

Bepaling van de absolute biologische beschikbaarheid van orale imatinib door gebruik te maken van een stabiele isotoop gelabelde intraveneuze imatinib microdosis

Gepubliceerd: 19-11-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het bepalen van de absolute biologische beschikbaarheid van imatinib (Glivec) tijdens steady state na gelijktijdige toediening van een eenmalige injectie met 100 microgram imatinib-d8.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46280

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bepaling van de absolute biologische beschikbaarheid van orale imatinib

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: AVL

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biologische beschikbaarheid, imatinib, isotoop, microdosis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de absolute biologische beschikbaarheid van imatinib (Glivec) tijdens steady state na gelijktijdige toediening van een eenmalige injectie met 100 microgram imatinib-d8.

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Absolute biologische beschikbaarheid (ABA) is de bepaling van de snelheid en de mate waarin een actief bestanddeel van een geneesmiddel wordt geabsorbeerd, de systemische circulatie bereikt en beschikbaar komt bij de target site. De bepaling van de ABA is een belangrijk onderdeel in de geneesmiddelontwikkeling. ABA data verkregen in mensen wordt steeds meer gevraagd door de EMA en FDA voor nieuwe chemische entiteiten.

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) worden over het algemeen gekarakteriseerd door een slechte orale, en dus variabele, biologische beschikbaarheid. Dit resulteert in significante variatie in plasmawaarden en blootstelling. Voor vele TKIs is de ABA onbekend of niet toegankelijk in het publieke domein door verschillende redenen. Als de data al beschikbaar zijn, wordt veelal een lage ABA gerapporteerd met een wisselende blootstelling. Imatinib is hier een uitzondering op, met een nagenoeg complete biologische beschikbaarheid in mensen na orale toediening.

De biologische beschikbaarheid van Glivec is in het verleden onderzocht in 12

gezonden vrijwilligers, waarbij gebruik gemaakt werd van een traditionele 'three-periode randomized crossover' design. Patienten kregen hier 100 mg imatinib als een 60-minuten i.v. infuus, 400 mg imatinib als capsule, of 400 mg imatinib als tablet in verschillende sequenties. De ABA van orale imatinib (zowel in oplossing als capsulevorm) was >97%.

ABA wordt idealiter onderzocht gebruik makend van een microtracer. Dit kan gedaan worden door een therapeutische dosis van het geneesmiddel te geven via een non-IV route, waarna de microtracer (radioactief gelabeld of stabiele isotoop gelabeld) toegediend wordt via de IV route (1/100e van de therapeutische dosis of minder dan 100 microgram, toegediend op de verwachte T_{max}). Deze methode heeft meerdere voordelen boven de traditionele crossover study.

Ten eerste zijn er geen aanvullende IV toxicologiestudies noodzakelijk, aangezien gebruik gemaakt wordt van een microdosis. Ten tweede is het maken van een formulering relatief eenvoudig, aangezien de oplosbaarheid van een kleine hoeveelheid middel vaak mogelijk is in zout- of glucoseoplossing, zonder extra toevoegingen. Ten derde wordt de IV microtracer toegediend tijdens de piekconcentratie van de non-IV route bij steady state condities, het lichaam gedraagt zich dan al in de therapeutische doseerrange, wat de kans op niet equivalente kinetiek doet verkleinen. Ten vierde wordt in een microtracer studie met een enkele doseerperiode de studieduur verkort en wordt de variabiliteit in resultaten verkleind.

Second, formulation development work is also limited. Even very insoluble compounds can be easily formulated with physiological concentrations of saline, glucose, or co-solvent at such a low dose. Third, the IV microtracer is administered at the peak concentration of the non-IV route at steady state, at which time the body is already behaving in the therapeutic dosing range, therefore, the possibility of non-equivalent kinetics that might otherwise occur between separate dosing occasions is virtually limited. And fourth, a microtracer study with a single dosing period shortens the study duration and eliminates interoccasion variability present in the crossover study design.

Met de recente vooruitgang in de LC-MS/MS technologie is het nu mogelijk om accuraat geneesmiddelconcentraties in plasma te bepalen na toediening van een stabiele isotoop gelabelde microdosis. Om deze reden is het niet langer noodzakelijk om een radioactief gelabelde microtracer te gebruiken. Dit kan geld en tijd besparen, aangezien AMS (de analysetechniek voor radioactieve middelen), arbeids- en tijdsintensief is en veel duurder is dan LC-MS/MS

Doel van deze proof of concept study is om de ABA van imatinib te bepalen na toediening van een stabiele isotoop microtracer. Imatinib is gekozen als modelcompound aangezien er al resultaten beschikbaar zijn waarbij gebruikt gemaakt werd van de oude onderzoeksmethode. De in dit onderzoek verkregen resultaten kunnen vergeleken worden met de eerdere studie. Als de resultaten

vergelijkbaar zijn, kan deze studie als bewijs dienen dat microtracer ABA studies uitvoerbaar zijn in ons instituut, waardoor het in de toekomst mogelijk wordt de lasten voor de patient te beperken en tijd en geld te besparen in studies waar de ABA van nieuwe geneesmiddelen wordt onderzocht.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de absolute biologische beschikbaarheid van imatinib (Glivec) tijdens steady state na gelijktijdige toediening van een eenmalige injectie met 100 microgram imatinib-d8.

Onderzoeksopzet

Monocenter, open-label, enkele dosis, absolute biologische beschikbaarheidsstudie waar de biologische beschikbaarheid van imatinib (glivec) wordt onderzocht tijdens steady state condities door gelijktijdige toediening van een IV microdosis van imatinib-d8 (gelabeld met stabiele isotoop). Patienten worden opgenomen in het ziekenhuis gedurende 24 uur. Na inname van oraal imatinib (rond 08:30u 's ochtends) worden op gezette tijden bloedafnamen gedaan voor bioanalyse gedurende een periode van 24 uur. Tijdens de eerste dag zullen de patienten eenmalig een intraveneuze dosis van 100 microgram imatinib-d8 toegediend krijgen rond 11:00u 's ochtends. Aanvullend zal er 48u na toediening van de microdosis een aanvullend sample worden afgenomen, hiervoor komt de patiënt eenmalig terug naar het ziekenhuis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmalige injectie met 100 microgram imatinib-d8

Inschatting van belasting en risico

Er zijn geen risico's verbonden aan het onderzoek. Wel zijn er lasten aan de studie verbonden, te weten: toediening van een eenmalige injectie, het plaatsen van een bloedafnamecatheter inclusief meerdere bloedafnamen, en extra ziekenhuisbezoeken.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121

Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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. Lokaal gevorderde of gemetastaseerde kanker;
2. Reeds behandeld met 400 mg imatinib 1x daags in de ochtend voor ten minste 7 dagen
3. Leeftijd ≥ 18 years;
4. In staat tot en welwillend om de proefpersoneninformatie te ondertekenen
- 5 . WHO performance status of 0, 1 or 2;
6. In staat tot en welwillend om bloedafnames te ondergaan voor PK analyse

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met onderzoeksgeneesmiddel 30 dagen of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de startdag van de studie
2. Gelijktijdige behandeling met CYP3A4/Pgp/BCRP inhibitors of inducers
3. Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen

4. Patienten die lijden aan een aandoening die de absorptie van imatinib kan beïnvloeden (bv IBD)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 26-03-2019

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-11-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

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	EUCTR2018-003997-28-NL
CCMO	NL67660.031.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	05-09-2019
Totaal aantal deelnemers:	7