

Effecten van tijdstip van inname van sunitinib op de farmacokinetiek en farmacodynamiek

Gepubliceerd: 08-03-2012 Laatste bijgewerkt: 13-01-2025

To investigate whether the pharmacokinetics of sunitinib are influenced by circadian rhythm.3.2 Secondary objective- to investigate whether daily variation in CYP3A4 activity exists in humans, based on midazolam and 4beta-hydroxycholesterol PK.- to...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39190

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effecten van tijdstip van inname van sunitinib op de medicijnspiegels.

Aandoening

- Overige aandoening
- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

GIST, niercelkanker, p-NET

Aandoening

GIST, p-NET

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronofarmacologie, farmacodynamiek, farmacokinetiek, sunitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Pharmacokinetische uitkomsten: AUC en klaring

Secundaire uitkomstmaten

Toxiciteit (hypertensie, vermoeidheid, diarree, huidtoxiciteit, mucositis, misselijkheid, anorexia, elke graad 3-4 toxiciteit).

Verskil in CYP3A4 activiteit tussen ochtend en avond.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het metabolisme van sunitinib is afhankelijk van meerdere cytochrome P450 enzymen, waaronder CYP3A4. In cellen en muismodellen is aangetoond dat er een circadiaan ritme bestaat in CYP3A4 activiteit. Hierdoor is het mogelijk zo dat de farmacokinetiek van sunitinib afhankelijk is van variaties in de tijd. In een recent uitgevoerd experiment in proefdieren is aangetoond dat er een 12 uren ritme bestaat in de blootstelling aan sunitinib. De piek aan blootstelling viel rond het middaguur, en enemaal in de nacht. Indien dit bij mensen ook zo is, kan het zijn dat patiënten een meer effectieve behandeling krijgen wanneer zij sunitinib op een bepaald tijdstip van de dag innemen.

Deze studie is relevant, aangezien sunitinib een veelgebruikte tyrosine kinase inhibitor is, zonder dat er een duidelijk advies bestaat over de inname van het middel. Hogere levels van sunitinib en de actieve metaboliet resulteren in betere antikanker effectiviteit. In een eerdere studie werd geen verschil in toxiciteit gezien wanneer sunitinib 's avonds werd ingenomen. Door deze bevinding weten we dat het veilig is om sunitinib 's avonds in te nemen met een mogelijk beter antikanker effect. We zullen in een cross-over studie de

farmacokinetiek van sunitinib en de actieve metaboliet (N-desethyl sunitinib) bij ochtendinname vergelijken met avondinname. Verder zullen we het optreden van bijwerkingen gedurende beide kuren meten.

Om het circadiane ritme van CYP3A4 bij de mens te onderzoeken, zullen we een keer 's ochtends en een keer 's avonds een lage dosering midazolam toedienen. De farmacokinetiek van midazolam en 1OH-midazolam worden gemeten. Verder zal, als endogene marker voor de activiteit van CYP3A4 4-beta-hydroxycholesterol worden bepaald 's ochtends en 's avonds.

Doel van het onderzoek

To investigate whether the pharmacokinetics of sunitinib are influenced by circadian rhythm.

3.2 Secondary objective

- to investigate whether daily variation in CYP3A4 activity exists in humans, based on midazolam and 4beta-hydroxycholesterol PK.
- to investigate if evening dosing of sunitinib affects the side effects of this drug.
- to investigate the influence of single-nucleotide polymorphisms in PK genes on the exposure to sunitinib (based on the MEC02.1002 protocol).

Het primaire onderzoeksdoel van dit onderzoek is het bepalen of de farmacokinetiek van sunitinib wordt beïnvloed door een circadiaan ritme, en er dus een verschil is in de farmacokinetiek bij ochtend-, middag-, of avondinname van sunitinib.

Verder zullen we onderzoeken of er bij de mens een dagelijkse variatie is in CYP3A4 activiteit dmv een midazolam klaringstest en dmv het meten van de kinetiek van de endogene marker 4-beta-hydroxycholesterol. Ook zal bij patiënten onderzoek gedaan worden naar de invloed van SNPs in genen welke betrokken zijn in de farmacokinetiek op de blootstelling aan sunitinib.

