

ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN HET BIJSTELLEN VAN DE DOSERING PAZOPANIB OP BASIS VAN DE GEMETEN PAZOPANIB BLOOTSTELLING

Gepubliceerd: 29-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Evalueren of therapeutische drug monitoring resulteert in minder interpatient variatie in pazopanib blootstelling

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaan- en urogenitale neoplasmata, geslacht niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37356

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TIP-studie

Aandoening

- Voortplantingsorgaan- en urogenitale neoplasmata, geslacht niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

niercelkanker gevorderde solide tumor waarvoor geen therapie meer beschikbaar

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie (glaxosmithkline)

1 - ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN HET BIJSTELLEN VAN DE DOSERING PAZOPANIB OP BASIS ...

24-05-2025

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gevorderde solide tumor, NONMEM, Pazopanib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Kan door introductie van Therapeutic Drug Monitoring de interpatient variabiliteit met 50% worden teruggedrongen.

Secundaire uitkomstmaten

- Onderzocht wordt wat de correlatie tussen pazopanib dalspiegels en blootstelling is. Bij een correlatie van minimaal 80% kunnen de blootstellingsmetingen vervangen worden voor dalspiegelmonitoring
- Onderzocht wordt of de beoogde blootstelling daadwerkelijk door introductie van TDM behaald wordt
- Onderzocht wordt wat de relatie is tussen pazopanib blootstelling en systolische en diastolische bloeddruk
- Onderzocht wordt of dosisindividualisatie resulteert in minder bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recent zijn negen tyrosinekinaseremmers (TKIs) en twee m-TOR remmers geregistreerd voor de behandeling van verschillende vormen van kanker. Deze "targetted" antikanker geneesmiddelen worden over het algemeen als minder toxisch beschouwd dan de conventionele chemotherapie omdat ze specifiek ontregelde processen in de tumorcellen remmen. Echter moet de dosering ook bij deze *targetted* antikanker geneesmiddelen in 20-50% van de patiënten worden onderbroken OF moet de dosering verlaagd worden ten gevolge van bijwerkingen op de therapie. Bovendien wordt in recente literatuur een relatie gelegd tussen die mate van blootstelling aan het geneesmiddel en de effectiviteit evenals de toxiciteit.

TKIs en m-TOR remmers laten een grote variatie zien in geneesmiddelblootstelling tussen de patiënten die behandeld worden met een gelijke dosis ofterwijl de geneesmiddelen vertonen een grote interpatient variabiliteit. Hierom zal de standaard dosis die wordt toegepast resulteren in erg uiteenlopende blootstellingen met mogelijk tot gevolg onder- / overbehandeling. Dosisindividualisatie gebaseerd op aanpassingen t.a.v. de gemeten geneesmiddelconcentraties zal hierom theoretisch leiden tot minder toxiciteit en meer effectiviteit. Voordat dosisindividualisatie kan worden toegepast moet aangetoond worden dat dosisindividualisatie inderdaad resulteert in minder interpatient variatie in de geneesmiddelblootstelling. Slagen we er immers niet in om meer voorspelbare blootstelling met minimale interpatient variatie te bereiken dan zal dosisindividualisatie nooit resulteren in de vooraf vastgestelde beoogde blootstelling.

Doel van het onderzoek

Evalueren of therapeutic drug monitoring resulteert minder interpatient variatie in pazopanib blootstelling

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, multicenter, open label, cross-over, 2 sequentie fase I farmacologie studie

Patienten starten allen met 1 dd 800 mg pazopanib (1 uur voor of 2 uur na het eten)

Op dag 14 worden bloedmonsters verzameld op 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 en 24 uur na de pazopanib inname in beide behandelarmen.

Op dag 14 wordt tevens dmv een vingerprik op drie tijdstippen (0,3 en 8 uur) 40 ul bloed verzameld.

In 1 behandelarm wordt de therapie met pazopanib gecontinueerd met 800 mg 1 dd ongeacht de blootstelling

In de andere behandelarm wordt de dosis pazopanib aangepast a.h.v. de afwijking tussen de vastgestelde blootstelling en beoogde blootstelling volgens een dosis algoritme.

Op dag 28 worden opnieuw bloedmonsters verzameld op 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 en 24 uur na de pazopanib inname in beide behandelarmen.

