

Vaststellen van de klinische relevantie van de interactie tussen enzalutamide en het opiaat morfine en de DOAC edoxaban om rationaal farmacologische zorg te verbeteren bij patiënten met prostaat kanker

Gepubliceerd: 15-09-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517646-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van deze studie is om het effect van enzalutamide op de farmacokinetiek van morfine en edoxaban te evalueren. Deze...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53933

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MIND THE GAP

Aandoening

- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Astellas Pharma, Astellas pharma europe bv

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: edoxaban, enzalutamide, interactie, morfine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat:

- Om de verandering in edoxaban en M4-blootstelling (AUC₀₋₂₄ uur) te bepalen met en zonder enzalutamide
- Om de verandering in blootstelling aan morfine en morfine-6-glucuronide (AUC₀₋₁₂ uur) te bepalen met en zonder enzalutamide

Secundaire uitkomstmaten

- Om de veiligheid van de combinatie van enzalutamide met edoxaban en/of morfine te evalueren, m.b.v. de CTC-AE v 5.0-criteria.
- Om het effect van edoxaban en/of morfine op de blootstelling aan enzalutamide te evalueren

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Wereldwijd is prostaatkanker de meest gediagnosticeerde kanker bij mannen, met 1,4 miljoen patiënten in 2016 van wie er 381000 stierven. Het merendeel van de sterfgevallen door prostaatkanker is het gevolg van gemetastaseerde ziekte, geïdentificeerd bij diagnose of na terugval na lokale therapieën. In het afgelopen decennium zijn meerdere oncolytische geneesmiddelen goedgekeurd voor de behandeling van verschillende stadia van prostaatkanker. Enzalutamide is een van de oncolytische geneesmiddelen die werkzaamheid en veiligheid vertoonden

bij de meeste stadia van prostaatkanker. Ongeveer 17% van de patie*nten die met enzalutamide worden behandeld, heeft pijnbestrijding nodig en 18% gebruikt cardiovasculaire geneesmiddelen. Bijna alle opioi*den worden gemetaboliseerd door een van de CYP-enzymen die door enzalutamide worden gei*nduceerd, waardoor optimale pijnbestrijding moeilijk is. Voor pijnbestrijding wordt bij het gebruik van enzalutamide morfine geadviseerd, aangezien morfine voornamelijk wordt geglucuronideerd door UGT2B7 en in mindere mate door UGT1A1. Enzalutamide is in vitro een inductor van UGT1A1 en kan UGT2B7 remmen, wat de morfineconcentraties zou kunnen veranderen, hoewel de klinische relevantie van deze interactie niet bekend is. Bij patie*nten met kanker worden directe orale anticoagulantia (DOAC's) vaak gebruikt, aangezien vitamine-K-antagonisten minder effectief waren dan DOAC's bij het voorkomen van trombo-embolische voorvallen. DOAC's worden echter allemaal gemetaboliseerd via CYP3A4 of P-gp. Vanwege het interactiepotentieel met DOAC's worden patie*nten die met enzalutamide worden behandeld, overgezet op laagmoleculaire heparine (LMWH's) die subcutaan wordt toegediend, wat als veilig maar minder patie*ntvriendelijk wordt beschouwd. Voor patie*nten hebben comfortabele DOAC's de voorkeur boven het gebruik van LMWH's. Aangezien rivaroxaban en apixaban beide belangrijke substraten zijn voor CYP3A4, is combinatie met enzalutamide verboden. Dabigatran is een DOAC die alleen wordt gemetaboliseerd door P-gp en edoxaban is een minder belangrijk substraat voor CYP3A4. Daarom kunnen beide veilig worden gecombineerd met enzalutamide. Bij patie*nten met een actieve maligniteit heeft edoxaban echter de voorkeur volgens de nationale richtlijnen. Hoewel er theoretisch een interactie kan optreden, is dit niet geobjectiveerd tussen edoxaban en enzalutamide. Voor het comfort van de patie*nt heeft deze combinatie de voorkeur boven het gebruik van LMWH's. Edoxaban is een substraat voor de effluxtransporter P-glycoprotei*ne (p-gp) en wordt gemetaboliseerd via carboxylesterase-1 (CES-1) en CYP3A4/5. Metabolisme door CES-1 leidt tot de vorming van de belangrijkste metaboliet M4, terwijl CYP3A4/5 de vorming van M6 geneeskrachtig maakt. Beide zijn actieve metabolieten met een even krachtige antistollingsactiviteit in vergelijking met het oorspronkelijke geneesmiddel. Vanwege de lage abundantie van de metabolieten (<10% voor M4 en <5% voor M6), dragen ze niet significant bij aan de antistollingsactiviteit van het oorspronkelijke geneesmiddel. Daarom wordt interactie via CYP3A4/5 voor edoxaban niet klinisch relevant geacht. Enzalutamide is een krachtige inductor van CYP3A4 en is in vitro een remmer van P-gp. P-gp kan echter ook worden gei*nduceerd door enzalutamide via PXR. Onlangs hebben Poondru et al. toonde aan dat enzalutamide een milde remmer van P-gp16 is. Het is echter niet bekend of enzalutamide een significant effect heeft op de blootstelling aan edoxaban.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517646-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van deze studie is om het effect van enzalutamide op de farmacokinetiek van morfine en edoxaban te evalueren. Deze informatie is

