

Dosisindividualisatie van pemetrexed op basis van nierfunctie bij patiënten met niet-kleincellig longkanker of mesothelioom om de behandeluitkomst te verbeteren - de IMPROVE studies.

Gepubliceerd: 04-06-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het overkoepelende doel is het ontwikkelen van een veilig en effectief, geïndividualiseerd doseerregime voor pemetrexed.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54624

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMPROVE

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

asbestkanker, longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dosisindividualisatie, mesothelioom, niet-kleincellig longkanker, pemetrexed

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

IMPROVE-I

het aantal patiënten dat veilig de target dose haalt icm folinezuur of folinezuur + G-CSF, met als target dose de dosering welke resulteert in een AUC van 164 mg*h/L.

IMPROVE-II

Het percentage patiënten dat therapeutische exposure haalt, gedefinieerd als een 164 mg*h/l $\pm 25\%$ bij doseren op basis van nierfunctie versus doseren op basis van BSA. AUC wordt berekend op basis van de dosis en de geschatte pemetrexed klaring.

IMPROVE-III

De voorspellende waarde van de farmacokinetiek na microdosen voor de farmacokinetiek van therapeutische dosis, door het evalueren van de juistheid (MPE) en precisie (NRMSE)

.

Secundaire uitkomstmaten

IMPROVE-I

- AUC van pemetrexed bij ieder dose level
- Populatiefarmacokinetiek van pemetrexed bij patiënten met verminderde nierfunctie
- Vergelijken van verschillende nierfunctiemarkers voor het voorspellen van de farmacokinetiek van pemetrexed, door de bekijken welk algoritme de beste model fit geeft en de minste variabiliteit
- Veiligheid van pemetrexed bij patiënten met creatinineklaringg <45ml/min.

IMPROVE-II

- Populatiefarmacokinetiek van pemetrexed bij patiënten met adequate nierfunctie
- Vergelijken van verschillende nierfunctiemarkers voor het voorspellen van de farmacokinetiek van pemetrexed, door de bekijken welk algoritme de beste model fit geeft en de minste variabiliteit.
- Veiligheid van pemetrexed bij patiënten met een geschatte kreatinine klaring van >45ml/minm bij doseren of nierfunctie versus doseren op BSA
- Kwaliteit van leven op t=0 en t=12 weken
- Kosteneffectiviteit van doseren op basis van nierfunctie versus op BSA met behulp van een in silico evaluatie van neutropene respons en de daaraan gerelateerde kosten.

IMPROVE-III

geen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pemetrexed is een van de belangrijkste geneesmiddelen voor de behandeling van niet-kleincellig longkanker en longvlieskanker (asbestkanker). Jaarlijks worden in Nederland ongeveer 3000 mensen met dit geneesmiddel behandeld. Pemetrexed wordt door de nieren uitgescheiden, maar hier wordt geen rekening mee gehouden bij het doseren. Omdat de concentratie van pemetrexed in het bloed is sterk gecorreleerd met zowel effectiviteit als bijwerkingen, moet de dosering nauwkeurig geïndividualiseerd worden om te balanceren op de nauwe grens tussen te lage (ineffectieve) en te hoge (toxische) blootstelling. Pemetrexed wordt door de nieren uitgescheiden. Ondanks dat dit bekend is, wordt hiermee geen rekening gehouden bij het doseren en wordt er gedoseerd op basis van lichaamsoppervlakte. Dit heeft de volgende nadelige consequenties: 1) het doseren van pemetrexed op lichaamsoppervlakte veroorzaakt juist te veel ineffectiviteit en bijwerkingen (jaarlijks kunnen er bij tenminste 75 mensen ernstige bijwerkingen voorkomen worden), 2) pemetrexed mag niet worden gegeven aan mensen met een verminderde nierfunctie (jaarlijks krijgen 1000 mensen in Nederland daarom deze effectieve behandeling niet) en 3) behandeling met pemetrexed wordt bij veel mensen te vroeg gestaakt, omdat de nierfunctie afneemt als gevolg van de behandeling.

Doel van het onderzoek

Het overkoepelende doel is het ontwikkelen van een veilig en effectief, geïndividualiseerd doseerregime voor pemetrexed.

