

Een niet-gerandomiseerde, monocentrische open-labelstudie ter vaststelling van het metabolisme en de eliminatie van met koolstof-14 gelabeld eribulinacetaat (14C-eribulin) bij patiënten met een solide tumor in een gevorderd stadium

Gepubliceerd: 11-11-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

De primaire doelstelling van deze studie is het bepalen van de excretiebalans en het ophelderen van het metabole pad van eribuline in vivo na een eenmalige dosis van met koolstof-14-straling gemerkt eribuline (14C-eribuline) bij patiënten met een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON32470

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NVT

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Geneesmiddel metabolisme/stofwisseling, Kanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eisai
Overige ondersteuning: Eisai Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eliminatie, Koolstof-14 gelabeld Eribuline, Metabolisme, Solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Excretiebalans en metabolisch pad bepalen van ¹⁴C eribuline door middel van PK onderzoek en bepaling van de ¹⁴C-eribulineconcentratie in bloed, plasma, urine en feces.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid, tolerabiliteit en effectiviteit van eribuline

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

E7389 (eribuline) is een synthetische analoog van een natuurproduct welke afgeleid is uit de marien spons *Halichondria okadai*. Het heeft een sterk effect tegen kanker, in zowel cel als dierlijke modellen van kanker. Eribuline heeft een chemotherapeutisch effect door dynamisch micro tubuline te remmen, waarin het zich onderscheidt van andere bekende op tubuline gerichte middelen. Fase 1 studies hebben de maximum getolereerde dosis en het doseringsschema bepaald. Fase twee studies die het effect en het toxiciteits profiel van eribuline in gevorderd en gemetastaseerd borstkanker, non small cell longkanker en prostaatkanker onderzoeken zijn afgesloten. Verdere fase twee studies in multiple andere tumor types en twee fase drie studies in geavanceerde borstkanker zijn nog steeds gaande. Eribuline is een complex molecuul, waarvan het metabolisme en pad van eliminatie nog niet volledig geevalueerd is. Door het uitvoeren van een massabalansstudie met een gelabeld geneesmiddel kan informatie verkregen

worden over het metabolische pad en de eliminatie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is het bepalen van de excretiebalans en het ophelderen van het metabole pad van eribuline in vivo na een eenmalige dosis van met koolstof-14-straling gemerkt eribuline (14C-eribuline) bij patiënten met een solide tumor in een gevorderd stadium.

Onderzoeksopzet

Open label, eenarmig

Onderzoeksproduct en/of interventie

In cyclus 1 wordt eenmalig een dosis van 2 mg 14C-eribuline (circa 80 to 90 micro Ci) in 2 tot 5 minuten toegediend als intraveneuze (IV) infusie. Hierna krijgen patiënten 1,4 mg/m² niet radioactief gelabeld eribuline op dag 8 van cyclus 1 en verder alle 21 dagen op dag 1 en dag 8.

Inschatting van belasting en risico

Vaak voorkomende (5% of meer, kan bij meer dan 1 op 20 personen voorkomen) bijwerkingen van eribuline zijn een tijdelijk lager aantal witte en rode bloedcellen.

- Een afname in het aantal witte bloedcellen (leukopenie en neutropenie) kan het risico op infecties, met inbegrip van pneumonie en een infectie van de urinewegen, vergroten. Onder bepaalde omstandigheden kunnen infecties bij patiënten met lage aantallen witte bloedcellen levensbedreigend zijn. Neutropenie deed zich bij met eribulin behandelde patiënten voor en leidde bij enkele patiënten tot een infectie.
- Een afname in het aantal rode bloedcellen (anemie/ bloedarmoede) kan tot een vermoeid gevoel leiden.
- Eribuline kan ook het aantal trombocyten doen dalen (trombocytopenie) en dit kan leiden tot een groter risico van bloedingen en blauwe plekken.

Andere mogelijke veel voorkomende bijwerkingen van eribuline zijn onder andere:

- Gastro-intestinale problemen zoals misselijkheid, braken, diarree, constipatie, spijsverteringsproblemen, abdominale pijn, een nare smaak in de mond en de ontwikkeling van gevoelige gebieden, zoals zweren in de mond en keel.
- Neuropathie
- Ademhalingsproblemen, zoals moeite bij de ademhaling en hoesten.
- Andere veel voorkomende bijwerkingen zijn een droge mond, tranende ogen, gewrichtspijn, spierpijn of spierzwakte, vochtretentie, gewichtsverlies, gebrek aan eetlust, duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn en haaruitval.

