

Fase I studie naar metformine en chloroquine bij patienten met een IDH1/2-gemuteerd intrahepatisch cholangiocarcinoom of chondrosarcoom

Gepubliceerd: 22-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doel - Het bepalen van de maximaal getolereerde dosis en aanbevolen dosis van metformine plus chloroquine in patienten met een IDH1/2mt glioom, intrahepatisch cholangiocarcinoom of chondrosarcoom. Secundaire doelen - Het beschrijven van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42677

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MACIST-studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

chondrosarcoom, galwegkanker, glioom, hersentumor, intrahepatisch cholangiocarcinoom, kraakbeentumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chloroquine, chondrosarcoom, intrahepatisch cholangiocarcinoom, metformine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De maximaal getolereerde dosis. Dit is de dosis metformine plus chloroquine waarin niet meer dan 1/3 patiënten (in een 3+3 dosisescalatie schema) matig/ernstige bijwerkingen krijgen. - De aanbevolen fase II dosis. Dit is de dosis metformine plus chloroquine waarmee een maximale metabole activiteit wordt bereikt (zie secundair onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten) bij een tolereerbare toxiciteit.

Secundaire uitkomstmaten

- De metabole activiteit van metformine plus chloroquine. Deze zal bepaald worden door middel van MR spectroscopie van de tumor en massaspectrometrie op D-2HG concentraties in serum/urine/gal, aan het begin, einde en tussentijds in de studie. Onze hypothese is dat metformine plus chloroquine D-2HG concentraties verlagen in IDH1/2 gemuteerde patiënten. - Tumorgrootte en tumorrespons op de studiebehandeling. Deze zal bepaald worden door een MRI/CT scan aan het begin, einde en tussentijds in de studie. - Farmacokinetiek van metformine en chloroquine worden gemonitord om een relatie tussen geneesmiddelconcentraties en toxiciteit/effectiviteit te onderzoeken. Bovendien wordt de farmacokinetische relatie tussen de twee middelen onderzocht. -

Tumorlast zal worden gemeten door middel van next-generation sequencing van circulerend vrij tumor DNA (ook liquid biopsy genoemd), gericht op IDH1 mutaties en IDH2 mutaties, aan het begin en einde van de studie en elke 8 weken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Isocitrate dehydrogenase 1 en 2 (IDH1 and IDH2) zijn homodimerische enzymen die isocitraat omzetten in alfa-ketoglutaraat (*KG) in het cytoplasma (IDH1) en mitochondrien (IDH2). Somatische heterozygote mutaties in IDH1/2 (IDH1/2mt) worden gevonde in aanzienlijke percentages van verschillende typen kanker, zoals gliomen (80%, ~1000 gemuteerde patiënten per jaar in Nederland (MPJ)), acute myeloïde leukemie (AML, 20%, ~120 MPJ), intrahepatische cholangiocarcinomen (20%, ~40 MPA), chondrosarcomen (60%, ~140 MPJ) en osteosarcomen (30%, ~60 MPJ). Vergeleken met gezonde cellen, nemen kankercellen een verhoogde hoeveelheid glutamine op om deze te metaboliseren in de citroenzuurcyclus en als bouwstof voor macromoleculen die nodig zijn voor cellulaire proliferatie. Nadat het de cel is binnengekomen, wordt glutamine omgezet in glutamaat door glutaminase (GLS, zie Fig. 1 in het trial protocol). Vervolgens wordt glutamaat omgezet to *KG door glutamaat dehydrogenase of glutamaat transaminases. Dit tweeledige proces wordt ook de "glutaminolyse" genoemd. Alle IDH1/2mt saboteren de enzymatische functie van IDH1/2wt. Daarnaast zorgen alle IDH1/2 voor een neo-enzymatische activiteit die leidt tot een accumulatie van het "oncometaboliet" D-2-hydroxyglutaraat (D-2HG). Het oncometaboliet D-2HG wordt geproduceerd uit *KG, wat een product is van of IDH1/2wt, of de glutaminolyse. Aangezien IDH1/2wt activiteit beperkt wordt door IDH1/2mt, is de glutaminolyse in IDH1/2mt tumoren de belangrijkste bron van *KG. IDH1/2mt tumoren zijn afhankelijk van de oncogene effecten van D-2HG accumulete en zijn daardoor ook afhankelijk van de glutaminolyse, om genoeg *KG aan te leveren. De conversie van glutamaat naar *KG wordt uitgevoerd door GDH en is de snelheidsbepalende stap in de glutaminolyse. GDH kan gehinibeerd worden door het anti-malaria medicijn chloroquine. Bovendien hebben IDH1mt glioom cellen een verhoogde activiteit van autofagie, wat suggereert dat IDH1/2mt afhankelijkheid van autofagie induceren om oxidatieve stress tegen te gaan, of macromoleculen te degraderen om ATP te genereren (9). Samengevat kan chloroquine een anti-kanker activiteit hebben in IDH1/2mt cellen omdat het zowel de afhankelijkheid van glutaminolyse, als de afhankelijkheid van autofagie van deze cellen uitbuit. Chloroquine is een goedkoop, makkelijk verkrijgbaar en veel gebruikt medicijn met een veiligheidsprofiel dat gunstiger

