

Het voedsel-effect van een gestandaardiseerd Nederlands ontbijt voor de farmacokinetiek van oraal alectinib (Alecensa®) gemeten met behulp van een stabiele isotoop van alectinib.

Gepubliceerd: 07-03-2023 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Het bepalen van het voedsel-effect van een gestandaardiseerd Nederlands ontbijt op de farmacokinetiek van oraal alectinib (Alecensa), met name de C_{max}, AUC, en relatieve biologische beschikbaarheid, op steady-state met behulp van een stabiel gelabeld...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56401

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het voedsel-effect op de farmacokinetiek van alectinib.

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

kanker, solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: NKI-AVL

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: alectinib, farmacokinetiek, microtracer, voedsel-effect

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van het voedsel-effect van een gestandaardiseerd ontbijt op alectinib-d6 farmacokinetiek. De farmacokinetische parameters zal geanalyseerd worden met een Wilcoxon signed-ranked test.

Secundaire uitkomstmaten

Nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alectinib is een hoog selectief remmer van het anaplastische lymfoma kinase (ALK). Het is een effectieve behandeling in ALK-positieve niet-klein cellig longkanker (NSCLC) mede door de goede penetratie naar de hersenen. Alectinib speelt een rol in de eerste lijn behandeling van van ALK-positieve NSCLC. De geregistreerde dosering is 600 mg twee keer per dag in Westerse landen. Patiënten worden geadviseerd om hun alectinib dosis in te nemen met voedsel.

Het advies om alectinib met voedsel in te nemen is gebaseerd op een cross-over, voedsel-effect studie in 18 gezonde vrijwilligers. Deze vrijwilligers kregen eenmalige een dosering van 600 mg alectinib toegediend op een nuchtere maag en na consumeren van een hoog calorisch, hoog vet ontbijt (900 kcal, 56% vet). De maximum concentratie (C_{max}) en de blootstelling nam toe met een factor 2.7 en 2.92, respectievelijk, ten opzichte van inname op een nuchtere maag.

Het hierboven beschreven ontbijt voldoet aan de richtlijnen voor voedsel-effect

studies van het Europees Medicijn Agentschap (EMA) en de Amerikaanse voedsel en geneesmiddel administratie (FDA). Echter, een hoog calorisch, hoog vet ontbijt is geen adequate representatie van een ontbijt de gemiddelde patiënt consumeert. Andere studies rapporteren een matig effect van het voedsel-effect op de farmacokinetiek van alectinib. Ze rapporteren een verlenging van de tijd tot maximum concentratie (Tmax) en een toename van Cmax en de blootstelling van ongeveer 20%. Echter, een recente retrospectieve studie rapporteerde een inter-patient variabiliteit van 57.2% en een intra-patient variabiliteit van 27.0% in alectinib farmacokinetiek. Daarom is een toename van 20% in Cmax en blootstelling klinisch irrelevant.

De fysisch-chemische eigenschappen van alectinib laten een lage oplosbaarheid zien en een matige permeabiliteit. Deze eigenschappen verklaren een matige absolute biologische beschikbaarheid van 36.9%. Een hoog vet gehalte in voedsel zou de blootstelling van alectinib kunnen verhogen door een verhoogde oplosbaarheid in de darmen. Dit zou het verschil in voedsel-effect tussen het hoog calorisch, hoog vet ontbijt en de andere studies verklaren. Toevoegend, alectinib wordt hoofdzakelijk omgezet door cytochrome P450 (CYP) 3A\$ omgezet tot de belangrijkste metaboliet M4. M4 vertoont een gelijkwaardige activiteit als alectinib en daardoor wordt er verwacht dat M4 bijdraagt aan de effectiviteit van alectinib. Het eerdere beschreven hoog calorisch, hoog vet ontbijt verhoogde de Cmax en blootstelling van M4 met een facto 3.77 en 3.28, respectievelijk.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van het voedsel-effect van een gestandaardiseerd Nederlands ontbijt op de farmacokinetiek van oraal alectinib (Alecensa), met name de Cmax, AUC, en relatieve biologische beschikbaar, op steady-state met behulp van een stabiel gelabeld isotoop van alectinib (alectinib-d6).

Onderzoeksopzet

Het is een prospectieve, single-center, open-label, voedsel-effect microtracer studie in oncologie patiënten die een orale dosis van alectinib-d6 (microtracer) zullen krijgen. Na het verkrijgen van het informed consent, zal bloed samples verzameld worden na inname van alectinib-d6 om de farmacokinetiek te bepalen. De voedsel interventie bestaat uit een gestandaardiseerd ontbijt (320-393 kcal, 7.5-9.8 g). Inname op een lege maag is gedefinieerd als inname van alectinib-d6 na minimale vast periode van 10 uur overnacht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen twee keer eenmalig een 100 microgram dosis van alectinib-d6 (microtracer). De eerste dosis wordt ingenomen met een gestandaardiseerd ontbijt en de tweede dosis wordt na een washout periode en een nuchtere maag ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemende patiënten zullen twee keer 8 uur doorbrengen in het ziekenhuis. Bloed zal verzameld worden voor farmacokinetisch onderzoek op 8 verschillende tijdstippen. Omdat alectinib-d6 wordt toegediend als een eenmalige lage dosis worden er geen additionele risico verwacht.

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. Wordt behandeld met alectinib voor een oncologische aandoening
2. De gebruikte dosering alectinib is 600 mg 2 twee keer per dag zoals de standaard behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Elke behandeling met het onderzoeksmedicijn binnen 30 dagen of vijf halfwaardetijden voor toediening van het onderzoeksmedicijn.
2. Elke behandeling met remmers van CYP3A4 of inducers van CYP3A4 binnen 2 weken van de studie of 5 halfwaardetijden voor de start van de studie.
3. Patiënten met bekende aandoeningen of disfuncties die het oplossen en/of absorberen van alectinib kunnen beïnvloeden (zoals inflammatoire darmziekten, gastric bypass).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-02-2024
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2023
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	EUCTR2021-006957-69-NL
CCMO	NL80254.041.23
Ander register	Not yet applicable