

Haalbaarheidsonderzoek naar het doseren van sunitinib op geleide van de geneesmiddel concentraties in patiënten met solide tumoren

Gepubliceerd: 02-09-2010 Laatste bijgewerkt: 10-08-2024

Primair: • Bepalen van de veiligheid en haalbaarheid van dosering van sunitinib op geleide van PK Secundair: • Bepalen van de objectieve respons rate (volgens RECIST 1.1) • Bepalen van de tijd tot tumor progressie en progressie vrije overleving. • ...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34224

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Sunitinib dosering op geleide van PK (M10PKS)

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

kanker, maligniteiten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Pfizer, Pfizer inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: "droge bloed spot"-methode, farmacokinetiek, sunitinib, TDM

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tumor respons (RECIST): ORR, PR, TTP, PFS

Toxiciteit (CTC v4.2)

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek (dried blood spots): totale dal spiegels

Farmacogenetica: polymorfismen in genen die betrokken zijn bij de farmacokinetiek en farmacodynamiek van sunitinib.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In een groot percentage van de patienten met sunitinib behandeling (30-50%), zijn dosis reducties vereist omdat meerdere graad 2 toxiciteiten of een graad 3/4 toxiciteit optreedt. Om deze reden is het huidige doseringsschema niet optimaal.

Recent werd een dosis-effectiviteits relatie vastgesteld voor de behandeling van solide tumoren met sunitinib. In een meta-analyse werd een duidelijke relatie tussen sunitinib blootstelling en effectiviteit en tolerantie beschreven. De tijd tot progressie (TTP) en overall survival (OS) waren significant beter voor patienten met een hoge AUC in vergelijking met patienten met een lage AUC. Dit geldt niet alleen voor sunitinib, maar ook voor de actieve metaboliet N-desethyl sunitinib. Daarnaast was er ook een significante relatie tussen blootstelling en de waarschijnlijkheid van een partiele of complete respons. Dit geeft de indicatie dat de dosis intensiteit in patienten zo hoog mogelijk dient te zijn.

Aangezien deze data allemaal voortkomen uit een retrospectieve analyse van patienten uit verschillende studies, zijn wij van plan een prospectieve haalbaarheidsstudie te doen naar dosering van sunitinib op geleide van PK in 30 patienten. Het aantal patienten met mRCC is beperkt en omdat de veiligheid van

sunitinib behandeling onafhankelijk is van het tumor type, hebben we besloten om dit haalbaarheidsonderzoek uit te voeren in een "normale fase I" populatie bestaande uit patiënten met elke ander type kanker in een vergevorderd stadium voor wie geen standaard behandelingsopties meer beschikbaar zijn en die in een goed klinische conditie zijn. Dit zal de inclusieperiode en dus ook de periode tot een gerandomiseerde gecontroleerde klinische trial kunnen verkorten. Indien continue eenmaal daagse dosering van sunitinib op geleide van PK-levels haalbaar blijkt te zijn, zal een gerandomiseerde klinische trial worden uitgevoerd in mRCC patiënten waarin dosering op geleide van PK wordt vergeleken met het standaard sunitinib doseringsschema.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Bepalen van de veiligheid en haalbaarheid van dosering van sunitinib op geleide van PK

Secundair:

- Bepalen van de objectieve respons rate (volgens RECIST 1.1)
- Bepalen van de tijd tot tumor progressie en progressie vrije overleving.
- Valideren van eerder geïdentificeerde associaties tussen genetische markers in de farmacokinetische en farmacodynamische routes van sunitinib en de ontwikkeling van bijwerkingen.

Onderzoeksopzet

Een prospectief haalbaarheidsonderzoek van patiënten met solide tumoren op een continu dagelijks doseerschema van 37.5 mg.

Op twee vaste tijdstippen tijdens de studie is er een mogelijkheid om de dosis sunitinib aan te passen op basis van totale dalspiegels van sunitinib en de metaboliet in PK monsters (droge bloed spots) en een vooraf gedefinieerd dosis modificatie schema.

