

De invloed van bijzondere patientkarakteristieken op everolimus blootstelling

Gepubliceerd: 14-08-2013 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

Primaire doelstellingen:- Vaststellen van het effect van ouderdom (leeftijd * 70 jaar) op everolimus farmacokinetiek (AUC_{0-24hr})- Vaststellen van het effect van obesitas (BMI * 30 kg/m²) op everolimus farmacokinetiek (AUC_{0-24hr})Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38713

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INPRES

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: everolimus, farmacokinetiek, vroege beeldvorming

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het vinden van een verschil in everolimus blootstelling (AUC_{0-24hr}) van minimaal 25% in ouderen (≥ 70 jaar oud) en/of obese patienten (BMI ≥ 30 kg/m²) ten opzichte van controle patienten (≥ 70 jaar EN BMI ≥ 30 kg/m²). Dit wordt gemeten na het bereiken van steady state everolimus farmacokinetiek op dag 14.

Secundaire uitkomstmaten

- Het vaststellen van de correlatie tussen vroege metabole respons (FDG-PET) met progressie vrije overleving (gedefinieerd als progressieve ziekte volgens RECIST versie 1.1 of sterfte, welke van deze het eerst optreedt)
- Het vaststellen van de correlatie tussen vroege metabole respons (FDG-PET) en everolimus blootstelling (AUC_{0-24hr}) ten tijde van steady-state farmacokinetiek
- Beschrijven en kwantificeren of dosis escalatie in patienten die mogelijk onderbehandeld worden leidt tot een toename in metabole respons (FDG-PET)
- Het vaststellen van de correlatie tussen everolimus blootstelling (AUC_{0-24hr}) en de incidentie van bijwerkingen zoals vastgelegd met CTCAE v4.0.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Everolimus is een mTOR inhibitor, geregistreerd voor de behandeling van verschillende maligniteiten. Recent is everolimus in combinatie met exemestaan

goedgekeurd voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met gemetastaseerd hormoon receptor positief, HER2-negatief mammacarcinoom, met progressie na behandeling met letrozol of anastrozol.

Everolimus wordt oraal toegediend en heeft een aanzienlijke interindividuele variabiliteit in blootstelling (bloedspiegel), hetgeen grotendeels onverklaard is. In de transplantatie geneeskunde wordt het effect erkend van deze grote interpatient variabiliteit in farmacokinetiek op de behandel uitkomsten en wordt de dosering geïndividualiseerd aan de hand van spiegels. De praktijk van dosis individualisering is echter niet geïntroduceerd bij de behandeling van maligniteiten. Dit terwijl er data zijn dat een hogere everolimus blootstelling is geassocieerd met een hogere kans op tumorreductie, maar helaas ook een hogere kans op bijwerkingen.

Indirecte gegevens suggereren dat ouderdom en overgewicht mogelijk de blootstelling van everolimus beïnvloeden. Onder postmenopauzale vrouwen komen deze subpopulaties frequent voor. Mogelijk moeten deze patiënten op voorhand al een aangepaste dosering krijgen.

Om deze vragen te beantwoorden, gaan we onderzoeken of everolimus blootstelling in ouderen en obese patiënten anders is ten opzichte van controle patiënten.

Er is een aanzienlijk tijdsbestek tussen start van de behandeling en de standaard evaluatie van de behandeling. eerder inzicht in het effect van de behandeling kan van groot belang zijn. Mogelijk kan het bepalen van metabole respons met behulp van [18F] Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography (FDG-PET) een waardevol instrument zijn, behandeling met een mTOR inhibitor heeft immers al snel een effect op de activiteit van oncogene eiwitten. Inzicht in de correlatie tussen metabole respons (FDG-PET) en everolimus spiegels enerzijds en klinische respons anderzijds, helpt ons om vast te stellen of deze benadering in de toekomst waardevol is om al vroeg in de behandeling van een patient de behandeling aan te passen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Vaststellen van het effect van ouderdom (leeftijd $\geq$ 70 jaar) op everolimus farmacokinetiek (AUC_{0-24hr})
- Vaststellen van het effect van obesitas (BMI $\geq$ 30 kg/m²) op everolimus farmacokinetiek (AUC_{0-24hr})