is dan van veel andere anti-kanker medicijnen, zoals chemotherapie. Zowel de inactiviteit van IDH1/2wt functie en de accumulatie van D-2HG, beiden veroorzaakt door IDH1/2, induceren metabole stress in IDH1/2mt kankercellen. Deze metabole stress kan in vitro vergroot worden door medicijnen die complex I van de elektronen transportketen (ETK) inhiberen, zoals de orale antidiabetische biguanides metformine en phenformine. Deze medicijnen remmen de celdeling van IDH1mt kankercellen, maar niet van IDH1/2wt kankercellen. Het lipofiele analoog van metformine, phenformine, vertraagde selectief de groei van IDH1mt HCT116 colorectaal carcinoma cellen (40% reductie bij 25uM phenformine), vergeleken met IDH1wt HCT116 colorectaal carcinoma cellen (6% reductie bij 25uM phenformine). Nog meer dan chloroquine is metformine goedkoop en een van de meest gebruikte medicijnen ter wereld en kent een zeer gunstig veiligheidsprofiel. Daarom is het aantrekkelijk om de effectiviteit van metformine en chloroquine te bestuderen in patienten met een IDH1/2mt tumor. Tot nu toe zijn er nog geen artikelen die klinische trials beschrijven die een combinatie van metformine en chloroquine onderzoeken. Drie zeldzame gevallen van hypoglycemie veroorzaakt door chloroquine zijn in de literatuur beschreven, maar het onderliggende mechanisme is nog onbekend en chloroquine veroorzaakt geen dalingen in bloedglucosespiegels bij gezonde personen. Deze resultaten suggereren echter wel dat bloedglucoselevels nauwlettend gevolgd moeten worden bij patienten die behandeld worden met een combinatietherapie van metformine en chloroquine. Metformine wordt door het lichaam niet gemetaboliseerd, maar geklaard via renale tubulaire secretie. Deze secretie wordt gehinderd door kationische stoffen zoals chloroquine. Dit suggereert dat chloroquine de serumspiegels van metformine kan laten stijgen door metformineklaring te remmen. Aan de andere kant is hepatotoxiciteit een ernstige, maar zeldzame (frequentie <0.01%) bijwerking van metformine and chloroquine beschermt muizen die een metformine-overdosis hebben gekregen tegen deze hepatoxische effecten. De combinatie van metformine en chloroquine is nog nooit onderzocht in patienten. Daarom is deze klinische studie naar het gebruik van metformine plus chloroquine in patienten met een IDH1/2mt glioom, intrahepatisch cholangiocarcinoom of chondrosaroom vooral een fase Ia veiligheidsstudie die ook het effect van metformine en chloroquine onderzoekt op tumorrespons, tumormetabolisme en D-2HG levels. Maligne gliomen worden geclassificeerd in WHO graden II tot en met IV en variëren van laaggradige astrocytomen en oligodendrogliomen, met een mediane overleving van >5 jaar, tot glioblastomen, met een mediane overleving van slechts 15 maanden, zelfs onder aggressive behandeling met radiotherapie en temozolomide. Gliomen groeien erg diffuus en dit bemoeilijkt chirurgische resectie in de meeste gevallen. Bovendien verhindert de bloed-hersen barriere het gebruik van de meeste chemotherapeutica en het omliggende gezonde hersenweefsel bemoeilijkt het gebruik van aggressive radiotherapie met het oog op bestralingstoxiciteit. Een groot aantal (~80%) van de secundaire gliomen en glioblastomen hebben mutaties in IDH1/2 en deze mutaties worden beschouwd als inaugurele genetische events. Ze zijn dus aanwezig in een groot aandeel, zo niet alle, tumorcellen. Dit maakt IDH1/2mt een interessant target voor anti-kanker therapie. Intrahepatisch cholangiocarcinoom is resectabel in ~30% van de patienten en irresectabel in

