

Op basis van CYP3A4*22 genotype doseren van tyrosine-kinase remmers bij patiënten met kanker: een nieuwe manier van gepersonaliseerde therapie.

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

Het doel van de studie is om aan te tonen dat ondanks een 25-33% dosisreductie de blootstelling in patiënten die drager zijn van het CYP3A4*22 niet lager zal zijn dan de blootstelling van wild type patiënten behandeld met een 100% dosering. Als...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45864

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

STAR22 studie

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

kanker, Maligniteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: De Merel stichting

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cytochroom P-450 CYP3A, Farmacokinetiek, Maligniteiten, Tyrosine kinase inhibitoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat betreft de vergelijking van de Ctrough (dalspiegel) na 3-4 weken behandeling tussen CYP3A4*22 dragers (interventiegroep) en wildtype patienten (controle groep).

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijken van de ervaren toxiciteit (volgens CTCAE) tussen de CYP3A4*22 dragers en wildtype patiënten.
- Incidentie van dosisaanpassingen na 4 weken therapie wordt vergeleken tussen de CYP3A4*22 drager en wildtype patienten gebruik makende van omschrijvende statistiek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CYP3A4 maakt deel uit van de CYP enzym familie welke verantwoordelijk is voor het metabolisme van 45-60% van de voorgeschreven medicijnen.(3) Van de vele verschillende soorten CYP enzymen komt CYP3A4 verreweg het meeste voor.

In 2011 was Wang et al. de eerste die een nieuw polymorfisme in het CYP3A4 gen beschreef. Dit polymorfisme betrof het CYP3A4*22 allel. Bij dit polymorfisme is een cytosine nucleotide (C) vervangen door een thymine nucleotide (T) in het 6e intron van het CYP3A4 gen wat uiteindelijk resulteert in verminderde CYP3A4 activiteit in de lever. Bij aanwezigheid van het CYP3A4*22 allel ontstaat er een splice variant waarbij verkort CYP3A4 mRNA ontstaat. Dit resulteert in verminderde productie van functioneel enzym van CYP3A4. Zhou et al. beschrijft een allel frequentie van het CYP3A4*22 polymorfisme van 5,0% bij Europeanen, <0,1% bij Afrikanen, 0% bij Oost-Aziaten, 0,6% bij Zuid-Aziaten en 2,6% bij

Amerikanen.

In de afgelopen jaren zijn er meerdere studies uitgevoerd bij patiënten gediagnosticeerd met kanker waarbij er gekeken is naar de invloed van CYP3A4*22 op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4. Uit een analyse uitgevoerd bij patiënten behandeld met de tyrosine kinase remmer (TKI) sunitinib blijkt dat er sprake is van een 22,5% mindere klaring bij patiënten met CYP3A4*22.(1) Een andere studie toont aan dat patiënten met CYP3A4*22 significant en klinisch relevante lagere klaring, en dus een hogere blootstelling, hebben van de TKI pazopanib. Tevens bleek uit simulaties die uit zijn gevoerd in deze studie dat dalconcentraties meer dan 50% hoger zijn bij CYP3A4*22 dragers.

Kortom, in eerdere studies is aangetoond dat CYP3A4*22 resulteert in een lagere klaring van TKI's gemetaboliseerd door CYP3A4 en zelfs kan leiden tot verhoogde blootstelling indien een medicament wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Een verhoogde blootstelling kan leiden tot een verhoogde kans op bijwerkingen. Hierdoor kan kwaliteit van leven worden ingeleverd bij een patiënt. Tevens is er een kans dat de therapie vroegtijdig wordt gestopt vanwege de bijwerkingen die worden ervaren. Als blijkt dat CYP3A4*22 dragers minimaal dezelfde blootstelling bereiken bij een 75% dosering zou dit ervoor kunnen zorgen dat patiënten nog steeds een effectieve behandeling ondergaan, maar waarbij de kans op bijwerkingen is verminderd.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om aan te tonen dat ondanks een 25-33% dosisreductie de blootstelling in patiënten die drager zijn van het CYP3A4*22 niet lager zal zijn dan de blootstelling van wild type patiënten behandeld met een 100% dosering. Als blijkt dat CYP3A4*22 dragers minimaal dezelfde blootstelling bereiken bij dosisreductie zou dit ervoor kunnen zorgen dat patiënten nog steeds een effectieve behandeling ondergaan, maar waarbij de kans op bijwerkingen is verminderd.

