

De voorspellende waarde van medicatie eliminatie gen-polymorfismen op klaring en dosis aanpassingen van sunitinib (Sutent, SU11248) bij patiënten met kanker

Gepubliceerd: 21-10-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primair: Het observeren van de correlatie tussen ABCB1 polymorfismen in Exons 13, 22 en 27 en de klaring van sunitinib tijdens steady state. Secundair: - Om te onderzoeken of ABCB1 genotype correleert met "toxicity-adjusted dose" van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON32880

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLEAR SUN

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Kanker met sunitinib als behandeling

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacogenetica, Klaring van medicatie, Sunitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen:

Het observeren van de correlatie tussen ABCB1 polymorphismen in Exons 13, 22 en 27 en de klaring van sunitinib tijdens steady state.

Secundaire uitkomstmaten

Secondair onderzoekvariabelen:

- De correlatie tussen ABCB1 genotype en de aan de bijwerkingen aangepaste dosis van sunitinib
- De farmacokinetica waarden bij start en na 3-4 weken van behandeling met sunitinib
- De correlatie tussen ABCB1 genotype en de sterkte van de toxiciteit volgens de CTC criteria
- De correlatie tussen de klaring van sunitinib, en diens "toxicity adjusted dose" en het genotypische haplotype van andere genen, die voor de uitscheiding van medicijnen verantwoordelijk zijn, zo als organic anion transporter proteïne (OATP) en andere gal-weg efflux proteïne zo als MRP2 en BCRP
- De correlatie tussen uitscheidings phenotype test van medicijnen (sestamibi lever scan en de Midazolam klaring test) en de klaring van sunitinib

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sunitinib, een nieuwe tyrosine kinase remmer (TKI), wordt gebruikt als eerste lijns behandeling voor patiënten met nier-cel-carcinoom. De Klaring van Sunitinib wijst een variabiliteit van 40% op. Voor imatinib (een ander TKI) zijn bepaalde genen aangetoond verantwoordelijk voor de afbraak en uitscheiding van dit medicijn. Deze genen bepalen de activiteit van sommige cellulaire opname pompen zo als organic cation transporter 1 (OCT1), maar ook een uitscheiding pomp zo als het multi drug resistance 1 (MDR1) (P-glycoprotein, ABCB1) protein maar ook afbraak enzymen zo als CYP3A4. De activiteit van deze pompen en enzymen zijn voorspellers van farmacokinetica. ER bestaan bepaalde genotypen en fenotypen van deze pompen en enzymen. Het gebruik van de in deze studie gebruikten onderzoek testen, helpen de afbraak en uitscheidings functie van een individuele patiënt te bepalen. Niet alleen imatinib maar ook de meeste andere TKIs worden door de lever in de galwegen uitgescheiden. Sommige van deze onderzoeken zijn door H. Gurney aan het Westmead Ziekenhuis in Australie uitgevoerd. Verder is aangetoond dat hogere bloed-spiegels van imatinib gekoppeld zijn aan een respons op de behandeling. Belangrijk om te weten is dat er meer en meer bewijs opkomt voor het ontstaan van verworven farmacokinetische resistentie. Deze resistentie wordt door de behandeling zelf veroorzaakt middels inductie van toenemende medicijn uitscheiding met als gevolg verminderde bloot stelling van het medicijn. Bij andere TKI zijn bijwerkingen, zo als huiduitslag, aangetoond gekoppeld aan gunstige uitkomsten van de behandeling. Voor sunitinib is maar weinig bekend over de rol van genen die verantwoordelijk zijn voor de uiteindelijke bloot-stelling van het medicijn en ook niet over voorspellers van respons. Verder zijn er ook maar beperkte informatie over de mechanismen van resistentie tegen sunitinib. De behandeling met sunitinib wordt in een vaste dosis gegeven. Dosis veranderingen worden meestal alleen bij bijwerkingen toegepast met een vermindering van de dosis. Maar het lijkt steeds belangrijker te worden dat wij ons bewust worden van de mogelijke factoren die invloed nemen op de farmacokinetica van medicijnen en om onder- en over-doseringen van kanker bestrijdings middelen te voorkomen.