~70% van de gevallen. In resectabele gevallen worden intrahepatische cholangiocarcinomen op dit moment niet behandeld met adjuvant chemotherapie. In irresectabele gevallen wordt aan patienten met een intrahepatisch cholangiocarcinoom een in opzet palliatieve behandeling aangeboden die bestaat uit de chemotherapie combinatie van cisplatine en gemcitabine, maar de mediane overleving blijft slecht (11.7 maanden). De huidige standaardtherapie voor chondrosarcomen in chirurgie, terwijl adjuvante radiotherapie of chemotherapie geen plaats hebben in de behandeling (19). Als gevolg hiervan blijft de prognose van hooggradige chondrosarcomen slecht met een 1-jaars overleving van minder dan 10%. Dit onderstreept de hoge nood naar nieuwe therapieën voor dit type kanker. Deze studie is de eerste die de aanbevolen dosis van de combinatietherapie chloroquine plus metformine onderzoekt in patienten met IDH1/2mt solide tumoren. De aanwezigheid van IDH1/2mt in acute myeloïde leukemie en cholangiocarcinoom kan makkelijk en non-invasief bepaald worden door middel van massaspectrometrie die de D-2HG concentratie bepaald in het serum of bloed van een patient. Helaas werkt deze methode niet bij patienten met een IDH1/2mt glioom. Waarschijnlijk kan D-2HG, geproduceerd door een IDH1/2mt glioom, niet goed de bloed-hersenbarriere oversteken waardoor de meetbare D-2HG levels in het bloed en serum te laag zijn om opgepikt te kunnen worden door massaspectrometrie. Recent is een studie gepubliceerd waarin gesuggereerd werd dat de ratio van het serum 2HG en urine 2HG (niet enantiomeer-specifiek) voorspellend is voor de aanwezigheid van een IDH1/2mt glioom. Als een alternatief kan de aanwezigheid van een IDH1/2mt bij gliomen wel non-invasief bepaald worden door MR spectroscopie op D-2HG concentraties. Hoewel MR spectroscopie een dure methode van beeldvorming is, wordt het beschouwd als de gouden standaard om intratumorale D-2HG levels te bepalen in IDH1/2mt gliomen. Onze hypothese is dat zowel MR spectroscopie als massaspectrometrie op serum/urine/gal geschikte methoden zijn om de aanwezigheid van IDH1/2mt te voorspellen in patienten met een intrahepatisch cholangiocarcinoom of serum/urine in patienten met een chondrosaroom. Er is immers geen barriere aanwezig tussen deze tumoren en het bloed, zoals bij gliomen. De IDH1/2mt kan vervolgens bevestigd worden door DNA sequencing uit een biopt (in het geval van chondrosarcomen en gliomen) of cytologie (in het geval van intrahepatische cholangiocarcinomen). Samengevat is onze hypothese dat we tumorrespons kunnen meten van IDH1/2mt tumoren op metformine plus chloroquine, door het meten van tumorgrootte met behulp van MRI/CT, D-2HG serum/urine/gal concentraties en/of D-2HG intratumorale concentraties. Dit zal onderzocht worden in een fase Ib klinische trial.

