

Behandeling van congenitale vasculaire malformaties met Sirolimus: verbetering van Kwaliteit van Leven

Gepubliceerd: 04-07-2017 Laatst bijgewerkt: 13-04-2024

Het effect van Sirolimus evalueren op de pijn op de locatie van de vaatmalformatie in de patiënt en het effect van een eventuele afname van pijn op de kwaliteit van leven van de patiënt

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Vaataandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45838

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeling van aangeboren vasculaire vaatmalformaties met Sirolimus

Aandoening

- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

aangeboren vasculaire malformaties; aangeboren complexe vaatafwijkingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw, Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: kwaliteit van leven, mTor inhibitor, Sirolimus, vascular malformation

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Primaire uitkomstmaat is de reductie van pijnklachten en verbetering van de kwaliteit van leven van patienten

Secundaire uitkomstmaten

1. in welk tijdsbestek treedt er pijnreductie op en hoelang moet je deze behandeling geven om adequate pijnstilling te behouden
2. Zal er een rebound optreden van de pijnklachten na stop van de Sirolimus (eerste behandelperiode zes maanden)
3. is er door de behandeling met Sirolimus een afname van de omvang van de vaatmalformatie
- 4.. registratie van bijwerkingen van Sirolimus zowel tijdens de behandelperiode als in de follow up periode
5. Indien aanwezig analyse van genetische defecten die leiden tot de verhoogde activiteit van het mTOR: bij een groot deel van de patienten is materiaal opgeslagen bij de pathologie omdat er in het verleden een biopsie is gedaan om de diagnose vaatmalformatie
6. Zal de behandeling met Sirolimus bijdragen tot een meer kosteneffectieve behandeling van deze patiënten?

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Congenitale vasculaire malformaties zijn zeldzaam met een incidentie van 1.5% in de gehele bevolking. Recent zijn de expertise centra voor zeldzame ziekten gedefinieerd zo ook voor de congenitale vasculaire malformatie. Het centrum voor Hemangiomen en Congenitale Vaatmalformaties Nijmegen (HECOVAN) is officieel erkend als expertisecentrum voor congenitale vasculaire malformaties en ziet de meest ernstige vormen. Dit zijn vooral patiënten met een veneuze, lymfatische of veneus-lymfatische malformatie als ook patiënten met hemangiomen of arterioveneuze malformaties. De behandeling van deze zeldzame malformaties bestaat naast conservatieve behandeling voornamelijk uit embolisatie of chirurgie. Helaas houdt een groot deel van deze patiënten extreme pijn- en stuwingsklachten met significante morbiditeit en een onmogelijkheid om normaal te kunnen functioneren. Pijnmedicatie kan de klachten van de patiënten vaak niet wegnemen. Op basis van de literatuur zijn er sterke aanwijzingen dat Sirolimus een gunstig effect heeft op de klachten ten gevolge van de vaatmalformatie. Sirolimus is een geneesmiddel dat normaal gesproken wordt voorgeschreven aan patiënten met een niertransplantatie en ook voor die indicatie is geregistreerd. Uit recent onderzoek is gebleken dat Sirolimus niet alleen het immuunsysteem beïnvloedt maar ook van invloed is op de (vorming van) vaten. De werking van Sirolimus berust op de remming van het kinase mTOR. Bij patiënten met een vaatmalformatie worden genetische veranderingen gezien (bv PI3CK mutatie) die lijden tot een verhoogde activiteit van het mTOR. Hierdoor ontstaat naar alle waarschijnlijkheid de vaatmalformatie en de groei hiervan. Tegelijkertijd wordt aangenomen dat deze verhoogde activiteit van het mTOR bijdraagt aan de ontstane pijnklachten en stuwing in de vaatmalformatie alhoewel de precieze pathofysiologie hiervan nog niet bekend is. Wel is bekend op basis van case reports en een fase II trial die gedaan is in Cincinnati (USA) dat Sirolimus in staat is om het mTOR te remmen en hierdoor de pijnklachten van de patiënten significant gereduceerd worden of zelfs totaal verdwijnen. Ook wordt bij een deel van de patiënten een afname van de vaatmalformatie gezien tijdens de behandeling met Sirolimus. Onze eigen ervaring waarbij we 12 patiënten hebben behandeld met Sirolimus, die geen andere behandelopties hadden, zijn ook zeer positief (10 van de 12 patiënten pijnvrij). Reden om het middels een goed opgezette open label, fase III trial, het effect van Sirolimus op de pijnklachten van patiënten met een vaatmalformatie verder te bestuderen. Aangezien het hier om een zeldzame aandoening gaat is de verwachting dat er 75 patiënten vanuit Nederland geïnccludeerd kunnen worden. De studie is zo ontworpen dat alle patiënten voor de duur van zes maanden behandeld zullen gaan worden met Sirolimus. Tijdens de studie zullen pijnscores worden bijgehouden volgens een gestandaardiseerd systeem als ook de nodige veiligheidscontroles (laboratoriumonderzoek en lichamelijk onderzoek) gedaan worden. Zowel voor start van de studieperiode als na zes maanden zal er een evaluatie plaats vinden middels kwaliteit van leven vragenlijsten als ook middels een MRI van de vaatmalformtie.

