

De invloed van flavonoïden op de absorptie van nintedanib: een gerandomiseerde cross-over farmacokinetische studie.

Gepubliceerd: 30-09-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Ons doel met dit voorstel is om de interactie tussen nintedanib en groene thee-capsules met > 60% ECGC bij fibrotische ILD-patiënten te bestuderen. Afhankelijk van de aanwezigheid en de omvang van de interactie kunnen we artsen en patiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49544

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INFLATE

Aandoening

- Onderste luchtwegaandoeningen (excl. obstructie en infectie)

Synoniemen aandoening

Interstitiële longziekten, longfibrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Absorptie, Flavonoïden, Groene thee, Nintedanib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Verandering in de systemische biologische beschikbaarheid van nintedanib; gebied onder de curve (AUC).

Secundaire uitkomstmaten

- Verandering in andere farmacokinetische parameters, d.w.z. maximale concentratie (C_{max}) en tijd om C_{max} (T_{max}) te bereiken.
- Verschil in optreden van (door patiënten gerapporteerde) toxiciteit; veiligheid van de combinatie van nintedanib en groene thee capsules.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nintedanib is een multi-gerichte orale tyrosinekinaseremmer, geregistreerd als eerstelijns monotherapie (150 mg BD) bij de behandeling van IPF. IPF is een weesziekte, met een prevalentie en incidentie van respectievelijk 28 en 17 patiënten per 100.000 mensen. In Nederland zijn er meer dan 2.000 IPF-patiënten, waarvan 100-150 worden behandeld met nintedanib in het Erasmus MC. Patiënten met IPF hebben een mediane overleving van 3 jaar en een overleving van 5 jaar van slechts 34%. Nintedanib remt meerdere routes die progressie van longfibrose veroorzaken, wat resulteert in een overlevingsvoordeel van twee jaar.

Recente studies hebben aangetoond dat nintedanib activiteit heeft bij interstitiële longaandoeningen (ILD) en registratie voor deze ziekten, aangezien overgevoeligheidspneumonitis (c.q. chronische extrinsische allergische alveolitis) en niet-specifieke interstitiële pneumonie wordt verwacht. Hiermee wordt de indicatie verbreed door de enige geregistreerde behandeling voor deze indicatie te worden, naar verwachting zullen 700-800 meer patiënten met nintedanib worden behandeld. In het Erasmus MC worden patiënten met IPF behandeld met nintedanib, zowel als reguliere zorg, binnen klinische studies als in een early access programma.

De meest voorkomende toxiciteiten zijn: diarree (> 60%), misselijkheid (> 22%), braken (> 12%) en verhoogde leverenzymen. Meer dan 30% van de patiënten ervoer tijdens de behandeling ernstige bijwerkingen, die leidden tot de dood, levensbedreigende situaties, klinisch significante invaliditeit of invaliditeit of ziekenhuisopname. Het wordt aangeraden om Nintedanib gelijktijdig met voedsel toe te dienen, aangezien de biologische beschikbaarheid met 20% toeneemt en er minder bijwerkingen optreden.

De biologische beschikbaarheid van Nintedanib is 4,7% en wordt voor slechts 5% gemetaboliseerd door CYP3A4. Geneesmiddelinteracties met CYP-enzymremmers of inductoren zijn daarom niet waarschijnlijk. Nintedanib is echter een substraat van de effluxpomp P-glycoproteïne (P-gP). P-gP is aanwezig in het maagdarmkanaal en de bloed-hersenbarrière. Het speelt een sleutelrol bij de actieve uitscheiding van cellulaire geneesmiddelen c.q. vermindering van de absorptie, wat een lagere blootstelling aan geneesmiddelen veroorzaakt. Bovendien is de opregulatie van P-gP in (kanker) cellen een van de beschreven resistentiemechanismen tegen bijvoorbeeld behandelingen tegen kanker. P-gP kan worden geremd door flavonoïden, vooral door epigallocatechine gallaat (EGCG). EGCG is sterk geconcentreerd in de populaire drank groene thee. Op basis van het wetenschappelijk advies van de Europese Autoriteit voor voedsel en veiligheid wordt 300 mg EGCG beschouwd als de algemene dagelijkse inname door consumptie van groene thee, die voor hooggeplaatste consumenten oploopt tot 866 mg EGCG / dag. 300 mg EGCG is vergelijkbaar met 700 ml (5 tot 6 kopjes) groene thee. In de meeste labels van capsules met groene thee-extract wordt geadviseerd om ten minste tweemaal deze dosering in te nemen, tot 1.000 mg EGCG / dag. In aanwezigheid van 10 µl EGCG nam de efflux van het geneesmiddel (c.q. resistentie) in P-gP tot overexpressie brengende cellijnen af **met een factor 7 tot 8,5. Daarom kan de interactie tussen flavonoïden en geneesmiddelen mogelijk leiden tot een hogere opname van nintedanib door het maagdarmkanaal. Dit zou een hogere systemische biologische beschikbaarheid en lagere lokale gastro-intestinale geneesmiddelconcentraties veroorzaken (waarvan wordt aangenomen dat deze de meeste toxiciteit van nintedanib veroorzaken). Bovendien kan de variabiliteit tussen patiënten afnemen, zoals ook wordt gezien bij andere SMKI's.