- Sommige patiënten hadden last van verhoging. Zoals boven reeds aangegeven, kan een verhoogde lichaamstemperatuur een teken zijn van een infectie. Andere mogelijke ongebruikelijke (minder dan 5%, minder dan 1 op 20 personen betreffend, maar bij sommige patiënten ernstig) mogelijke bijwerkingen van eribuline zijn onder andere:
 - verhoogde hartslag;
 - infecties, waaronder longontsteking (infectie van de longen of borst), cellulitis (infectie van de huid) en infecties van de urinewegen (blaasontstekingen);
 - verwardheid;
 - nierfalen;
 - attaque (lijkt op epileptische aanval);
 - uitdroging;
 - lage bloeddruk;
 - diepe veneuze thrombose en pulmonaire embolie (bloedpropjes in de benen en longen);
 - tijdens eerdere klinische onderzoeken zijn er enkele patiënten overleden. De doodsoorzaak was in vele gevallen reeds bekende kanker of een ernstige infectie. In enkele gevallen kon de doodsoorzaak niet worden vastgesteld;
 - tijdens eerdere klinische onderzoeken zijn er bij enkele patiënten tijdens of na toediening van dit medicament allergische reacties opgetreden.

Aangezien deze mogelijke bijwerkingen niet erg vaak voorgekomen en relatief gebruikelijk zijn bij patiënten met kanker, kan het moeilijk zijn om te bepalen of deze bijwerkingen daadwerkelijk door het medicament zijn veroorzaakt.

De effecten van eribuline op het ongeboren kind zijn momenteel niet bekend. Het is echter waarschijnlijk dat eribuline, net als andere anti-kankergeneesmiddelen, het ongeboren kind schade berokkent.

De extra stralenbelasting door toediening van ongeveer 100 μCi ^{14}C -gelabeld eribulin is ongeveer 0.187 mSv. Dit is ongeveer 11% van de gemiddelde jaarlijkse bestralingsbelasting (d.w.z. de bestraling die we allemaal door natuurlijke bronnen oplopen, zoals kosmische stralen en aardstraling van de aarde en rotsen) in Nederland.

Patiënten zullen geen extra tumorbeoordelingen krijgen die extra stralenbelasting tot gevolgen zouden hebben, behalve de tumorbeoordelingen welke tot de standaardbehandeling behoren.

Patiënten moeten minimaal 8 dagen in het ziekenhuis blijven gedurende waarin frequent bloed wordt afgenomen en volledige urine en ontlasting worden verzameld.

Het is niet mogelijk om te bepalen of de patient wel of geen baat heeft bij behandeling met eribulin. Vroege indicaties van kankeractiviteit zijn gezien in twee fase 2 studies. Twee fase 3 studies bij patienten met gemetastaseerd borstkanker zijn op dit moment nog gaande.

Contactpersonen

Publiek

Eisai

3 shortlands
Londen W6 8EE
Engeland

Wetenschappelijk

Eisai

3 shortlands
Londen W6 8EE
Engeland

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. Patiënten moeten een histologisch of cytologisch bevestigde gevorderde solide tumor hebben die na standaardtherapie progressie heeft laten zien of waarvoor geen standaardtherapie beschikbaar is (inclusief chirurgie of stralingstherapie). Patiënten met volgens RECIST meetbare tumoren zijn wenselijk, maar niet van essentieel belang voor inclusie.
2. Patiënten moeten 18 jaar of ouder zijn
3. Patiënten moeten een ECOG Performance Status van 0, 1 of 2 hebben

