

Studie naar de effecten van een OCT2/MATE 1 substraat (metformine) en inhibitor (cimetidine) op de blootstelling van trifluridine/tipiracil (Lonsurf®) bij patiënten met gemetastaseerd carcinoom.

Gepubliceerd: 05-08-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het bepalen van de invloed op blootstelling van lonsurf van metformine en cimetidine en de invloed van lonsurf op de blootstelling van metformine.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54985

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Sumo-studie

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd coloretaal- en maagcarcinoom, maag- en kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Servier, Servier farma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cimetidine, drug-interaction, Lonsurf, metformine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. de mogelijke drug-drug interactie bepalen tussen lonsurf en metformine

d.m.v. het bepalen van de lonsurf plasma area under the curve (AUC) in patiënten met gemetastaseerd carcinoom met een indicatie voor Lonsurf.

2. de mogelijke drug-drug interactie bepalen tussen lonsurf en cimetidine

d.m.v. het bepalen van de lonsurf plasma area under the curve (AUC) in patiënten met gemetastaseerd carcinoom met een indicatie voor Lonsurf.

Secundaire uitkomstmaten

1. bepalen van de invloed van lonsurf op de concentratie (dalspiegel) van metformine

2. Invloed van gelijktijdige toedienen van lonsurf i.c.m. metformine of cimetidine op andere farmacokinetische parameters naast de AUC (klaring, maximale concentratie (C_{max}) en tijd tot C_{max} (t_{max})).

3. de incidentie en ernst van de bijwerkingen van lonsurf bepalen in aan- en afwezigheid van metformine en cimetidine.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colorectaal carcinoom is het derde meest voorkomende kankertype in mannen en vrouwen wereldwijd en zelfs de tweede in termen van mortaliteit, vooral in landen met een hoge socio-economische ontwikkeling. TAS-102 (Lonsurf®; trifluridine/tipiracil) is een nieuwe anti-kankertherapie en is geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Recentelijk heeft Lonsurf ook een registratie gekregen voor behandeling van gemetastaseerd maagcarcinoom. Lonsurf bestaat uit een thymidine-gebaseerd nucleoside analogon (trifluridine) en de thymidine fosforylase inhibitor (tipiracil hydrochloride).

Tipiracil is een substraat en inhibitor van de organisch anion transporter type 2 (OCT2) en de multi-antimicrobial extrusion protein type 1 (MATE1) en deze transporters spelen daardoor een grote rol in de eliminatie van tipiracil in urine. Gelijktijdig gebruik van een substraat en/of inhibitor van OCT2 en MATE1 kan zorgen voor een veranderde blootstelling aan tipiracil en trifluridine en daardoor kan ook de therapie worden beïnvloed.

Omdat OCT2/MATE1 substraten (zoals metformine) en inhibitors (zoals cimetidine) vaak voorgeschreven aan patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom (Metformine in ongeveer 13% van de patiënten) dienen de effecten op de blootstelling aan Lonsurf en de effecten van Lonsurf op OCT2/MATE1 substraten te worden onderzocht in een klinische studie, om de klinische relevantie vast te stellen.

Hierom is het belangrijkste doel van deze studie om de farmacokinetiek (PK) van lonsurf te bepalen, wanneer Lonsurf gelijktijdig met metformine en cimetidine wordt gegeven. Daarnaast zal worden gekeken naar het verschil in metformine concentratie, om de invloed van Lonsurf op de metformine te bepalen.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de invloed op blootstelling van lonsurf van metformine en cimetidine en de invloed van lonsurf op de blootstelling van metformine.

Onderzoeksopzet

Dit is een exploratieve, 3-periode, single-center, farmacokinetische cross-over studie in patiënten, die Lonsurf gebruiken voor de behandeling van gemetastaseerd carcinoom. Deze studie zal worden verricht in het Erasmus MC kanker instituut te Rotterdam, Nederland. Verwacht wordt dat deze studie in een periode van ongeveer 2 jaar na goedkeuring door de METC zal worden afgerond. Een totaal van 18 evalueerbare patiënten dient te worden geïnccludeerd om de primaire vraagstelling te kunnen beantwoorden.