Doel van het onderzoek

Primair: Het observeren van de correlatie tussen ABCB1 polymorphismen in Exons 13, 22 en 27 en de klaring van sunitinib tijdens steady state.

Secondair:

- Om te onderzoeken of ABCB1 genotype correleert met "toxicity-adjusted dose" van sunitinib
- Om te onderzoeken van de pharmacokinetica tijdens steady state van sunitinib behandeling.

- Om te onderzoeken wat de correlatie is tussen ABCB1 genotype en de gradering van toxiciteit volgens de CTC criteria.
- Om te onderzoeken wat de relatie is tussen de klaring van sunitinib, en diens "toxicity adjusted dose" en het genotypische haplotype van andere genen, die voor de uitscheiding van medicijnen verantwoordelijk zijn, zo als organic anion transporter proteïne (OATP) en andere gal-weg efflux proteïne zo als MRP2 en BCRP
- De relatie tussen uitscheidings phenotype test van medicijnen (sestamibi lever scan en de Midazolam klaring test) en de klaring van sunitinib

Onderzoeksopzet

Patiënten met kanker die behandeld worden met sunitinib zullen meerdere onderzoeken ondergaan naar de uitscheiding van dit medicijn zo als farmacokinetica, fenotypische en genotypische testen van de klaring van medicijnen. Het gaat hier om een prospectief, investigator driven, multicentre, phase II onderzoek. De volgende hier beschreven onderzoeken zullen uitgevoerd worden:

- * Afname van farmacokinetica van sunitinib ter bepaling van de klaring op dag 1 en tijdens een willekeurig behandel kuur en op een andere dag binnen de 4de week van dezelfde kuur
- * Midazolam klaring test als CYP3A fenotype test (medicijn-metabolisatie test): Na het geven van een enkele micro-dosis van midazolam wordt een enkele bloed afname verricht voor de start van een sunitinib kuur en op een andere dag binnen de 4de week van dezelfde kuur
- * Sestamibi lever scan: uitscheidings pomp (ABCB1) fenotype test. Voor de start van een sunitinib kuur en op een andere dag binnen de 4de week van dezelfde kuur wordt een bolus intraveneuze injectie van sestamibi gegeven. De hoeveelheid radioactiviteit wordt in de lever regio gemeten met behulp van een gamma camera gedurende 90-minuten.
- * Een buisje vol bloed zal op een willekeurig geschikt moment afgenomen worden en na invriezen bewaard worden voor latere DNA analyse van polymorphismen zo als CYP 3A4, 3A5, ABCB1, ABCG2 en ander genen die betrokken zijn bij het afbreken en uitscheiden van medicijnen.
- * Collectie van klinische data

Inschatting van belasting en risico

De grootste belasting voor de patiënt komt voort uit de tijd, die de patiënt in het ziekenhuis moet door brengen voor de geplande bloed afnames en de lever scan. Wij hebben de tijdstippen van de onderzoeken zo gepland dat de totale tijd die de patiënt in het ziekenhuis moet zijn minimaal is. Alle onderzoeken kunnen binnen 24 uur op 2 verschillende dagen binnen 4 weken uitgevoerd worden. De patiënt kan over nacht naar huis gaan maar mag ook blijven slapen als het de

wens is van de patiënt.

Er bestaat maar een heel kleine kans op ernstige complicaties van de geplande studie testen.

Silberstein et al. rapporteerde (J Nucleare Med. Vol.37, No.1,Jan.1996) dat geen van alle patiënten in de Verenigde Staten tussen 1988 en 1994, die een injectie met Tc*sestamibi kregen, een ernstige reactie op Tc*sestamibi toonden. Er was alleen een patiënt met een tijdelijk huiduitslag.

Uitgebreide kennis van de beschikbaarheid van sunitinib binnen het lichaam zal ook verder inzicht geven over de beschikbaarheid van andere te volgen TKIs.