dringend nodig om de behandeling van patiënten met prostaatkanker met enzalutamide te optimaliseren en om de op feiten gebaseerde beslissing te vergemakkelijken tussen verschillende oncolytische geneesmiddelen die worden gebruikt bij patiënten met prostaatkanker

Onderzoeksopzet

multicenter, prospectief, parallel farmacologisch onderzoek bij 16 patiënten die worden behandeld met edoxaban en die een behandeling met enzalutamide krijgen (arm 1) of die geen behandeling met enzalutamide krijgen (controle arm 2)

multicenter, prospectief, parallel farmacologisch onderzoek bij 24 patiënten die worden behandeld met enzalutamide en een eenmalige gift morfine krijgen (arm 3) of die geen behandeling met enzalutamide en een eenmalige gift morfine krijgen (controle arm 4)

Inschatting van belasting en risico

Voor de edoxaban groep: patiënten die aan deze studie deelnemen, zullen eenmalig farmacokinetische bloedafnames ondergaan na 4 weken behandeling met enzalutamide (arm 1), of na 5 dagen behandeling met edoxaban (arm 2). In beide groepen zal er bij het eenmalige bezoek 9 x 3 ml EDTA-bloed worden afgenomen. Er wordt in de enzalutamide groep eenmalig één extra buis van 3 ml afgenomen.

Voor de morfine groep: patiënten die aan deze studie deelnemen, zullen farmacokinetische bloedafnames ondergaan na 4 weken behandeling met enzalutamide (arm 3) of na een eenmalige gift morfine (arm 4). In beide groepen zal er bij het eenmalige bezoek 8 x 3 ml EDTA-bloed worden afgenomen, met nog 1 x 3 ml EDTA-bloed voor de enzalutamide patiënten.

Patiënten hebben geen baat bij deelname aan dit onderzoek. De resultaten van deze studie kunnen in de toekomst bijdragen aan de optimalisatie van de behandeling van geneesmiddelinteracties met enzalutamide bij prostaatkankerpatiënten.

Patiënten die deelnemen aan het onderzoek zullen enzalutamide krijgen volgens het label. De interactie tussen enzalutamide en morfine of edoxaban is niet onderzocht en combinatie van behandelingen is niet verboden volgens de fabrikant. In een artikel van Shatzel et al. er wordt gesuggereerd dat het combineren van enzalutamide met edoxaban veilig kan worden gedaan zonder dosisverlagingen.

Voor morfine wordt er een eenmalige lage dosering gegeven en daarom wordt deze ook als veilig beschouwd. Het risico voor deelname aan dit onderzoek wordt daarom als verwaarloosbaar beschouwd. Het afnemen van bloed via een eenmaal geplaatste verblijfcanule zal slechts een minimaal risico voor patiënten met zich meebrengen, noch zal het afnemen van bloed de standaardbehandeling verstoren.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

- Patie*nten met prostaatkanker - Patie*nten die binnen het label zullen beginnen met de behandeling met enzalutamide of reeds worden behandeld met enzalutamide EN Patie*nten die bereid zijn en in staat is om een eenmalige gift morfine te ontvangen (10 mg met normale afgifte) (morfine arm 3) of die worden behandeld met edoxaban (30 mg of 60 mg eenmaal daags, volgens het etiket) (edoxaban arm 1) OF - Patie*nten die worden behandeld met edoxaban (30 mg of 60 mg eenmaal daags, volgens het etiket) (edoxaban arm 2) of Patie*nten die bereid

zijn en in staat is om een eenmalige gift morfine te ontvangen (5 mg met normale afgifte) (morfine arm 4) - Leeftijd minimaal 18 jaar - Patie*nt die voorafgaand aan de screening schriftelijke gei*nformeerde toestemming kan en wil geven - Patie*nten bij wie het mogelijk is om bloedmonsters af te nemen - Levensverwachting van > 3 maanden - Stabiele nierfunctie en nierklaring > 50 ml/min

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënt die gelijktijdig wordt behandeld met geneesmiddelen die het metabolisme van enzalutamide, edoxaban en/of morfine kunnen verstoren

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2023
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Lixiana
Generieke naam:	Edoxaban
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Morfine
Generieke naam:	Morfine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xtandi
Generieke naam:	Enzalutamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	01-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
CTIS	CTIS2024-517646-34-00
EudraCT	EUCTR2022-001410-20-NL
CCMO	NL81154.091.22