

Massabalans van docetaxel na toediening van orale docetaxel in combinatie met ritonavir.

Gepubliceerd: 25-10-2011 Laatst bijgewerkt: 30-04-2024

Het primaire doel is om kwantitatief de farmacokinetiek (absorptie, distributie, metabolisme en excretie) te bepalen van docetaxel (als ModraDoc003 10 mg tabletten) na toediening van een enkele orale dosis van docetaxel in combinatie met ritonavir.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35601

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N11ODR

Aandoening

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

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: Docetaxel, Massabalans, Oraal, Ritonavir

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is om kwantitatief de farmacokinetiek (absorptie, distributie, metabolisme en excretie) te bepalen van docetaxel (als ModraDoc003 10 mg tabletten) na toediening van een enkele orale dosis van docetaxel in combinatie met ritonavir.

Secundaire uitkomstmaten

- Het vaststellen van de aan-/afwezigheid van kwantitatief relevante metabolieten van docetaxel
- Het ophelderen van structuren van potentiële nieuwe metabolieten van docetaxel
- Het vaststellen van de anti-tumor activiteit van orale docetaxel icm ritonavir
- Het verder in kaart brengen van de veiligheid en tolereerbaarheid van orale docetaxel icm ritonavir

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Orale toediening van geneesmiddelen heeft vele voordelen voor de patient ten opzichte van intraveneuze toediening. De orale biobeschikbaarheid van docetaxel IV-oplossing is alleen laag en variabel. Deze wordt onder andere gelimiteerd door de metaboliserende cytochrome P450 (CYP) enzymen, welke in overvloed aanwezig zijn in het maagdarmkanaal. Inhibitie van de CYP3A4 enzymen door middel van ritonavir (een anti-viraal geneesmiddel) heeft in verschillende studies bewezen de biobeschikbaarheid van docetaxel te verbeteren.

De apotheek van het Slotervaart Ziekenhuis en het NKI heeft verschillende orale formuleringen ontwikkeld voor docetaxel, onder andere ModraDoc001 en ModraDoc003. ModraDoc001 (10 mg capsules) is al in meer dan 90 patiënten onderzocht in een fase I studie.

Het metabolisme van docetaxel, na orale toediening in combinatie met ritonavir, is nog niet onderzocht. Ook de eliminatie-route is nog niet bepaald. Deze massabalansstudie kan zeer belangrijke informatie verschaffen over de absorptie, het metabolisme en de uitscheiding van het middel.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om kwantitatief de farmacokinetiek (absorptie, distributie, metabolisme en excretie) te bepalen van docetaxel (als ModraDoc003 10 mg tabletten) na toediening van een enkele orale dosis van docetaxel in combinatie met ritonavir.

Onderzoeksopzet

Patiënten in deze studie krijgen een enkele orale dosis van 60 mg docetaxel (als ModraDoc003 10 mg tabletten) en 200 mg ritonavir. Dit wordt gevolgd door het verzamelen van farmacokinetiek monsters en excreta (urine en faeces). Dit is het massabalansdeel van de studie. De monsters van de eerste patient worden gebruikt als een 'bewijs van het principe'. Het doel is om > 80% van de toegediende dosis terug te vinden in de excreta. De tweede patient start pas in de studie na analyse van de monsters van de eerste patient en na evaluatie van de resultaten. Gebaseerd op de opbrengst van docetaxel-gerelateerde producten in de excreta van de eerste patient, zal een beslissing gemaakt worden om ofwel het verzamelen van de monsters op dezelfde manier voort te zetten, ofwel de verzamelperiode te verkorten/verlengen, ofwel de bioanalytische assays uit te breiden met metabolieten.

Het hieropvolgende deel van de studie, de zogenoemde verlengingsfase of extension phase, start op dag 15, en hierin gaan de patienten door met wekelijkse inname van docetaxel (60 mg) en ritonavir (200 mg), totdat progressieve ziekte is aangetoond of totdat bijwerkingen een aanpassing van de dosis of stop van de therapie vereisen.

Inschatting van belasting en risico

- Patienten die deelnemen zullen opgenomen worden in het ziekenhuis gedurende 3 tot 8 dagen, waarbij alle excreta opgevangen wordt. Patienten die excreta buiten de kliniek verzamelen (in overleg met de hoofdonderzoeker is dit mogelijk na tenminste 72 h opname), zullen dagelijks terug moeten komen naar het ziekenhuis tot aan dag 8, voor bloedafname en om gespaarde urine en faeces af te leveren. Hierna, wordt de verzameling voortgezet buiten de kliniek tot aan dag 15 of minder, afhankelijk van de opbrengst die gevonden is bij de

eerste patient.