Secundaire doelstellingen:

- Vaststellen van de correlatie tussen vroege metabole respons (FDG-PET) en klinische respons (CT na 3 maanden)
- Vaststellen van de correlatie tussen vroege metabole respons en everolimus blootstelling
- Vaststellen of everolimus dosis escalatie op basis van farmacokinetiek (AUC) leidt tot een verbetering in metabole respons ten op zichte van geen dosis escalatie en ten op zichte van voor dosis escalatie.
- Vaststellen of everolimus blootstelling is gecorreleerd met incidentie en ernst van bijwerkingen

- Vaststellen of everolimus blootstelling is gecorreleerd met klinische respons

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, postregistratie, farmacologische, multicenter studie.

We zullen farmacokinetiek van everolimus vergelijken tussen oudere, obese en controle patiënten op dag 14, wanneer er een steady state farmacokinetiek is bereikt.

Een deel van de patiënten zal gevraagd worden om deel te nemen in een arm van de studie die zich richt op beeldvorming met FDG-PET. In deze imaging arm wordt er een FDG-PET met lage stralingsdosis CT verricht voor start van de behandeling en op dag 14 en 35 van de behandeling met everolimus en exemestaan.

We zullen hierbij onderzoeken of vroege metabole respons voorspellend is voor tumor response zoals te zien op een CT op dag 90 na start van de behandeling. Patiënten die deelnemen aan de imaging arm die op dag 15 een AUC hebben die lager is dan gemiddeld ($550 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{L}$) zullen worden gerandomiseerd in een 2:1 verhouding tussen het wel of niet dosis escaleren van de everolimus. Hierna wordt de farmacokinetiek herhaald op dag 36.

Patiënten worden vervolgd tot progressieve ziekte objectief is vastgesteld om de progressie vrije overleving vast te stellen. Het moment en de reden van het staken van de behandeling met everolimus en exemestaan wordt vastgelegd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die deelnemen aan de imaging arm die op dag 14 een AUC onder $550 \mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{L}$ hebben zullen 2:1 worden gerandomiseerd tussen wel of geen dosis escalatie. Dosis escalatie wordt uitgevoerd conform onderstaand algoritme. De dosis escalatie wordt uitgevoerd vanaf dag 22. Bij patiënten die worden gerandomiseerd voor geen dosis escalatie kan na dag 36 de behandelend arts alsnog beslissen om de dosis te verhogen als hij/zij denkt dat dat in het belang van de patient is. Dose escalatie algoritme: $\text{AUC } (\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{L}) > 550$: everolimus dosis: eenmaal daags 10mg $\text{AUC } (\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{L}) 440 < x < 550$: everolimus dosis: eenmaal daags 12,5mg $\text{AUC } (\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{L}) 365 < x < 440$: everolimus dosis: eenmaal daags 15mg $\text{AUC } (\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{L}) 315 < x < 365$: everolimus dosis: eenmaal daags 17,5mg $\text{AUC } (\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{L}) > 315$: everolimus dosis: eenmaal daags 20 mg

Inschatting van belasting en risico

Patiënten wordt gevraagd om gedurende 14 dagen een dagboek bij te houden van everolimus inname, andere medicatie en klachten die mogelijk een bijwerking zijn van de medicatie. Op dag 14 komen de patiënten naar hun kliniek voor de afname van farmacokinetiek. Daar wordt een venflon geplaatst en wordt er zes maal bloed afgenomen vanaf het moment voor inname van de everolimus tot 8 uur na inname. De opname op de dagbehandeling is dus 8 tot 9 uur.

