

Een fase 1 studie met Orale Topotecan bij patiënten met kanker en nierfalen

Gepubliceerd: 11-10-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Primair objectief: • Het bepalen van het veiligheidsprofiel van orale topotecan in kankerpatiënten met een Weinige, matige of ernstig falende nierfunctie (Groepen C, D en E) in vergelijking met kankerpatiënten met een normale nierfunctie, die slechts...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30871

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een fase 1 studie met Orale Topotecan bij patiënten met kanker en nierfalen

Aandoening

- Overige aandoening
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

Kanker, nierfalen

Aandoening

elke uitgebreide solide tumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: het bedrijf GSK US

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Kanker, Nier, Oraal, Topotecan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Bijwerkingen (AEs) en veranderingen in de labowaarden.

Secundaire uitkomstmaten

- Maximum plasma concentratie (C_{max}) en gebied onder de concentratie-tijdscurve (AUC) van orale topotecan (totale topotecan en topotecan lactone).
- Het tijdstip van maximum plasma concentratie (t_{max}), de halfwaardetijd (t*), de uitgescheiden fractie (F_e), en de nier clearance (CL_r).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Topotecan wordt voornamelijk uitgescheiden door de nieren. In een vorige studie met intraveneuze (IV) topotecan werden er acht patiënten geïnccludeerd met een creatinine clearance (CrCl) van 20-40 ml/min (SK&F-104864/097). Deze studie toonde een aanzienlijke vermindering van Topotecan en van totale Topotecan aan in de plasma clearance. Hogere plasma concentraties van totale topotecan werden waargenomen in patiënten met matig nierfalen. Het huidig etiket/bijsluiter voor IV Topotecan raadt een vermindering van 50% van de dosis aan voor patiënten met matig nierfalen. Het is niet bekend of de aanpassing van de dosis voor IV topotecan ook onmiddellijk van toepassing is voor orale inname vermits de farmacokinetiek (PK) van orale versus IV topotecan sterk van elkaar verschillen wat betreft de biobeschikbaarheid, C_{max} en t_{max}. Het effect van de nierziekte op deze parameters kan verschillen voor orale versus IV topotecan en rechtvaardigt een specifiek onderzoek. Bijkomend zouden wetenschappelijke

waarnemingen suggereren dat cisplatine een direct toxisch effect heeft op de proximale nierbuisjes [Townsend, 2001] waardoor de secretie van topotecan door de nierbuisjes kan veranderen en waardoor de blootstelling aan topotecan lactone (het actieve bestanddeel) kan verhoogd worden zonder merkbaar de creatinine clearance te beïnvloeden. Als resultaat kan voorafgaandelijke platina-gebaseerde chemotherapie de PK en de verdraagzaamheid van orale topotecan beïnvloeden; vandaar dat de impact van voorafgaandelijke platina-gebaseerde chemotherapie op orale topotecan een specifiek onderzoek rechtvaardigt.

De huidige studie wenst het effect van het nierfalen en van voorafgaandelijke platina-gebaseerde chemotherapie op de veiligheid en op de PK van orale topotecan te meten en wenst de optimale aanpassing van de dosis te meten bij patiënten met weinig, matig of ernstig nierfalen en met voorafgaandelijke platina-gebaseerde chemotherapie (ofwel minder dan 3 cycli ofwel 3 of meer cycli van cisplatine of carboplatine, maar niet van oxaliplatine).

Doel van het onderzoek

Primair objectief:

- Het bepalen van het veiligheidsprofiel van orale topotecan in kankerpatiënten met een weinige, matige of ernstig falende nierfunctie (Groepen C, D en E) in vergelijking met kankerpatiënten met een normale nierfunctie, die slechts een beperkte voorafgaandelijke platina-gebaseerde chemotherapie hebben gekregen (Groep A).

Secundaire objectieven:

- Het bepalen van het veiligheidsprofiel van orale topotecan in kankerpatiënten met een normale nierfunctie, die voorafgaandelijke platina-gebaseerde chemotherapie hebben gekregen (Groep B) in vergelijking met kankerpatiënten met een normale nierfunctie, die slechts een beperkte voorafgaandelijke platina-gebaseerde chemotherapie hebben gekregen (Groep A).
- Het evalueren van de farmacokinetiek van orale topotecan (topotecan lactone en totale topotecan) op het schema in de onderzochte patiëntenpopulaties (nierfalen en controle groepen met een beperkte voorafgaandelijke platina-gebaseerde chemotherapie).
- Het onderzoeken van de correlatie tussen de veranderingen in de topotecan farmacokinetiek parameters en in de klinische metingen van nierfalen.