Doel van het onderzoek

Primaire doel - Het bepalen van de maximaal getolereerde dosis en aanbevolen dosis van metformine plus chloroquine in patienten met een IDH1/2mt glioom, intrahepatisch cholangiocarcinoom of chondrosaroom. Secundaire doelen - Het beschrijven van toxische effecten van metformine plus chloroquine in patienten met een IDH1/2mt glioom, intrahepatisch cholangiocarcinoom of chondrosaroom. - Het beschrijven van farmacokinetiek van metformine plus chloroquine in

patienten met een IDH1/2mt glioom, intrahepatisch cholangiocarcinoom of chondrosarcoom. - Valideren of de serum/urine 2HG ratio voorspellend is voor de aanwezigheid van een IDH1/2mt glioom. - Onderzoeken of IDH1/2mt status bepaald kan worden door middel van MR spectroscopie op intratumorale D-2HG levels, of massaspectrometrie van serum/urine/gal, of sequencing van vrij circulerend tumor DNA in intrahepatische cholangiocarcinoom patienten, chondrosarcoom patienten of glioom patienten. - Onderzoeken of metformine plus chloroquine het metabolisme van IDH1/2mt gliomen, intrahepatische cholangiocarcinomen en chondrosarcomen beïnvloed, door middel van D-2HG serum/urine/galbepaling (massaspectrometrie) of D-2HG intratumorale bepaling (MR spectroscopie) - Onderzoeken of metformine plus chloroquine voor (gedeeltelijke) tumorregressie zorgt in patienten met een IDH1/2mt glioom, intrahepatisch cholangiocarcinoom of chondrosarcoom

Onderzoeksoepzet

Dit is een fase Ib combinatietrial die de combinatie van metformine plus chloroquine onderzoekt. Patienten met een IDH1/2mt glioom, intrahepatisch cholangiocarcinoom of chondrosarcoom komen in aanmerking voor inclusie. Een patient begint de trial nadat massaspectrometrie van serum/urine/gal D-2HG levels heeft aangetoond die wijzen op aanwezigheid van een IDH1/2mt, of DNA sequencing van (circulerend tumor) DNA heeft uitgewezen dat er een D-2HG producerende IDH mutatie is. Patienten worden gevraagd een medicatiedagboek bij te houden. Deze wordt geretourneerd aan de onderzoekers aan het einde van elke cyclus. Startdosering van de geneesmiddelen De startdosering van metformine is 500mg po bid. Deze dosering is gebaseerd op een eerdere fase II klinische trial (GEM-studie) in pancreasadenocarcinomen. Chloroquine zal in week 2 aan de studie worden toegevoegd. De chloroquine dosis zal niet worden geescaleerd. Patienten een resectabel cholangiocarcinoom of chondrosarcoom, welke in de aanloop tot de operatie behandeld zullen worden in deze studie, zullen de eerste 2 weken 300mg chloroquine qd krijgen (oplaaddosis). In latere weken wordt dit verlaagd tot 200 mg chloroquine qd. Dit om binnen korte tijd werkzame chloroquinespiegels te bewerkstelligen. Patienten die niet in de aanloop tot een operatie behandeld worden, krijgen een vaste chloroquinedosis van 200mg qd. Dosisescalatie schema Metformine De metforminedosis zal geescaleerd worden in vooraf bepaalde stappen volgens het dosisescalatieschema zoals beschreven in Tabel 1 van het studieprotocol. Chloroquine De chloroquine dosis zal niet worden geescaleerd. Methoden en eindpunten Het instromen van patienten in een doseringsniveau en escalatie naar een volgend doseringsniveau wordt uitgevoerd op basis van tussentijdse veiligheidsprofielen van metformine plus chloroquine uit het vorige doseringsniveau. Toxiciteit wordt geevalueerd volgens de NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 3.0 (zie studieprotocol). Een minimum van drie patienten worden geincludeerd in elk doseringsniveau. Alle drie de patienten worden gevolgd voor een complete therapiecyclus (28 dagen) en daaropvolgende inclusie van nieuwe patienten in een doseringsniveau wordt gebaseerd op de toxiciteit in die eerste cyclus en de documentatie van elke dosislimiterende toxiciteit (DLT, definities worden in

