

Een eenarmige farmacokinetische/farmacodynamische studie van sunitinib en pazopanib in patienten met gemetastaseerd niercelcarcinoom

Gepubliceerd: 02-07-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het ontwikkelen van een farmacokinetisch/farmacodynamisch (PK/PD) model voor sunitinib en pazopanib bij patienten met gemetastaseerd niercelcarcinoom, om hiermee het mogelijke gebruik van biomarkers te testen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON40825

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EuroTARGET substudie/(EuT-PK/PD)

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

uitgezaaide nierkanker + gemetastaseerd niercelcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: European Commission under the Seventh Framework Programme (FP7)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacodynamiek, farmacokinetiek, pazopanib, sunitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor de ontwikkeling van het farmacokinetisch/farmacodynamisch model wordt binnen de tijdsduur van de studie voor elke patient maximaal 12 bloedmonsters afgenomen binnen 3 sunitinib cycli of binenn 18 weken pazopanib behandeling.

Deze worden gebruikt om de plasmaspiegel te bepalen van sunitinib, de actieve metaboliet van sunitinib (SU12662), pazopanib en ook van VEGFR2 en VEGFR3.

Verder worden op regelmatige tijdstippen bloeddruk metingen uitgevoerd.

Demografische en patientspecifieke gegevens worden ingevoerd in elektronische Case Report Forms (CRFs) als onderdeel van het volledige EuroTARGET project. Na het opstellen van het PK/PD model worden de bloedmonsters gebruikt om DNA uit te extraheren en vervolgens genotypes per patient te bepalen en deze genotypes worden meegenomen als covariaten in het PK/PD model.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nierkanker is een van de meest voorkomende vormen van kanker in Europa met 88.400 nieuwe gevallen en 39.400 sterfgevallen in 2008. Bijna 90% van de gevallen zijn niercelcarcinomen (RCC). Terwijl de mortaliteit constant afneemt in verband met betere diagnoses en behandeling, is de prognose voor patiënten met niercelcarcinoom nog steeds slecht. Behandeling van niercelcarcinoom met de eerdere antikankermiddelen is niet succesvol omdat de pathologie van dergelijke kankercellen een hoge expressie van P-glycoproteïne heeft met multi-drug-resistentie. Vóór de invoering van angiogeneseremmers, was de enige beschikbare systemische therapie voor gemetastaseerd niercelcarcinoom (mRCC) een cytokine therapie met een hoge dosis interleukine-2 of interferon-alfa in combinatie met chirurgische verwijdering van metastasen, indien mogelijk. Toen meer bekend werd over de fundamentele mechanismen van het ontstaan van niercelcarcinoom**, werd een grote stap voorwaarts gemaakt richting 'doelgerichte therapie'. Tumoren hebben een autonome bloedtoevoer nodig om te blijven groeien. Daarom geven tumoren verscheidene groeifactoren af die ervoor zorgen dat de vorming van nieuwe bloedvaten wordt gestimuleerd. De genen die bij deze processen betrokken zijn variëren binnen de verschillende histologische subtypen van RCC. Het meest voorkomende subtype is clear cell carcinoom en beslaat 75% van alle RCC typen. Bij clear cell RCC wordt de verhoogde angiogenese veroorzaakt door een inactivatie van het Von Hippel-Lindau (VHL) gen. Inactivatie van het VHL-gen zorgt voor een accumulatie van hypoxie-induceerbare factor (HIF) wat leidt tot overexpressie van angiogene factoren zoals vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en bloedplaatjes-afgeleide groeifactor (PDGF). Deze eiwitten binden aan receptoren op het oppervlak van endotheelcellen waar ze de angiogenese stimuleren. Dit inzicht leidde tot de ontwikkeling van geneesmiddelen die specifiek aangrijpen op het angiogenese proces. In 2005 werd het eerste anti-angiogene middel op de markt geïntroduceerd: bevacizumab (Avastin®), een monoklonaal anti lichaam tegen VEGF. De combinatie van interferon-alfa en bevacizumab toonde een significante verbetering in termen van progressie-vrije overleving (PFS) ten opzichte van de eerder gebruikte mono therapie met interferon alleen. Sinds de introductie van de meervoudige-tyrosine-kinase remmers (TKIs) sunitinib (Sutent®) en sorafenib (Nexavar®) in 2006, is er nu een potente orale antiangiogene therapie beschikbaar voor mRCC patiënten. De keuze voor een van beide middelen, hangt af van de Motzer criteria om een inschattig te kunnen maken van de overleving van patiënten met gevorderd RCC. Sunitinib is geïndiceerd als eerstelijns behandeling voor laag of gemiddeld risico mRCC-patiënten (volgens de Motzer criteria), maar sorafenib wordt alleen gebruikt als tweede lijns middel voor patiënten die al een cytokine-behandeling ontvingen. Pazopanib (Votrient®) is een relatief nieuwe tyrosine kinase remmer (TKI) die sinds 2011 op de markt is. Onderzoek toont aan dat pazopanib een gunstiger bijwerkingenprofiel zou hebben dan sunitinib. Echter, pazopanib zou meer leverschade kunnen veroorzaken dan sunitinib. Een duidelijke voorkeur kan dus nog niet worden uitgesproken en beide middelen (sunitinib of pazopanib) kunnen worden toegepast als eerstelijnsbehandeling bij mRCC.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het ontwikkelen van een farmacokinetisch/farmacodynamisch (PK/PD) model voor sunitinib en pazopanib bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom, om hiermee het mogelijke gebruik van biomarkers te testen als voorspellers voor de behandeluitkomst voor individuele patiënten. Deze biomarkers kunnen zijn: bloeddruk, sVEGFR2 en sVEGFR3.

Daarnaast zal onderzocht worden in hoeverre patientenspecifieke gegevens, zogenaamde covariaten, zoals bijvoorbeeld leeftijd, gewicht, ziektestatus, verschillende genotypen, orgaanfunctie of therapietrouw invloed zou kunnen hebben op de farmacokinetiek en farmacodynamiek parameters en daarmee ook op de therapie uitkomst.

Onderzoeksopzet

eenarmige, fase IV studie bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom en een geplande eerstelijns therapie met ofwel sunitinib (Sutent®) ofwel pazopanib (Votrient®). Dit onderzoek wordt uitgevoerd als substudie van EuroTARGET als niet-interventionele EuroTARGET studie.

Inschatting van belasting en risico

-

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Theodro-Stern-Kai 7
Frankfurt D-60590
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Theodro-Stern-Kai 7
Frankfurt D-60590
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)

- mannelijke of vrouwelijke patienten van 18 jaar of ouder
- gediagnosticeerd met gemetastaseerd niercelcarcinoom waarvoor hij/zij nog geen behandeling heeft gekregen voor de metastases
- eerstelijns behandeling met ofwel sunitinib ofwel pazopanib

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- niet in staat tot het lezen en/of begrijpen van het patientinformatieformulier en het informed consent formulier
- bestaande contra-indicatie voor sunitinib of pazopanib

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 01-07-2014
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Sutent
Generieke naam: sunitinib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Votrient
Generieke naam: pazopanib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-07-2014
Soort: Eerste indiening
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	EUCTR2012-001415-23-NL
CCMO	NL48521.058.14