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center, Fase I, multi-doses, open-label, veiligheids- en PK studie van orale topotecan in patiënten met geavanceerde solide tumors, waarvoor er slechts een beperkt aantal mogelijke behandelingen bestaan. De

patiënten worden onderverdeeld in 5 groepen volgens de graad van de falende nierfunctie (normale of mild-falende nierfunctie, beperkte of ernstig falende nierfunctie) en voorafgaandelijke platina-gebaseerde chemotherapie (P-B CT). De indeling gebeurt als volgt:

Groepparameters:

A patiënten met normale nierfunctie met beperkte P-B CT

B patiënten met normale nierfunctie met P-B CT

C patiënten met weinig nierfalen

D patiënten met gematigd nierfalen

E patiënten met ernstig nierfalen

De patiënten mogen in de studie blijven tot één van de volgende verschijnselen zich voordoen: ontoelaatbare graad van nevenwerkingen, ziekteprogressie, intrekking van de toestemming tot deelname, volgens het oordeel van de onderzoeksarts, of een uitstel van behandeling voor langer dan twee maand.

De 5 groepen kankerpatiënten volgen cycli van 21 dagen gedurende een periode van 12 maanden of tot aan ziekteprogressie. Er zijn dus maximaal 17 cycli. De eerste dag van de eerste cyclus wordt er orale topotecan ingenomen tijdens de opname in het ziekenhuis. Er wordt orale topotecan aan de patiënt meegegeven voor de volgende 4 dagen. De daaropvolgende 16 dagen wordt er geen specifieke onderzoeksmedicatie toegediend.

Gedurende de eerste cyclus gebeuren alle toedieningen van topotecan onder de orale vorm. Gedurende de volgende cycli, dienen alle toedieningen van eenzelfde vorm te zijn: ofwel oraal ofwel intraveneus. Patiënten met een ernstig falende nierfunctie die in de studie blijven na voltooiing van cyclus 1, zijn verplicht om orale topotecan verder te nemen daar een aanpassing van de dosering voor intraveneuze topotecan bij patiënten met een ernstig falende nierfunctie niet bekend is.

De maximum dosis orale topotecan is 2,3 mg/m²/dag voor de eerste 3 groepen, dus patiënten met een goede of iets slechtere nierfunctie. Voor patiënten met een gematigde verminderde nierfunctie (groep 4) is de maximum dosis 1,2 mg/m²/dag. Voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (groep 5) is de maximum dosis 0,6 mg/m²/dag. Voor alle groepen zal de dosis op individueel niveau aangepast worden naargelang voorkomen van het hematologische nevenwerkingen (het aantal neutrofielen, het aantal bloedplaatjes) en het aantal AE's (CTCAE criteria).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënt kan maximaal 17 cycli van elk 21 dagen volgen, waarbij hij alleen op de eerste dag van de eerste cyclus voor 24 uur gehospitaliseerd wordt om de nodige bloed- en urinemonsters te kunnen nemen voor de PK metingen. De patiënt dient steeds op de eerste dag van elke cyclus naar het hospitaal te komen. De andere bezoeken op D8 en D15 van de eerste cyclus en binnen 5 dagen voor dag 1 van de volgende cycli voor het nemen van monsters kunnen via het hospitaal of via de huisarts geregeld worden. Tabel 6 PK (Bloed)

Monsterschema: Dag 1, Cyclus 1 (pg 31) (5 ml) Monster Nummer Monstertijdstippen 1) Pre-dosis; binnen de 30 minuten voor de eerste inname van topotecan 2) 15 min na het nemen van topotecan 3) 30 min na het nemen van topotecan 4) 1 uur na het nemen van topotecan 5) 1.5 uur na het nemen van topotecan 6) 2 uur na het nemen van topotecan 7) 3 uur na het nemen van topotecan 8) 4 uur na het nemen van topotecan 9) 6 uur na het nemen van topotecan 10) 8 uur na het nemen van topotecan 11) tussen 10 en 12 uur na het nemen van topotecan 12) 24 uur na het nemen van topotecan Tabel 7 PK (Urine) Monsterschema: Dag 1, Cyclus 1 (pg 32) Monster Nummer Monstertijdstippen 1) Pre-dosis; 1 uur voor de inname van topotecan 2) van doseringstijdstip tot 6 uur na het nemen van topotecan 3) van 6 uur tot 12 uur na het nemen van topotecan 4) van 12 uur tot 18 uur na het nemen van topotecan 5) van 18 uur tot 24 uur na het nemen van topotecan

Inschatting van belasting en risico

Voor kankerpatiënten met vergevorderde solide tumoren en met een verslechterde nierfunctie bestaan er niet veel alternatieven voor de behandeling van hun tumoren. Orale topotecan biedt misschien een oplossing.