Alle patiënten zullen Lonsurf monotherapie (fase A), Lonsurf gelijktijdig met metformine (fase B) of lonsurf gelijktijdig met cimetidine (fase C) krijgen.

Patiënten gebruiken metformine in een dosering van 2 keer per dag 500 mg gedurende 5 dagen gelijktijdig met lonsurf gevolgd door 2 dagen met metformine monotherapie. Daarnaast zullen ze cimetidine krijgen in een dosering van 2 keer per dag 400 mg gedurende 5 dagen gelijktijdig met Lonsurf. Op de 5e en 12e dag van de eerste lonsurf cyclus en de 5e dag van de 2e lonsurf cyclus zullen patiënten worden opgenomen voor bloedafnames waarin lonsurf concentraties bepaald worden. Daarnaast zal een extra dalspiegel van metformine worden afgenomen tijdens een controle op de polikliniek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Lonsurf wordt gegeven als standaardbehandeling conform de geldende richtlijn. Lonsurf wordt gegeven in een dosis van 20-35 mg/m² 2 keer per dag om 10 uur 's ochtends en 's avonds gedurende dag 1-5 en dag 8-12 van elke 28-dagen durende behandelcyclus. Metformine wordt gegeven in een tweemaal daagse dosering van 500mg gelijktijdig met lonsurf gedurende dag 8-12 en als monotherapie op dag 13 en 14 van de eerste lonsurf behandelcyclus. Cimetidine wordt gegeven in een dosering van tweemaal daags 400mg gelijktijdig met lonsurf gedurende dag 1-5 van de tweede lonsurf behandelcyclus.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden driemaal opgenomen in het ziekenhuis gedurende 12 uur voor in totaal 12 extra bloedafnames t.b.v. farmacokinetiek. Patiënten profiteren niet direct zelf van de studie. De voornaamste risico's van deze studies zijn de 'normale' bijwerkingen van lonsurf en hier zullen patiënten dan ook strikt voor worden geobserveerd.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd ≥ 18 jaar
2. Patiënten met een diagnose van gemetastaseerd carcinoom met een geregistreerde indicatie voor behandeling middels Lonsurf
3. WHO performance status ≤ 1
4. Getekende Informed Consent
5. Geen medicatie of supplementen welke klinische relevante interacties kunnen geven met Lonsurf, Metformine of cimetidine tijdens de studie. (o.a. sterke OCT2 of MATE1 inhibitors)
6. bereid om af te zien van het gebruik van grapefruit, voedingssupplementen, zure dranken als cola en kruidenthee tijdens de studie periode
7. Adequate baseline karakteristieken (compleet bloedbeeld, serum biochemie met natrium, kalium, kreatinine, GFR, ASAT, ALAT, Gamma GT, LDH, bilirubine, albumine, glucose)
8. BMI 18-30kg/m²

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. zwangere patiënten of borstvoeding gevende patiënten
2. patiënten met bekende verminderde absorptie van medicatie (bv. bij gastrectomie)
3. bekende serieuze ziekte of medisch onstabiele condities die kunnen interfereren met de studie behandeling (bijvoorbeeld HIV, hepatitis, Varicella zoster of herpes zoster, orgaan transplantatie, nierfalen (GFR <30), serieuze lever ziekte (ernstige levercirrose), hart- en longziekten)
4. patiënten met diabetes mellitus type 2, die metformine gebruiken als

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	09-10-2019
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lonsurf
Generieke naam:	trifluridine/tipiracil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-00276-41-NL
CCMO	NL70704.056.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 11-05-2023

Datum resultaten gemeld: 27-12-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

27-12-2023