het studieprotocol aangegeven). Inpatient dosisescalatie is toegestaan, zoals hieronder beschreven. Maximaal gegeven dosis (MGD) Als 0/3 patienten een DLT meemaken op dit doseringsniveau: - Dosisescalatie naar een volgend niveau begint in een nieuw cohort van 3 patienten - Patienten die geïncludeerd zijn in een lager doseringsniveau, die nog steeds metformine plus chloroquine nemen, mogen nu een inpatient dosisescalatie ondergaan naar het huidige doseringsniveau, mits ze geen metformine- of chloroquine-geïnduceerde toxiciteit van graad 2 of hoger hebben doorgemaakt. Als 1/3 patienten een DLT meemaken op dit doseringsniveau: - Het cohort van dit doseringsniveau wordt uitgebreid naar 6 patienten - Als geen verdere DLTs worden geobserveerd, begint dosisescalatie naar een volgend niveau in een nieuw cohort van 3 patienten en patienten die geïncludeerd zijn in een lager doseringsniveau, die nog steeds metformine plus chloroquine nemen, mogen nu een inpatient dosisescalatie ondergaan naar het huidige doseringsniveau, mits ze geen metformine- of chloroquine-geïnduceerde toxiciteit van graad 2 of hoger hebben doorgemaakt. - Als er nog 1 of meerdere DLTs worden gezien (d.w.z. 2 of meer DLTs in 6 patienten), zal dit doseringsniveau beschouwd worden als de MGD. Als 2/3 patienten een DLT meemaken op dit doseringsniveau: - Dit doseringsniveau zal beschouwd worden als de MGD. - Als deze toxiciteit zich al voordoet op doseringsniveau 1 (de startdosis), zal dosis de-escalatie naar doseringsniveau -1 plaatsvinden. Voordat het volgende doseringsniveau wordt aangebroken, wordt alle toxiciteit van het vorige doseringsniveau herbeoordeeld en op basis hiervan wordt besloten of er overgegaan wordt tot expansie van het huidige doseringsniveau, of escalatie naar het volgende doseringsniveau. Conference calls tussen onderzoekers zullen overlegd worden, indien noodzakelijk. Dosislimiterende toxiciteit (DLT) Toxiciteit zal beoordeeld worden met behulp van CTCAE versie 3.0 (zie studieprotocol). Van een DLT moet vermoed worden dat hij verband houdt met het studiemedicijn. DLTen worden als volgt gedefinieerd: Hematologisch * Granulocyten $< 0.5 \times 10^9/L$ * Febriele neutropenie (neutofielen $< 1.0 \times 10^9/L$ met koorts $> 38.5^\circ C$) * Thrombocyten $< 25 \times 10^9/L$ * Bloeding ten gevolge van thrombocytopenie Niet-hematologisch * Diarree $>$ Graad 3 bij loperamidegebruik * Uitslag $>$ Graad 3, of graad 2 geeft medische complicaties of wordt slecht verdragen door de patient * Andere Graad 3 bijwerkingen waarvan vermoed wordt dat ze verband houden met de studiebehandeling * Meer dan 7 behandeldoses gemist wegens toxiciteit Wanneer een patient een DLT doormaakt, kan hij/zij kiezen om a) zich/haar terug te trekken uit de studie, of b) inpatient dosis de-escalatie te ondergaan door metformin op één doseringsniveau lager te ontvangen dan het doseringsniveau waarin de DLT is doorgemaakt. Aanbevolen Fase II Dosis Zoals hierboven beschreven is de MGD de dosis waarin 2/3 of 2/6 patienten een DLT doormaken. 1 dosislevel onder de MGD zal de aanbevolen fase II dosis bepalen. Als de MGD wordt bepaald op het start doserings niveau, dan is doseringsniveau -1 de aanbevolen fase II dosis. Wanneer hier een klinische indicatie voor bestaat, mogen doseringshoeveelheden die tussen de beschreven doseringsniveaus liggen toegediend worden om te onderzoeken of de aanbevolen fase II dosis inderdaad de hoogst getolereerde dosis is. Wanneer farmacokinetische data aanwijst dat suboptimale absorptie optreedt op een q.d. of b.i.d. doseringsschema, mag de