Een overzicht van de belasting voor deelname aan de studie wordt weergegeven aan de hand van de flow-chart (time and event schedule) op pagina's 56 en 57.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

1250 S. College Ville Road
P.A. 19426
US

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

1250 S. College Ville Road
P.A. 19426
US

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. In staat zijn om schriftelijk Informed Consent te geven, welke overeenkomen met de bepalingen en beperkingen opgesomd in het consent formulier.
2. Leeftijd van 18 jaar of ouder.
3. Een performantie score van 0, 1 of 2 volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) schaal.
4. Door middel van histologie of cytologie bewezen vergevorderde solide tumor.
5. Falen van conventionele therapie voor het type tumor van deze patienten; of patienten die een type tumor hebben waarvoor geen standaard therapie voor bestaat; of patienten waarvoor een Topotecan therapie geschikt is.
6. Het verzamelen van urine stalen voor een periode van 24-uur binnen de periode van 14 dagen voorafgaand aan de eerste inname van de studiemedicatie om de kreatinine klaring te berekenen en om de ernst van nierfalen te bepalen.
7. Het vastleggen van een stabiele nierfunctie binnen de 14 dagen voorafgaand aan de eerste inname van studiemedicatie aan de hand van de Cockcroft-Gault formule en aan de hand van tenminste 2 serum creatinine monsters met een tijdsinterval van minstens 7 dagen.
Een stabiele nierfunctie wordt als volgt gedefinieerd:
 - a. $< \text{or} = 25\%$ verandering voor een $\text{CrCl} < 40 \text{ mL/min}$
 - b. $< \text{or} = 10 \text{ mL/min}$ verandering voor $\text{CrCl} > \text{or} = 40 \text{ mL/min}$Opmerking: het vastleggen van een stabiele nierfunctie is niet noodzakelijk indien de afname van de 24-uren durende urine collectie om de graad van nierfalen te bepalen gebeurt op minder dan 7 dagen voorafgaand aan de eerste inname van de studie medicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Het momenteel ondergaan van nierdialyse.
2. Zwanger of geven van borstvoeding.
3. Vrouwen in de vruchtbare periode die weigeren zicht te onthouden van seksuele

betrekkingen of adequate anticonceptie te gebruiken gedefinieerd als:

- a. volledige onthouding van seksuele betrekkingen gedurende 14 dagen voor inname van de studiemedicatie, tijdens de gehele duur van de studie en voor een periode van tenminste 14 dagen na de laatste inname van studiemedicatie.
- b. orale contraceptiva of intra-uterien medisch hulpmiddel opgestart ten laatste 3 maanden voor het opstarten van de studiemedicatie
- c. dubbele barri r methode zoals pessarium met spermicide
- d. partner die een vasectomie onderging en die steriel is vóór de deelname van de vrouwelijke partner en die haar enige seksuele partner is.

Vrouwen in de vruchtbare periode is gedefinieerd als vrouwen die: niet chirurgisch gesteriliseerd zijn of niet in de menopauze zijn.

4. Mannen met vrouwelijke partners in de vruchtbare periode die geen vasectomie ondergingen of indien zowel de mannelijke proefpersoon als de vrouwelijke partner weigeren om

- a. adekwate anticonceptie te gebruiken (zoals boven beschreven) gedurende 14 dagen voor inname van de studiemedicatie, tijdens de gehele duur van de studie en voor een periode van 3 maanden na de laatste inname van studiemedicatie.

5. Ongecontroleerde misselijkheid, ongeacht de oorzaak.

6. Bilirubine > 1.5 x ULN

7. SGOT/ AST, SGTP/ ALAT and alkalische fosfatase > 2 x de bovengrens van de normaal waarde indien levermetastasen niet gevisualiseerd kunnen worden door middel van Computo Tomografie (CT) of Magnetic Resonance Imaging (MRI). Bij aanwezigheid van lever metastasen bij patiënten met < 5 x de bovengrens van de normaal waarde zijn deze toegelaten om deel te nemen mits voorafgaandelijke discussie en goedkeuring van een medische monitor van GSK.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-10-2007
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Hycamtin IV poeder voor oplossing
Generieke naam:	Topotecan Waterstofchloride
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Orale Topotecan
Generieke naam:	Topotecan Waterstofchloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2012

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	EUCTR2007-002488-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00483860
CCMO	NL18333.031.07