Doel van het onderzoek

Het effect van Sirolimus evalueren op de pijn op de locatie van de vaatmalformatie in de patiënt en het effect van een eventuele afname van pijn op de kwaliteit van leven van de patiënt

Onderzoeksopzet

Aangezien het hier om een zeldzame aandoening gaat is de verwachting dat er 75 patiënten vanuit Nederland geïnccludeerd kunnen worden. De studie is zo ontworpen dat alle patiënten voor de duur van zes maanden behandeld zullen gaan worden met Sirolimus. Tijdens de studie zullen pijnscores worden bijgehouden volgens een gestandaardiseerd systeem als ook de nodige veiligheidscontroles (laboratoriumonderzoek en lichamelijk onderzoek) gedaan worden. Zowel voor start van de studieperiode als na zes maanden zal er een evaluatie plaats vinden middels kwaliteit van leven vragenlijsten als ook middels een MRI van de vaatmalformatie.

Na zes maanden zal een periode zijn waarin gekeken worden of de klachten weer terugkeren. Het is onbekend of en in welke patiënten de klachten weer terug zullen keren. Bij de patiënten waarbij pijnklachten terugkeren zal er een nieuwe behandelperiode van 12 maanden met Sirolimus starten (rechallenge). Hierna zal Sirolimus opnieuw worden gestaakt. Afhankelijk van de effectiviteit van het middel Sirolimus zal vervolgens een indiening tot registratie voor vergoeding worden ingediend bij Zorginstituut Nederland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie is een behandeling met Sirolimus

Inschatting van belasting en risico

Het middel Sirolimus is uitgebreid bekend bij de behandeling van patiënten met niertransplantaties. Hierdoor is het bijwerkingsprofiel van Sirolimus redelijk bekend alhoewel Sirolimus bij niertransplantatie patiënten altijd in combinatie met andere middelen wordt gegeven, zoals bijvoorbeeld ciclosporine en corticosteroïden. Aangezien deze middelen via een zelfde farmacologische pathway worden omgezet kan je verwachten dat dit van invloed is op het risico van bijwerkingen. Aangezien bij de patiënten met de vaatmalformaties het voornamelijk als single agent wordt toegediend (eventuele pijnmedicatie behoudens paracetamol wordt gestopt voor aanvang studie om het effect van Sirolimus adequaat te kunnen beoordelen op de pijn) waardoor de verwachting is dat het risico op bijwerkingen veel lager is. Bij de 12 patiënten die reeds behandeld zijn in ons centrum werd in 1/3 deel van de patiënten gezien dat er afteuze lesies ontstonden in de mond, 1 patiënt had passagere leverfunctiestoornissen, 1 patiënt had een passagere hypertriglyceremie en 1

patiënt had bij een hogere sirolimus spiegel een hypofosfatemie. Na verlagen van de Sirolimus is deze bijwerking niet meer opgetreden. Ons inziens allemaal bijwerkingen die horen bij een laag risico profiel.