Onderzoeksopzet

Prospectieve multi-center niet-gerandomiseerde non-inferiority interventie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten die na farmacogenetische analyse CYP3A4*22 drager (homozygoot of heterozygoot) blijken te zijn starten met een dosisreductie van 25-33%. Patienten die na farmacogenetische analyse geen CYP3A4*22 drager blijken te zijn starten met de reguliere dosering volgens het label. Na 3-4 wordt een farmacokinetisch sample afgenomen.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers ondergaan 2 venapuncties in het kader van de studie (meestal gecombineerd met routinebloedafnames). Venapuncties kunnen leiden tot lokale irritatie en/of hematoomvorming.

CYP3A4*22 dragers krijgen een dosisreductie waardoor de blootstelling verlaagd is ten opzichten van als deze CYP3A4*22 dragers een normale dosering ontvangen. Dit kleine risico is geoorloofd omdat:

- CYP3A4*22 hebben volgens de huidige literatuur een hogere blootstelling dan wildtype patiënten. De hypothese is daarom dat ondanks dat er een dosisreductie plaatsvindt er toch niet een lagere blootstelling ontstaat binnen de CYP3A4*22 vergeleken met de wildtype patiënten behandeld volgens het label.
- De dosisreductie duurt maximaal 4 weken in de studie wat een korte periode is.
- Dosisreducties worden in de klinische praktijk vaak uitgevoerd.
- Uit de labels blijkt dat de exposure van de medicatie waarmee de studie wordt uitgevoerd met 25% wordt verhoogd als CYP3A4 sterk medicamenteus wordt geïnhibeerd. Dit effect op exposure verwachten wij dus ook door de CYP3A4*22 variant.
- De verwachting is tevens ernstige toxiciteit te voorkomen met deze interventie zonder effectiviteit te verliezen.
- Na het eind van de studie is de behandelaar weer vrij zijn dosering te bepalen naar zijn mening.

Door de farmacogenetische analyse zou de start van therapie mogelijk iets vertraagd kunnen worden (max één week). Uitstel van start therapie minimaal aangezien farmacogenetische analyse 1x per week wordt uitgevoerd. Hierdoor is de periode van maximale uitloop kort en onwaarschijnlijk om klinisch relevant te zijn. Tevens is er tussen eerste contact en start therapie nog een multidisciplinair overleg over de behandeling. In deze tijd kan de analyse al in worden gezet.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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. Indicatie tot het starten van een behandeling met een TKI welke primair wordt gemetaboliseerd door CYP3A4
2. Bewezen maligniteit
3. 18 jaar of ouder qua leeftijd
4. In staat zijn en bereid zijn om informed consent te geven
5. Een WHO performance status van 0, 1 of 2
6. In staat zijn om en willen ondergaan van bloedafnames voor farmacokinetische en farmacogenetische analyse.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
2. Alcoholisme, verslaving en/of andere psychiatrische of psychosociale condities die in de mening van de onderzoeker de studie compliantie kunnen verhinderen.
3. Ernstige aandoeningen of medisch onstabiele conditie die een adequate behandeling en follow-up verhindert.

4. Niet in staat zijn om of niet willen stoppen met het gebruik van medicatie of (kruiden) supplementen welke bekend zijn of verdacht worden van het sterk inhiberen of induceren van de CYP3A4 enzymen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-03-2019
Aantal proefpersonen:	198
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cabometyx
Generieke naam:	Cabozantinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cotellic
Generieke naam:	Cobimetinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sprycel
Generieke naam:	Dasatinib

Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tafinlar
Generieke naam:	Dabrafenib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tarceva
Generieke naam:	Erlotinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-12-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam
(Rotterdam)

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	EUCTR2018-003954-26-NL
CCMO	NL67818.078.18