Onderzoeksopzet

IMPROVE-I fase II single arm farmacokinetische veiligheidsstudie om te onderzoeken of we patiënten met verminderde nierfunctie veilig kunnen behandelen met pemetrexed door combinatie met folinezuur (en evt pegfilgrastim indien nodig).

IMPROVE-II is een open label, gerandomiseerde studie om het doseren van pemetrexed op basis van BSA te vergelijken met doseren op basis van nierfunctie, op het halen van therapeutische blootstelling.

IMPROVE-III is een exploratieve microdosing study om te onderzoeken of de farmacokinetiek van een microdosis extrapoleerbaar is naar de farmacokinetiek van therapeutische doses.

Onderzoeksproduct en/of interventie

IMPROVE-I: patiënten worden behandeld met pemetrexed, waarbij de dosering berekend wordt op basis van de nierfunctie. Vanuit veiligheidsoogpunt, wordt de eerste dosis berekend op 10% exposure. Als dit goed verdragen worden, wordt er intra-patiënt geëscaleerd tot respectievelijk 33, 66, 100%. Daarnaast wordt behandeling met folinezuur ingezet ter voorkoming van toxiciteit, te starten op dag 2 van de cyclus t/m dag 15. Indien nodig kan pegfilgrastim worden ingezet bij de behandeling van neutropenie tgv chemotherapie. IMPROVE-II: patiënten worden 1:1 gerandomiseerd naar arm A (dosis op basis van BSA) of arm B (dosis op basis van nierfunctie). De dosering op basis van nierfunctie wordt berekend op therapeutische exposure. Er wordt een PK-curve afgenomen en veiligheid wordt beoordeeld. IMPROVE-III: patiënten krijgen een microdosis toegediend waarna er een PK-curve wordt afgenomen.

Inschatting van belasting en risico

Webeoordelen de extra last bij deelname aan de studies als minimaal. De extra interventies naast routine zorg zijn het afnemen van extra bloedsamples en het invullen van een vragenlijst. Voor de farmacokinetiek wordt een venflon geplaatst die de hele dag blijft zitten, zodat geen herhaaldelijke punctie nodig is. Om de impact zo laag mogelijk te houden hebben we een limited sampling strategie ontwikkeld. Patiënten kunnen mogelijk voordeel hebben bij deelname aan IMPROVE-I of II, omdat ze met een mogelijk effectieve maar veilige, geïndividualiseerde dosis pemetrexed krijgen.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein-Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

IMPROVE-I

1. ≥ 18 jaar
2. komt in aanmerking voor pemetrexed bevattende therapie op basis van indicatie
- 3A. voor de eerste 3 patiënten (cohort 1): geschatte kreatinineklaring 30-45 mL/min
- 3B. voor iedere volgende patiënt (cohort 2): geschatte kreatinineklaring < 45 mL/min
4. ECOG performance score van 0-2
5. Teken en informed consent,

IMPROVE-II

1. ≥ 18 jaar
2. komt in aanmerking voor pemetrexed bevattende therapie
3. geschatte kreatinineklaring > 45 mL/min
4. ECOG performance score van 0-2
5. Teken en informed consent, IMPROVE-III

1. ≥ 18 jaar
2. krijgt pemetrexed bevattende therapie
3. ECOG performance score van 0-2
4. Teken en informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

IMPROVE-I, -II and -III

1. aandoeningen die bloedafname bemoeilijken
2. Contraindicaties voor pemetrexed volgens SmPC (behalve kreatinineklaring < 45 mL/min)

ml/min in IMPROVE-I)

a. overgevoeligheid voor actieve stof of hulpstoffen

b. zwangerschap of borstvoeding

c. gelijktijdige gele koorts vaccinatie

3. aanwezigheid van relevante farmacokinetische interacties volgens SmPC Obesity (defined as 4. een body mass index (BMI) $>40 \text{ kg/m}^2$)

5. amputatie van een ledemaat

6. gebruik van trimethoprim en/of cimetidine

extra voor IMPROVE-I:

7. Baseline absolute neutrophil count $<1.5 \times 10^9/\text{L}$

Onderzoeksoepzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	07-02-2019
Aantal proefpersonen:	106
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ALIMTA
Generieke naam:	pemetrexed
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-01-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2018-001291-38-NL
Ander register	IMPROVE
CCMO	NL65481.091.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	29-12-2023
Totaal aantal deelnemers:	100