4. De nierfunctie van patiënten moet voldoende zijn, wat wordt aangetoond door een serumcreatinine van $\leq 135 \mu\text{M/l}$ ($\leq 1,5 \text{ mg/dl}$) of een creatinineklaring van $\geq 40 \text{ ml/minuut (min)}$
5. De beenmergfunctie van patiënten moet voldoende zijn, wat wordt aangetoond door een absolute neutrofieltelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ en een trombocytentelling van $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$
6. De leverfunctie van patiënten moet voldoende zijn, wat wordt aangetoond door een bilirubinewaarde van $\leq 1,5$ maal de bovengrens van normaal (ULN) en de waarden voor alkalische fosfatase, alanineaminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) moeten $\leq 3 \times \text{ULN}$ zijn (in geval van levermetastasen $\leq 5 \times \text{ULN}$), tenzij er sprake is van botmetastasen, waarbij een leverspecifieke alkalische fosfatase van het totaal moet worden gescheiden en in plaats van de totale alkalische fosfatase moet worden gebruikt voor het bepalen van de leverfunctie
7. Het oplossen van alle toxiciteiten die chemotherapie- of bestralingsgerelateerd zijn, tot aan graad 1 in ernst of minder, met alleen stabiele sensorische neuropathie tot aan $\leq$ graad 2 en alopecia
8. Patiënten moeten voor de duur van het onderzoek in staat en bereid zijn om te voldoen aan het onderzoeksprotocol.
9. Patiënten moeten voorafgaand aan enige onderzoeksspecifieke screeningsprocedures schriftelijk toestemming na informatie geven, waarbij de patiënt weet dat hij diens toestemming op elk moment weer in mag trekken zonder dat dit gevolgen heeft.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die binnen de aangegeven periode voorafgaand aan aanvang van de behandeling een van de volgende behandelingen hebben ondergaan:
 - chemotherapie, bestraling of biologische therapie, in de drie weken voorafgaand aan de behandeling
 - hormonale therapie binnen een week voorafgaand aan de behandeling
 - behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel, binnen 4 weken voorafgaand aan de behandeling
 - systemisch onconventionele of alternatieve therapieën inclusief, maar niet beperkt tot, kruidenremedies, binnen 4 weken voorafgaand aan de behandeling
2. Patiënten die stralingstherapie hebben ondergaan waarbij $> 30\%$ van het beenmerg was betrokken
3. Patiënten die eerder zijn behandeld met mitomycin-C of nitroso-urea
4. Patiënten die binnen 4 weken voorafgaand aan de aanvang van de onderzoeksbehandeling een grote operatie hebben ondergaan
5. Patiënten met pulmonale lymfangitische betrokkenheid die resulteert in pulmonale disfunctie waarvoor een actieve behandeling vereist is, inclusief het gebruik van zuurstof
6. Patiënten met hersenmetastasen of subdurale metastasen komen niet voor deelname in aanmerking, tenzij ze een lokale therapie hebben voltooid en minimaal 4 weken voorafgaand aan aanvang van de behandeling van dit onderzoek zijn gestopt met het gebruik van corticosteroïden voor deze indicatie. Aanwijzingen (bv. radiologische) voor en/of symptomen van hersenmetastasen moeten gedurende minimaal 4 weken stabiel zijn

7. Patiënten met meningeale carcinomatose
8. Patiënten die antistollingstherapie met warfarine of hieraan verwante samenstellingen ontvangen, anders dan voor het openhouden van de lijn, en wat niet kan worden veranderd in een op heparine gebaseerde therapie, komen niet voor deelname in aanmerking. Als een patiënt een mini-dosis warfarine moet blijven gebruiken, dan moet de protrombinetijd (PT) of de INR (international normalized ratio) zorgvuldig worden gecontroleerd
9. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven; vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een positieve zwangerschapstest bij de screening of bij wie geen zwangerschapstest is gedaan; vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij de betreffende vrouw (1) chirurgisch gesteriliseerd is of (2) naar de mening van de onderzoeker een afdoende vorm van anticonceptie gebruikt. Peri-menopauzale vrouwen moeten gedurende minimaal 12 maanden amenorroeïsch zijn om als niet meer in de vruchtbare leeftijd te worden beschouwd
10. Patiënten met ernstige/onbeheersbare bijkomende ziekte/infectie
11. Significante cardiovasculaire stoornis (ziektegeschiedenis met decompensatio cordis > NYHA graad II, instabiele angina pectoris of myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden, of ernstige cardiale aritmieën)
12. Patiënten met orgaantransplantaties waarvoor immunosuppressie noodzakelijk is
13. Patiënten met een positieve HIV-status
14. Patiënten met reeds bestaande neuropathie > graad 2
15. Patiënten met een overgevoeligheid voor halichondrin B en/of een chemisch derivaat van halichondrin B
16. Patiënten die eerder hebben deelgenomen aan een klinisch onderzoek met eribulin, ongeacht of ze wel of geen eribulin (E7389) hebben ontvangen
17. Patiënten met een andere significante ziekte of aandoening die, volgens de onderzoeker, de patiënt niet geschikt maakt voor deelname aan het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-01-2009

Aantal proefpersonen: 10

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Radioactief gelabeld Eribuline Acetaat (14C-eribuline)
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NVT
Generieke naam: Eribuline Mesylate

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-11-2008
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-05-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-03-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2010
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	EUCTR2007-004703-35-NL
CCMO	NL24670.031.08