Na 8 weken wordt een derde dalspiegel gemeten en zal daarnaast de respons op de therapie worden geevalueerd met CT- of MRI-scans.

De behandeling zal worden gecontinueerd totdat progressieve ziekte of bijwerkingen optreden, waarvoor stoppen van de therapie vereist is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

patiënten zullen starten met eenmaal daags oraal sunitinib, gedoseerd volgens het standaard doseringsschema van 37.5 mg continue dagelijks dosering. Op twee vastgestelde tijden tijdens de studie is er een mogelijkheid om de dosis bij te stellen op basis van de totale dalspiegels van sunitinib en de metaboliet in PK monsters (droge bloed spots) en een vooraf bepaald dosis modificatie schema.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor de patient bestaat uit een wekelijks visite voor lichamelijk onderzoek, vitale functies, hematologie, klinische chemie en urine onderzoek. Daarnaast wordt tijdens de eerste 8 weken van de studie van de patienten gevraagd om thuis drie maal een farmacokinetiek monster (dalspiegel) af te nemen door middel van een vingerprik. Dit geeft een minimale extra belasting voor de patient ten opzichte van een behandeling buiten deze studie. Het mogelijke voordeel van de patient in deze studie is het optimaliseren van de dosering waardoor mogelijk evt. bijwerkingen en het falen van de behandeling worden voorkomen. Deze mogelijke voordelen wegen ons inziens op tegen de minimale belasting en risico's voor de patient.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX Amsterdam
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. Patienten met histopathologisch vastgestelde gevorderde solide tumor voor wie sunitinib de standaard behandeling is of voor wie geen standaard behandelingsopties meer mogelijk zijn; 2. Leeftijd ≥ 18 jaar; 3. Capabel en bereid om een informed consent te tekenen.; 4. Bereidheid en mogelijkheid om te voldoen aan de geplande visites, behandelplannen en laboratorium testen en andere onderzoeks procedures.; 5. Capabel om orale medicatie te slikken.

5. Levensverwachting ≥ 3 maanden waardoor adequate follow up voor toxiciteits evaluatie en antitumor activiteit mogelijk is.; 6. WHO performance status of 0 of 1.; 7. Evalueerbare ziekte volgens RECIST 1.1 criteria.; 8. Minimale accepteerbare laboratorium waarden voor veiligheid:

a. ANC van $\geq 1.5 \times 10^9$ /L zonder groeifactor support

b. Platelet count van $\geq 100 \times 10^9$ /L

c. Leverfunctie gedefinieerd door serum bilirubine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, ALAT en ASAT $\leq 2.5 \times \text{ULN}$

d. Nierfunctie gedefinieerd door serum creatinine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ of creatinine klaring ≥ 50

ml/min (met de Cockcroft-Gault formula).; 9. Geen radio- of chemotherapie of andere experimentele geneesmiddel therapie binnen de laatste vier weken voor de start van de studie, met uitzondering van palliatieve

radiotherapie (8Gy of in de extremiteiten).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Huidige behandeling in een andere therapeutische klinische trial; 2. Congestief hartfalen, myocard infarct of coronaire arteriële bypass in de afgelopen zes maanden, doorlopend ernstige of onstabiele angina of enigerlei onstabiele arritmien waarvoor medicatie vereist is.; 3. Patienten die bekend zijn met alcoholisme, drugs verslaving en/of psychotische aandoeningen in de historie die mogelijk niet geschikt zijn voor adequate follow up.; 4. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.; 5. Mannen en vrouwen geïnccludeerd in deze studie moeten instemmen met het gebruik van betrouwbare contraceptieve methoden gedurende de studie (definitie van adequate contraceptieve methoden ter beoordeling van de hoofdonderzoeker of een aangewezen medewerker).; 6. Handelsonbekwaamheid; 7. Bekend zijn met allergie/intolerantie voor sunitinib of één van de hulpstoffen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-04-2011

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Sutent

Generieke naam: sunitinib

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-09-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-01-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2011

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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-021454-20-NL
CCMO	NL32967.031.10