

Effect van de matige CYP3A4-remmer erytromycine op de farmacokinetiek van palbociclib

Gepubliceerd: 05-11-2018 Laatst bijgewerkt: 13-01-2025

Het doel van dit onderzoek is om het effect van de matige CYP3A4-remmer erytromycine op de farmacokinetiek van palbociclib te evalueren, op basis van C_{min}, C_{max} en AUC_{0-24h} te vergelijken. Daarnaast zullen de incidentie en ernst van de toxiciteiten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45801

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M18CYP - Palbociclib + moderate CYP3A4 inhibitor

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: NKI-AVL

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CYP3A4, Drug-drug interactie, Farmacokinetiek, Palbociclib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het effect van de matige CYP3A4-remmer erytromycine op de farmacokinetiek van palbociclib te evalueren, op basis van C_{min}, C_{max} en AUC_{0-24h}

Secundaire uitkomstmaten

Vergelijken van de incidentie en ernst van bijwerkingen, volgens CTC-AE v5.0

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Palbociclib wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die CYP3A4 remmen kan daarom leiden tot een hogere blootstelling aan palbociclib. Omdat de palbociclib blootstelling is gerelateerd aan de toxiciteit, kan dit leiden tot meer bijwerkingen.

In eerder onderzoek is het effect van sterke CYP3A4-remmers op de farmacokinetiek van palbociclib onderzocht. Hieruit bleek dat gelijktijdige toediening van palbociclib met itraconazol (een sterke CYP3A4-remmer) leidde tot een toename van 87% in C_{max} en 34% in AUC. Daarom wordt geadviseerd gelijktijdig gebruik van palbociclib met sterke CYP3A4-remmers te vermijden, of indien dit niet mogelijk is, de dosis palbociclib te reduceren tot 60%.

Het effect van matige CYP3A4-remmers is echter niet in patiënten onderzocht. Uit simulaties met een farmacokinetisch model blijkt dat de C_{max} naar verwachting 40% en de AUC naar verwachting 23% toeneemt. Dit zou een klinisch relevante toename in palbociclib kunnen zijn, daarom zijn wij van mening dat dit in patiënten onderzocht moet worden. Indien nodig zullen doseeradviezen worden gegeven voor gelijktijdig gebruik van palbociclib met matige CYP3A4-remmers.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om het effect van de matige CYP3A4-remmer erytromycine op de farmacokinetiek van palbociclib te evalueren, op basis van C_{min}, C_{max} en AUC_{0-24h} te vergelijken. Daarnaast zullen de incidentie en ernst

van de toxiciteiten worden vergeleken.

Onderzoeksopzet

Het betreft een gerandomiseerde farmacokinetische cross-over studie van palbociclib met en zonder erytromycine (gedurende 7 dagen)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende een week zullen patiënten erytromycine gebruiken.

Inschatting van belasting en risico

Palbociclib zal gegeven worden aan patiënten waarvoor dit standaard behandeling is. Belangrijk is dat patiënten de toegestane dosis palbociclib zullen krijgen, het enige dat veranderd is dat zij gedurende 7 dagen ook erytromycine hierbij zullen innemen.

In theorie zou gelijktijd gebruik met erytromycine kunnen leiden tot extra toxiciteit, omdat we verwachten dat de C_{min} en AUC zullen stijgen. Het mogelijke risico op extra toxiciteit wordt geminimaliseerd door de korte duur van de interventie, namelijk 7 dagen.

Bloedafnames voor farmacokinetiek en laboratoriumcontroles (max. 100 ml).
Twee extra ziekenhuisopnames met overnachting en één extra polibezoek (voor screening).

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX

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)

- histologisch of cytologisch bewijs van maligniteit waarvoor palbociclib de standaard behandeling is
- leeftijd > 18 jaar
- WHO performance status van 0, 1 of 2
- adequate orgaanfunctie ter beoordeling van behandelend arts
- bereid tot het ondergaan van bloedafnames voor PK analyse

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- gelijktijd gebruikt van medicatie die de farmacokinetiek van palbociclib kan beïnvloeden binnen 14 dagen of 5 halfwaardetijden van het geneesmiddel (welke korter is) voor start van de studie, bestaande uit (maar niet alleen) CYP3A4-remmers/inductoren
- vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- patiënten met alcoholisme, drugsverslaving en/of psychiatrische/psychologische aandoeningen die naar het oordeel van de onderzoeker de studie compliantie belemmeren
- palbociclib gerelateerde bijwerkingen die een dosisreductie noodzakelijk maken naar oordeel van de behandelend arts
- QT tijd gecorrigeerd voor hartfrequentie > 450 ms of > 480 ms voor patiënten met een bundeltakblok

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-04-2019
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Erythrocine-ES
Generieke naam:	Erythromycine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ibrance
Generieke naam:	Palbociclib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2020
Soort:	Amendement
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

ID: 20410

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2018-004032-29-NL
CCMO	NL67583.031.18
Ander register	nummer volgt nog
OMON	NL-OMON20410