Patiënten die ook deelnemen aan de imaging arm (betreft extra PET scan) wordt gevraagd om het dagboek bij te houden gedurende 36 dagen. Bij hen wordt de

farmacokinetiek niet alleen afgenomen op dag 14, maar ook op dag 36, op dezelfde wijze. Daarnaast wordt er driemaal een FDG-PET met lage dosering straling CT gemaakt . Dit wordt uitgevoerd in het UMCN te Nijmegen. Patienten moeten zes uur nuchter zijn voor de FDG-PET. De totale stralingsdosis is gewichtsafhankelijk, maar wordt geschat op 4 millisievert (mSv) per PET, dus 12 mSv cumulatief.

Patienten die deelnemen aan de imaging arm en die randomizeren voor dosis escalatie hebben mogelijk een sterker antikanker effect, maar hebben ook meer risico op bijwerkingen. Indien een patient hinder ondervindt van de bijwerkingen kan de dosis weer verlaagd worden.

De evaluatie van de ziekte verloopt volgens de standaard zorg, met behulp van een CT drie maanden na start van de behandeling.

Voordelen van deelname zijn dat patienten en hun behandelend arts inzicht krijgen in de individuele bloedspiegel van everolimus. Bij deelname aan de imaging arm krijgen ze ook inzicht in de metabole respons van de tumor.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein 10
Nijmegen 6525 GA
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)

- Volwassen vrouwen (* 18 jaar oud) met gemetastaseerd borstkanker, die niet in aanmerking komen voor curatieve behandeling met chirurgie of radiotherapie.
- Histologisch of cytologisch bewezen oestrogeen receptor positief borstkanker
- postmenopauzale vrouwen
- progressieve ziekte na een niet-steroidale aromatische remmer
- radiologische of klinische progressie na de laatste systemische behandeling op moment van inclusie
- patiënte valt in een van de volgende categorieën:
 - o ouderen (leeftijd $\geq$ 70 jaar én BMI < 30 kg/m²); of
 - o obese patiënten (BMI ≥ 30 kg/m² én leeftijd < 70 jaar); of
 - o controle patiënten (BMI < 30 kg/m² én leeftijd < 70 jaar);
- Serum aspartate aminotransferase (AST) en alanine aminotransferase (ALT) $\leq 5 \times$ bovengrens van normaal
- Adequate nierfunctie: berekende creatinine klaring zoals geschat met behulp van de MDRD formule MDRD ≥ 30 ml/min/1.73m²
- niveau van functioneren: Performance status ECOG 0 - 2 (Karnofsky index: 60 - 100)
- Patiënte is bereid en in staat om de toestemmingsverklaring te tekenen voor start van screeningsonderzoeken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten ouder dan 70 jaar met tevens een BMI ≥ 30 kg/m²
- HER2-overexpressie (IHC 3+ kleuring of positieve in situ hybridizatie)
- Eerdere behandeling met exemestaan of een mTOR inhibitor. Eerdere behandeling met exemestaan in de adjuvante setting is wel toegestaan.
- Bekende overgevoeligheid voor mTOR inhibitors, zoals sirolimus (rapamycin)
- Patiënten die HIV seropositief zijn
- Een ernstige of ongecontroleerde aandoening zoals:
 - o Instabiele angina pectoris, ernstige ongecontroleerde cardiale ritmestoornis
 - o Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A/B/C)
 - o Ongecontroleerde diabetes mellitus
 - o Gestoorde gastrointestinale functie, of een gastrointestinale aandoening met een significant effect op de opname van everolimus (zoals colitis ulcerosa, ongecontroleerde

misselijkheid/braken/diarree, malabsorptie)

- Patiënten die positief zijn voor hepatitis B or C. Alleen patiënten met een verhoogd risico op hepatitis B or C hoeven getest te worden
- Patiënten die binnen 5 dagen voor start van de behandeling met everolimus nog behandeld worden met medicatie die een sterke invloed heeft op isoenzyme CYP3A
- Patiënten bekend met non-compliance betreft medische regimes of patiënten die niet bereid zijn of niet in staat zijn zich aan het protocol te houden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-10-2013
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Afinitor
Generieke naam:	everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	14-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2013-001731-40-NL
CCMO	NL45026.091.13