden gebruikt om therapie te optimaliseren en om resistentie te voorkomen. Daarnaast wordt er onderzocht welke parameters invloed kunnen hebben op de farmacokinetiek en farmacodynamiek. Om therapeutische drug monitoring minder invasief te maken zal er dried blood spot methode worden gevalideerd.

Onderzoekopzet

Dit is een longitudinale follow-up van een cohort melanoom patiënten die in het

Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis worden behandeld met vemurafenib, dabrafenib en/of trametinib. Patiënten worden behandeld met vemurafenib, dabrafenib en/of trametinib zoals is voorgeschreven door de behandelend arts. Er worden verder geen interventies gedaan. Er zullen samples worden afgenomen gedurende routine follow-up, tenzij er een incident plaatsvindt. In dit geval zal de afname van samples worden geïntensifieerd.

Inschatting van belasting en risico

- Bloed zal worden afgenomen voor farmacokinetisch (vingerprik + 4 mL bloed, maandelijks) onderzoek en voor farmacogenetisch onderzoek (1 x 4 mL).
- Patiënten die deelnemen kunnen worden gevraagd om éénmalig urine en faeces mee te nemen.
- Patiënten worden gevraagd om dagelijks te noteren of de dosering met of zonder voedsel is ingenomen.

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)

- Alle geschikte patiënten die vemurafenib, dabrafenib en/of trametinib gebruiken (al zijn begonnen of nog moeten starten) bij de behandeling van kanker. Patiënten die in een (gesponsorde) klinische studie zijn geïnccludeerd en met dabrafenib en/of trametinib worden behandeld worden niet geïnccludeerd, tenzij anders is aangegeven in het andere protocol).
- Leeftijd 18 jaar of >18 jaar
- Patiënten waarbij het mogelijk is om bloed af te nemen.
- Patiënten die in staat/bereid zijn om middels een vingerprik een dried blot spot (DBS) sample af te staan.
- Patiënten die in staat/bereid zijn om een geschreven *informed consent* te tekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Het doel is om vemurafenib, dabrafenib en trametinib therapie in een *real life* cohort te volgen en te beschrijven. Daarom worden er geen strikte exclusie criteria gehanteerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-06-2013

Aantal proefpersonen: 120
Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-05-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

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	NL43364.031.13