Door het begrijpen van de mechanismen van afbraak en uitscheiding van medicijnen zullen wij in staat zijn de dosering van medicijnen te optimaliseren met als gevolg het voorkomen van over- en onder-dosering. Dit zal tot een toegenomen efficiëntie van medicijnen lijden met een verbonden afname van kosten die gemoeid gaan bij de behandeling van door medicijnen veroorzaakte complicaties. Voor de overzicht: Door het gebruik van medicatie ontstonden in de VS in 1994 2.2 miljoen ziekenhuis opnames en meer dan 100,000 doden. Medicatie bijwerkingen zijn in de VS de 4de tot 6de meest voorkomende doodsoorzaak. In het Verenigd Koninkrijk zijn een op de vijf ziekenhuis opnames veroorzaakt door medicatie bijwerkingen.

Over het algemeen wordt bij patiënten met kanker, routine bloedonderzoek en roentgen onderzoek verricht.

Ook is er binnen de CLEAR SUN studie geen direct te verwachten voordeel voor de patiënt, zo zit er ook geen te verwachten zware belasting aan vast.

Het voordeel van deze studie is om kennis te verkrijgen over de afbraak en het uitscheiden van sunitinib. Met deze kennis zal het mogelijk zijn om simpele testen te ontwikkelen die de individuele aangepaste dosering kan voorspellen.

Het voordeel van de leden van deze patiënten groep, waarbij de deelnemers van dit onderzoek behoren, is de uitzicht op een voorkomen van onder- en over dosering gebaseerd op verder prospectief vergelijkend onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Postbus 22700
1100DE Amsterdam
Nederland

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Postbus 22700
1100DE Amsterdam
Nederland

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)

- leeftijd > 18 jaar
- Patiënten met de diagnose kanker die met sunitinib behandeld worden
- WHO status van 0,1 of 2 op tijdstip van rekrutering van de patiënt
- elke stabiele dosis van therapie van sunitinib (Definitie: geen dosis verandering binnen 3 weken voor de afname van farmacokinetica)
- Adequaat lever en nier functie gedefinieerd als serum bilirubine concentratie van minder dan 2 X bovenste limiet van de norm, AST en ALT minder dan 2.5 x bovenste limiet van de norm. serum creatinine concentratie minder dan 2 x bovenste limiet van de norm
- geen bekende lever ziekte en geen andere ernstige of ongecontroleerde tegelijkertijd aanwezige medische aandoening binnen de eerst 3 maanden van de behandeling met sunitinib
- patiënten die aan andere studies hebben meegedaan blijven in aanmerking komen voor deze studie
- Getekend informed consent
- Patiënten mogen geen klasse 3 of 4 hartproblemen hebben, volgens de criteria van de New York Heart Association, maar ook geen andere ernstige of ongecontroleerde tegelijkertijd optretende aandoening.
- patiënt mag niet zwanger zijn en geen verpleegkundige taak hebben, verder moet de patiënt een effectief contraceptie middel gebruiken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die niet in staat zijn om de patiënten informatie te tekenen
- Patiënten die niet in staat zijn om bloed af te staan
- Patiënten die met een midazolam allergie bekend zijn zullen niet geïnccludeerd worden
- Patiënten mogen niet zwanger zijn en ook geen verpleegkundige en moeten een effectief contraceptie middel gebruiken
- Patiënten die een beenmerg transplantatie hadden voor start van de sunitinib behandeling
- Patiënten mogen geen routine systemische corticosteroid behandeling gebruiken
- Patiënten mogen geen therapeutische dosering van marcoumar of marcoumar derivaten als anti-stolling gebruiken tijdens de studie testen, ook niet de 2 weken voorafgaand

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: 01-10-2008

Aantal proefpersonen: 10

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Sutent

Generieke naam: Sunitinb

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-11-2008

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	EUCTR2008-005438-57-NL
CCMO	NL24812.018.08