- Bloed zal worden afgenomen voor farmacokinetisch onderzoek, haematologie en serum onderzoek.
- Na de eerste cyclus zal de patient elke week naar het ziekenhuis moeten voor een bezoek. Na de eerste tumor-evaluatie wordt dit veranderd naar eens per 2 weken.
- Patienten lopen het risico op bijwerkingen gerelateerd aan docetaxel

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
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. Histologisch of cytologisch bewijs van kanker
2. Patienten voor wie geen standaard therapie met bewezen relevantie bestaat
3. Patienten, die baat kunnen hebben bij een behandeling met docetaxel (voorbeelden zijn borst-, maag-, slokdarm-, blaas-, eierstok-, long, hoofde en nek- en prostaatkanker en carcinoma's met onbekende primaire lokatie.
4. 18 jaar of ouder
5. In staat en bereid om een geschreven informed consent te geven
6. In staat en bereid om bloedmonsters te geven voor farmacokinetiek
7. In staat en bereid om het studieprotocol na te leven gedurende de studie
8. Levensverwachting van minimaal 3 maanden voor adequate follow up van toxiciteit evaluatie en antitumor activiteit
9. Minimaal acceptabele labwaarden voor veiligheid
 - a. ANC van groter of gelijk aan 1.5×10^9 /L
 - b. Platelet count van groter of gelijk aan 100×10^9 /L
 - c. Leverfunctie: serum bilirubin kleiner of gelijk aan 1.5 x ULN, ALAT en ASAT kleiner of gelijk aan 2.5 x ULN
 - d. Renale functie: serum creatinine kleiner of gelijk aan 1.5 x ULN of creatinine klaring van groter of gelijk aan 50 ml/min (met Cockcroft-Gault formule).
10. WHO performance status van 0, 1 of 2
11. Geen radio- of chemotherapie in de laatste 4 weken voor aanvang van de studie, behalve als dit een single dose radiotherapie voor pijnverlichting betreft.
12. In staat en bereid om orale medicatie te slikken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten, bekend met alcolisme, drugsverslaving en/of psychotische stoornissen, die niet in staat zijn voor adequate follow up.
2. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
3. Onbetrouwbare anticonceptie. Zowel mannen als vrouwen in deze trial moeten eens zijn met het gebruik van betrouwbare anti-conceptieve methoden gedurende de studie. (onder adequate anti-conceptie vallen: condoom, sterilisatie, andere versperrende anti-conceptie methodes bij voorkeur in combinatie met condooms).
4. Gebruik van MDR en CYP3A modulerende geneesmiddelen als Ca²⁺-blokkers (verapamil, dihydropyridines), cyclosporine, quinidine, quinine, tamoxifen, megestrol en grapefruitsap, gebruik van HIV medicatie; andere protease inhibitors, (non) nucleoside analoga, St. Janskruid of macrolide antibiotica als erythromycine en clarithromycine.
5. Ongecontroleerde infectieziektes of HIV-1 of HIV-2 type patienten
6. Niet opgeloste (>grade 1) toxiciteiten van vorige chemotherapien
7. Darm obstructies of motiliteitsproblemen die de resorptie van de geneesmiddelen kunnen beïnvloeden.

8. Chronisch gebruik van H2-receptor antagonists of proton pomp remmers
9. Neurologische aandoeningen waardoor de patient een groter risico heeft op perifere en centrale neurotoxiciteit
10. Bestaande neuropathie groter dan CTC grade 1
11. Symptomatische cerebrale of leptomeningeale metastases
12. Bewijs van elke andere aandoening, neurologische of metabolische dysfunctie of andere vinding, dat een verdenking geeft van een conditie, wat gecontra-indiceerd is bij het gebruik van de te onderzoeken geneesmiddelen of wat de patient een verhoogd risico geeft voor complicaties
13. Handelingsonbekwaamheid

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-10-2011

Aantal proefpersonen: 6

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: -

Generieke naam: Docetaxel

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Norvir

Generieke naam: Ritonavir

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-10-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2011-004263-77-NL
CCMO	NL38034.031.11