Nu wordt de initieel ongewijzigde dosis pazopanib in de eerste behandelarm aangepast a.h.v. de afwijking tussen de vastgestelde blootstelling en de beoogde blootstelling volgens een dosis algoritme.

De behandelarm met de aangepaste dosis pazopanib wordt teruggezet naar 800 mg 1 dd pazopanib.

op dag 42 worden voor de laatste keer bloedmonsters verzameld op 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10 en 24 uur na de pazopanib inname in beide behandelarmen.

Na deze laatste dag van de studie worden alle patienten teruggezet op 1 dd 800 mg pazopanib.

De tumorrespons op pazopanib wordt geevalueerd.
Indien de patienten respons laten zien op de pazopanib therapie zullen zij de therapie voort mogen zetten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Aangepaste dosis pazopanib gedurende maximaal 2 weken

Inschatting van belasting en risico

Patienten worden voor dit onderzoek behandeld met pazopanib.
Ze kunnen bijwerkingen ontwikkelen passend bij de pazopanib therapie.
Echter pazopanib is voor deze patienten de therapie van keuze dan wel een laatste behandelingsmogelijkheid waarvoor ze zelf kiezen.

Patienten worden voor deze studie drie dagen opgenomen.
In totaal worden 27 bloedmonsters van 5 mL (totaal 135 mL) afgenomen via een infuusnaadje geplaatst in de onderarm.
Er wordt 3 maal bloed verzameld (40 microliter) dmv een vingerprik
Onze inschatting is dat patienten van deze bloedcollectie weinig hinder ondervinden.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

- leeftijd $\geq$ 18 jaar
- ECOG gezondheidstoestand status 0-2
- Geen radio-, chemo- of tumorspecifieke gerichte farmacotherapie in de 4 weken voor inclusie in de TIP-studie
- Adequate orgaanfunctie
- patiënten in de vruchtbare fase moeten adequate contraceptie (dubbele barriere) gebruiken
- patiënten die borstvoeding geven moeten borstvoeding staken tijdens en tot 2 weken na beëindiging therapie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- behandeld in een andere studie waarbij therapie wordt toegepast
- geen klinische symptomen van CNS metastasen of leptomeningeaal carcinomatosis, behalve patiënten met behandelde CNS metastasen die momenteel asymptomatisch zijn en niet behandeld worden met anti-epileptische therapie of corticosteroiden in afgelopen 6 maanden
- geen klinische symptomen van GI abnormaliteiten die het risico op GI bloedingen verhoogd.
- aanwezigheid van ongecontroleerde infecties
- gecorrigeerd QT interval > 480 msec berekend met de Bazett's formule
- een van de volgende cardiovasculaire aandoeningen in afgelopen 6 maanden:
 - * stenting en angioplasty
 - * MI
 - * onstabiele AP
 - * Bypass chirurgie
 - * symptomatische perifere vasculaire aandoeningen
- Klasse III en IV hartfalen (volgens NYHA classificatie)
- Slecht onder controle zijnde hypertensie (SBP > 140 mmHg en DBP > 90 mmHg)
- Historie van TIA, DVT in afgelopen 6 maanden

- Grote chirurgische ingrepen in afgelopen 28 dagen / of aanwezigheid van een slecht genezende wond, fractuur, ontsteking
- Aanwijzingen van aanwezigheid van een actieve bloeding
- Endobronchiale leasies of infiltraties in grootste longbloedvaten
- Hemoptysis van meer van 2.5 mL in afgelopen 8 weken
- Verhoogd risico op bloedingen
- Enige serieuze en/of onstabiele bestaande medische, psychiatrische of beide condities die de veiligheid van de patient, informed consent of studie compliantie in de weg staan.
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die PK van pazopanib beïnvloeden
- Gelijktijdige behandeling met een van de volgende anti-kanker therapieën:
 - * radiotherapie, chirurgie of tumorembolisatie in 14 dagen voorafgaande aan inclusie
 - * chemotherapie, immunotherapie, biologische therapie, studiegeneesmiddelen of hormonale therapie in 14 dagen of 5 halfwaarde tijden van het geneesmiddel (optie die het langste is) voor pazopanib therapie
- indien er nog toxiciteitsverschijnselen aanwezig zijn van eerder toegediende anti-kanker therapie > graad 1 en / of bijwerkingen die toenemen in ernst, behalve alopecia.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-02-2012
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Votrient
Generieke naam:	pazopanib

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-12-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2011-006007-35-NL
CCMO	NL39091.058.11