dosering verder opgesplit worden tot t.i.d. of q.i.d. zolang er geen DLT is geobserveerd op dat doseringsniveau. Tot het einde van de studie mogen patiënten behandeld worden met de aanbevolen fase II dosis om meer informatie over de veiligheid van het desbetreffende doseringsniveau te verzamelen. Patient herindeling 3 patiënten binnen 1 doseringsniveau moeten geobserveerd worden voor 1 gehele cyclus (28 dagen/4 weken) voordat patiënten mogen instromen in een hoger doseringsniveau. Wanneer een patient zich terugtrekt uit de studie voordat hij/zij 22 dagen therapie heeft voltooid zonder een DLT mee te maken, mag een extra patient worden toegevoegd aan dat doseringsniveau, zijnde een vervanging. Patiënten die 7 of meer behandel doses missen vanwege toxiciteitsredenen zullen niet vervangen worden, aangezien deze patiënten worden beschouwd alsof ze een DLT hebben meegemaakt. In de rest van deze sectie zullen we de patiënten die volgens standaard behandelprotocollen van hun tumor geen chemotherapie ontvangen (resectabele intrahepatische cholangiocarcinoom patiënten en in principe alle chondrosarcoom patiënten), en patiënten die volgens standaard behandelprotocollen van hun tumor wel chemotherapie ontvangen (irresectabele intrahepatisch cholangiocarcinoom patiënten), apart bespreken. Resectabele intrahepatische cholangiocarcinoom patiënten en resectabele chondrosarcoom patiënten Deze patiënten zullen behandeld worden met de studiemedicatie vanaf het moment dat massaspectrometrie van hun serum/urine/gal of NGS van (circulating) tumor DNA de aanwezigheid van een IDH1/2mt heeft bevestigd. De MACIST studie zal worden uitgevoerd vanaf dit moment, tot het moment van opereren (met andere woorden: in de wachttijd tot operatie). Het einde van de studie wordt bepaald door het moment wanneer een patient zich terugtrekt uit de studie (met of zonder doorgemaakte DLT) of 2 dagen voor de operatie. Glioom, irresectabele/gemetastaseerde intrahepatische cholangiocarcinoom en irresectabele/gemetastaseerde chondrosarcoom patiënten Deze patiënten zullen behandeld worden met de studiemedicatie vanaf het moment dat massaspectrometrie van hun serum/urine/gal of NGS van (circulating) tumor DNA de aanwezigheid van een IDH1/2mt heeft bevestigd. De MACIST studie vindt plaats in niet-adjuvante setting. Dit houdt in dat de studie niet tegelijk met chemotherapie wordt uitgevoerd. Dit patient bevat patiënten die ongeschikt zijn voor chemotherapie (bijvoorbeeld door de aanwezigheid van metastasen) en patiënten die geen chemotherapie meer krijgen (bijvoorbeeld omdat hun tumor(en) progressief zijn onder chemotherapie). Het einde van de studie wordt bepaald door het moment wanneer een patient zich terugtrekt uit de studie (met of zonder doorgemaakte DLT) of wanneer tumorprogressie optreedt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

n.v.t.