Betreffende de belasting van de patiënt bestaat die er met name uit dat de patiënt bij deelname aan de studie in Nijmegen moet komen voor de controles 1x per maand, maar in de eerste maand vaker in kader het adequaat instellen op Sirolimus en het evalueren van het effect van Sirolimus op mineralen, glyucose, triglyceriden, nierfunctie en leverfunctie (bloedafname). Alhoewel dit een zware belasting is met name voor die patiënten die van verder weg komen, is er geen verhoogd risico hieraan verbonden. Verder zal de patiënt voor start van de studie als ook na zes maanden een MRI van de vaatmalformatie krijgen om het effect van Sirolimus te beoordelen op de grootte van de vaatmalformatie. Voor kinderen die deelnemen aan de studie zal een voorbereiding plaatsvinden door de pedagogisch medewerkers zodat de MRI zo min mogelijk belastend is. Tot slot worden er vragenlijsten ingevuld ten aanzien van kwaliteit van leven zowel voor kinderen en ouders als voor de volwassen deelnemers. Het betreft hier een tijdsbelasting waarbij gestandaardiseerde vragenlijsten worden gebruikt. Een deel van de patiënten is al bekend bij de medisch psycholoog en heeft deze vragenlijsten al eens ingevuld. Afhankelijk van hoelang dit geleden is, zullen deze vragenlijsten opnieuw worden ingevuld.

Concluderend: de inschatting is dat de belasting die deze studie met zich mee brengt acceptabel is met een minimaal risico (met name eventuele bijwerkingen van Sirolimus)

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6500HB
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6500HB
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Diagnose van aangeboren vaatmalformatie in de vorm van veneuze malformatie, lymfatische malformatie of gecombineerde vaatmalformatie.
- Leeftijd tussen de 1-70 jaar.
- Er is informed consent voor deelname aan de studie
- Patiënten zijn ofwel ongevoelig zijn voor de standaard zorg, zoals medische behandeling (laag gewicht heparines moleculair, pijnmedicatie etc.), chirurgische resectie en / of sclerotherapie / embolisatie of er geen mogelijkheid meer voor interventie waardoor er geen behandelopties zijn. Alleen patiënten die een normale klinische screening (geen aanwijzingen voor infectie, normaal bloedbeeld, normale lever- en nierfunctie, normale glucose metabolisme etc.) kunnen deelnemen aan de studie
- Patiënten opgenomen hebben geen hartfunctiestoornissen
- Patiënten hebben geen gastro-intestinale stoornis waardoor de absorptie verstoord (Sirolimus wordt geabsorbeerd gastro-intestinaal en een normale functie is nodig om adequate spiegels te kunnen bereiken)
- Er is geen andere onderliggende medische aandoening, zoals het syndroom van Down of andere syndromen
- Vrouwen die mogelijk zwanger zouden kunnen worden kunnen alleen deelnemen als ook anticonceptie wordt toegepast. Vrouwen die reeds zwanger zijn kunnen niet deelnemen in de periode van zwangerschap of als borstvoeding wordt gegeven
- Karnofsky > 50

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geen schriftelijke informed consent
- Bekende overgevoeligheid voor medicatie of metaboliëten uit soortgelijke klassen als Sirolimus.
- De patiënt heeft andere gelijktijdige ernstige en / of ongecontroleerde medische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker gecontra-indiceerd zijn voor deelname aan de klinische studie (bijvoorbeeld acute of chronische pancreatitis, levercirrose, actieve chronische hepatitis, ernstig verminderde longfunctie met een spirometrie $\leq 50\%$ van de normale voorspelde waarde en / of O₂ verzadiging $\leq 88\%$ in rust, etc.)
- Voorgeschiedenis van een primaire maligniteit ≤ 5 jaar
- Verminderde hartfunctie of een klinisch significante hartaandoening zoals bijvoorbeeld lekkende kleppen, atriumseptum defect dat hemodynamisch van belang is
- immuun gecompromitteerde patiënten, met inbegrip van patiënten die bekend zijn met seropositiviteit voor HIV
- Patiënt met een andere gelijktijdige ernstige en / of ongecontroleerde medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker, gecontra-indiceerd deelname aan de klinische studie (bijvoorbeeld short bowel syndrome)
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- Karnofsky score <50

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	18-09-2017
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sirolimus
Generieke naam:	Rapamycin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2019
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2016-002157-38-NL

NL57911.091.17