Doel van het onderzoek

Ons doel met dit voorstel is om de interactie tussen nintedanib en groene thee-capsules met > 60% EGCG bij fibrotische ILD-patiënten te bestuderen. Afhankelijk van de aanwezigheid en de omvang van de interactie kunnen we artsen en patiënten praktische aanbevelingen doen voor de dagelijkse praktijk. De resultaten van deze studie zouden de huidige aanbevelingen kunnen veranderen, wanneer blijkt dat EGCG van groene thee een krachtige interactie vertoont met nintedanib.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, tweefasige cross-over farmacokinetische studie waarin nintedanib zeven dagen wordt ingenomen met respectievelijk water en een maaltijd met of zonder 500 mg groene thee-capsules met > 60% ECGC-extract. De twee fasen bestaan uit een controlefase (A) en een interventiefase (B), waarin nintedanib zeven dagen wordt ingenomen met respectievelijk water en een gestandaardiseerde maaltijd met of zonder één capsule van 500 mg groene thee-extract.

- Fase A bestaat uit 7 dagen waarin nintedanib tweemaal daags wordt ingenomen met water en een maaltijd.

- Fase B bestaat uit 7 dagen waarin nintedanib tweemaal daags met water en een maaltijd wordt ingenomen en gelijktijdig met 500 mg groene thee-extract.

Op de laatste dag van elke fase worden patiënten opgenomen voor 12 uur farmacokinetische bemonstering op $t = 0$ uur, $t = 0,5$ uur, $t = 1$ uur, $t = 1,5$ uur, $t = 2$ uur, $t = 2,5$ uur, $t = 3$ uur, $t = 3,5$ h, $t = 4$ u, $t = 5$ u, $t = 6$ u, $t = 8$ u en $t = 12$ u. In arm 2 is, om interferentie door ECGC van fase B in fase A te voorkomen, een wash-out periode van 14 dagen ontworpen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nintedanib wordt gebruikt als standaardbehandeling en wordt gegeven in een dosering van 100-150 mg tweemaal daags. Dosisaanpassingen zijn niet toegestaan gedurende de hele onderzoeksperiode. Nintedanib wordt gedurende ten minste twee weken in dezelfde dosis toegediend om de steady-state te garanderen. Nintedanib wordt dagelijks rond dezelfde tijd toegediend, namelijk 9.00 uur en twaalf uur later om 21.00 uur met water en een maaltijd. Capsules met groene thee worden gegeven in een dosering van tweemaal daags 500 mg samen met nintedanib.

Inschatting van belasting en risico

De groene thee capsules in deze dosering zijn veilig om te gebruiken. Een eventuele interactie zou van dusdanig korte periode zijn dat ook verschillen in concentratie nintedanib wel significant, maar niet direct klinisch relevant zijn in de vorm van ineffectiviteit of bijwerkingen. De opname met bloedafnames vormen geen extra risico's dan bij een diagnostische bloedafname, wat een zeer klein risico geeft op bijv. tromboflebitis en een hematoom post-punctie.

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)

- Leeftijd $\geq$ 18 jaar;
- In staat zijn om de schriftelijke informatie te begrijpen en geïnformeerde toestemming te geven;
- Geplande behandeling met nintedanib voor elke fibrotische ILD volgens standaard zorg.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- geen mogelijkheid om bloed af te nemen voor onderzoeksdoeleinden
- gebruik van andere sterke P-gP- of CYP3A4-interacterende middelen
- Patiënten met een bekende verminderde geneesmiddelabsorptie (bijv. gastrectomie en achloorhydrie)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2020
Aantal proefpersonen:	26
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2020
Soort:	Eerste indiening
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
CCMO	NL74584.078.20