Inschatting van belasting en risico

Metformine Eerder klinisch onderzoek heeft uitgewezen dat de belangrijkste bijwerkingen van metformine, die een beperking kunnen opleggen op de maximaal

getolereerde dosis, worden gevormd door gastro-intestinale klachten (bv misselijkheid of diarree). Het optreden van hypoglycemie is zeldzaam bij metformine. Zeldzame, ernstige bijwerkingen zijn lactaatacidose (frequentie < 0.01%) en hepatotoxiciteit (frequentie: 0.01%). Lactaatacidose is een levensbedreigende aandoening die wordt veroorzaakt door accumulatie van metformine. Risicofactoren hiervoor omvatten nierinsufficiëntie, hoge leeftijd en metforminedoseringen >2g per dag. De geschatte prevalentie van lactaatacidose is 1-5 gevallen per 100,000 patiënten die met metformine behandeld worden. Metformine wordt ongemetaboliseerd uitgescheiden in de urine. De halfwaardetijd wordt verlengd en klaring via de nier wordt verminderd in het geval van chronische nierinsufficiëntie of in het geval van dehydratie, shock en intraveneuze toediening van jodiumhoudende contrastvloeistoffen. Deze kunnen allen de nierfunctie beïnvloeden. Chloroquine Eerder klinisch onderzoek heeft uitgewezen dat de belangrijkste bijwerkingen chloroquine, die een beperking kunnen opleggen op de maximaal getolereerde dosis, worden gevormd door gastro-intestinale klachten (bv misselijkheid of diarree) en hypoglycemie. Daarnaast omvatten bijwerkingen van chloroquine duizeligheid of wazig zien, slaapstoornissen en hoofdpijn. Tumorbiopsie Mogelijke bijwerkingen van een huid- en tumorbiopsie zijn onder meer: - Bloeding op de plek waar de biopsie is verricht - Pijn - Blauwe plekken - Ontsteking. Voordelen Metformin en chloroquine hebben mogelijk antitumor activiteit in IDH1/2-gemuteerde tumoren. Relatie tussen mogelijk effect en patiënten subgroepen De antitumor activiteit van metformin zou groter kunnen zijn in IDH1-gemuteerde tumoren, dan IDH2-gemuteerde tumoren. >90% van alle IDH1/2-gemuteerde gliomen, cholangiocarcinomen en chondrosarcomen heeft een IDH1 mutatie. De kleine minderheid heeft een IDH2 mutatie.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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. Aanwezigheid van glioom, intrahepatisch cholangiocarcinoom of WHO graad 2 of hoger chondrosarcoom, zowel nieuw gediagnosticeerd en terugkerende tumoren
2. Aanwezigheid van een D-2-hydroxyglutaraat-producerende mutatie in IDH1 of IDH2, bevestigd door massaspectrometrie van serum/urine/gal*, MRS van de tumor of DNA sequencing van (circulerend) tumor DNA
3. Aanwezigheid van een meetbare laesie volgens RECIST 1.1 criteria in IHCC patienten en RANO criteria in glioma patienten
4. ECOG/WHO performance score van 0-2
5. Leeftijd > 18 jaar.
6. Goede nierfunctie (creatinine < 150 μ mol/L en/of een creatinineklaring van > 60ml/L).
7. Goede leverfunctie (bilirubine < 1.5x bovengrens van normaalwaarden, ALAT of ASAT < 5x bovengrens van normaalwaarden in aanwezigheid van levermetastasen en <2.5x bovengrens van normaalwaarden in afwezigheid van levermetastasen).
8. Goede beenmergfunctie (WBC > $3 \times 10^9/L$, trombocyten > $100 \times 10^9/L$).
9. Als patient in aanmerking komt voor chirurgie, dan is chirurgie tenminste 4 weken na start studiebehandeling