Onderzoeksopzet

Dit is een single center cross-over studie met het doel het onderzoeken van een circadiaan ritme in de farmacokintiek van sunitinib. De studie wordt uitgevoerd binnen het Erasmus Medisch Centrum, Daniel den Hoed Kliniek. Wij gaan er vanuit dat de inclusie binnen 2 jaar wordt voltooid. In totaal zullen 18 evalueerbare patiënten worden behandeld met sunitinib volgens een, voor hun betreffende ziekte, standaarddosering van 50 mg (4 weken on, 2 weken off schema) of een dagelijks schema van 37.5 mg.

Patiënten zijn evalueerbaar indien er bloedafnames voor farmacokinetiek zijn afgenomen in 3 kuren (1 kuur bij ochtendinname, 1 kuur bij middaginname en 1 kuur bij avondinname).

Na registratie zullen patiënten worden gerandomiseerd in arm A (50%) of arm B

(50%). Patienten in arm A starten met een kuur waarin ze sunitinib in de ochtend innemen (08.00 uur +/- 1 uur), en de tweede kuur in de avond (18.00 uur +/- 1 uur). Arm B zal de eerste kuur starten met avond inname (18.00 uur +/- 1 uur) en de tweede kuur met ochtendinname (08.00 uur +/- 1 uur). Na het wisselen van ochtend naar avond inname van sunitinib of vice versa moeten patienten minimaal gedurende 2 weken sunitinib op dat tijdstip gebruiken voor de kinetiek wordt afgenomen. In de derde kuur zullen patienten de sunitinib 's middags om 13.00 uur innemen.

Na 2 kuren is de studie afgelopen en zijn patienten vrij om te kiezen op welk tijdstip van de dag ze de sunitinib innemen.

Voor een uitgebreid overzicht van het studieplan, zie protocol paragraaf 5.2.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Avondinname en middaginname sunitinib ipv ochtendinname sunitinib

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de patienten die deelnemen aan deze studie is laag.

Voor deze studie vragen wij patienten 3 keer gedurende 24 uur te worden opgenomen voor afname van PK samples. Dit gebeurt uit een venflon, waardoor patienten niet voor de verschillende samples afzonderlijk geprikt hoeven te worden.

Bij een van de opnames vinden de PK samples overdag plaats. Bij de tweede en derde opname vinden de samples in de avond en eenmalig in de nachtelijke uren plaats. (voor meer informatie over de PK sample tijden, zie protocol tabel 3)

De risico's die verbonden zijn aan deelname aan deze studie zijn laag. Bij het verwijderen van een venflon kan een hematoom ontstaan.

Door inname van sunitinib in de avond is bij een eerdere studie gebleken dat geen extra toxiciteit optreedt vergeleken met inname in de ochtend.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Groene Hilledijk 301

Rotterdam 3075EA

NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Groene Hilledijk 301
Rotterdam 3075EA
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 boven 18 jaar
Histologisch bewezen gevorderd heldercellig niercelcarcinoom, GIST of p-NET
WHO 1 of lager bij studie inclusie
Stabiele dosis sunitinib bij start studie
Adequate hematologische functie
Adequate nier- en leverfunctie
Getekend informed consent
Adequate anticonceptie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven
Ernstige ziekte of onstabiele medische conditie, symptomatische CNS metastasen, of psychiatrische aandoeningen welke het begrip en geven van informed consent kunnen beïnvloeden
Grote operaties binnen 2 weken voorafgaand aan studie

Gebruik van CYP3A4 inhibitoren/inductoren
Patienten waarbij het onmogelijk is bloedafnames te verrichten
Patienten met een bekende allergie voor sunitinib en/of midazolam
Patienten die geen getekend informed consent kunnen of willen geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 10-07-2012

Aantal proefpersonen: 18

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Sutent

Generieke naam: Sunitinib

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	03-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 20106

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2012-000425-45-NL
CCMO	NL39931.078.12
OMON	NL-OMON20106