10. Mentaal, fysiek en logistiek in staat om studiebehandeling en follow-up te ondergaan.
11. Informed consent gegeven. ;*IDH1/2 mutaties produceren een nieuw metaboliet, D-2-hydroxyglutaraat, wat detecteerd kan worden in serum of urine. Deze detectie heeft een hoge sensitiviteit (83%) en specificiteit (90%) voor de aanwezigheid van IDH1/2 mutaties, zoals gevalideerd door DNA onderzoek. Deze methode faciliteert non-invasief onderzoek naar de aanwezigheid van IDH1/2 mutaties.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Zwangerschap (bevestigd door positieve zwangerschapstest in serum) of borstvoeding
2. Ernstige co-morbiditeit die de veiligheid van de patient in gevaar zou brengen bij studiedeelname, ter beoordeling van de onderzoeker
3. Patienten bekend met:
 - i. instabiele angina pectoris
 - ii. symptomatisch hartfalen
 - iii. myocardinfarct
 - iv. cardiale arrhythmieën
 - v. pulmonaire insufficiëntie
 - vi. epilepsie (interactie met chloroquine)
 - vii. ernstige gastrointestinale, neurologische of hematologische ziekten (interactie met chloroquine)
4. Patienten met in de laatste 6 maanden voor studieaanvang in de voorgeschiedenis:
 - i. ernstige, therapieresistente hartritmestoornissen
 - ii. slecht ingestelde diabetes, gedefinieerd als nuchter bloedglucose >2x bovengrens normaalwaarden
 - iii. actieve of therapieresistente ernstige infectie, (omvat ook malaria)
 - iv. levercirrhose, chronische actieve/persisterende hepatitis
 - v. ernstige longfunctieaandoeningen
5. Patienten die digoxine, MAO inhibitors, fenylobutazon, oxygenbutazon, cimetidine of goudpreparaten gebruiken en die niet van medicatie kunnen veranderen (bekende farmacointeractie met chloroquine) of lisdiuretica gebruiken en niet van medicatie kunnen veranderen (bekende farmacointeractie met metformine)
6. Patienten met een voorgeschiedenis van alcoholabusus (bekende interactie met metformine)
7. Patiënten bekend met glucose-6-phosfaat dehydrogenase deficiëntie, porfyrie, myasthenia gravis of oculaire/retinale aandoeningen (interactie met chloroquine)
8. Patienten bekend met overgevoeligheid voor metformine of chloroquine
9. Patienten die lactoseintolerant zijn (ivm chloroquine preparaat)
10. Gebruik van metformine of chloroquine in de afgelopen 6 maanden
11. Overmatig of langdurig gebruik van chloroquine in de voorgeschiedenis (>5 jaar of >300 gram cumulatieve dosis)
12. Patienten onder behandeling met een andere anti-kanker therapie (omvat bijvoorbeeld chemotherapy, gepersonaliseerde therapy, bestraling, chirurgie)
palliatieve therapie is toegestaan, zoals: - palliatieve radiotherapie voor symptomatische botmetastasen - dexamethason voor symptoombestrijding in patienten met gliomen en cerebraal oedeem - niet-enzym inducerende antiepileptica (met uitzondering van topiramaat) in patienten met gliomen en epileptische insulten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-11-2015

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: A-CQ 100 chloroquine

Generieke naam: chloroquine

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: metformine

Generieke naam: metformine

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-10-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2015-001990-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02496741
CCMO	NL53150.018.15