

Een open-labelonderzoek naar de farmacokinetische eigenschappen (distributie, metabolisme en uitscheiding) van bendamustine hydrochloride na intraveneuze infusie van ¹⁴C bendamustine hydrochloride bij patiënten met recidiverende of refractaire maligne aandoeningen (van hematologische of niet-hematologische aard).

Gepubliceerd: 08-12-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is om kwantitatief de farmacokinetiek (distributie, metabolisme en excretie) van [¹⁴C]bendamustine en metabolieten daarvan te bepalen bij patiënten met bevestigde, recidiverende of refractaire maligniteit (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33657

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Farmacokinetiek van bendamustine na ¹⁴C bendamustine toediening

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Kanker in vergevorderd stadium, Recidiverende Maligniteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Cephalon Inc.

Overige ondersteuning: Cephalon Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bendamustine, Farmacokinetiek, Fase I

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voordat met toediening van het onderzoeksgeneesmiddel wordt begonnen en op vooraf aangegeven tijdstippen tijdens de 168 uur na het begin van toediening van onderzoeksgeneesmiddel op dag 1 van cyclus 1, zullen bloed-, urine- en fecesmonsters worden verzameld om distributie, metabolisme en excretie van [14C]bendamustine te evalueren. Analyse van de bloed- en plasmamonsters op totale radioactiviteit (TRA) zal plaatsvinden via vloeistofscintillatietelling (LSC). De plasmaconcentraties van bendamustine en zijn metabolieten γ hydroxy-bendamustine (M3), N-desmethyl-bendamustine (M4), monohydroxybendamustine (HP1) en dihydroxybendamustine (HP2) zullen worden bepaald met behulp van een gevalideerde methode voor *high performance* vloeistofchromatografie (HPLC) met *tandem mass spectrometric detection* (LC MS/MS).

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheidsmetingen en -eindpunten zullen het volgende omvatten:

- optreden van ongewenste voorvallen (adverse events) en comediatie gedurende het gehele onderzoek
- klinische laboratoriumtests (hematologie, serumchemie en/of urineanalyse)
- metingen van vitale functies en lichaamsgewicht
- bevindingen van 12 lead ECG op aangegeven tijdstippen
- bevindingen van lichamelijk onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bendamustine hydrochloride (ook wel verwezen naar als CEP-18083) is een alkalyserend middel die geevalueerd is in de behandeling van verschillende type kankers. Bendamustine wordt al ruim 30 jaar gebruikt in Duitsland en is goedgekeurd in Duitsland voor de behandeling van non-hodgkinlymfoom (NHL), chronisch lymfocytisch leukemie (CLL) en vergevorderd multipel myeloom. In de Verenigde Staten (US) is Bendamustine goedgekeurd voor de behandeling van CLL. Bendamustine is geregistreerd in de US onder de naam TREANDA (R) voor injectie en in Duitsland als RIBOMUSTIN (R) voor de bovengenoemde indicaties.

Bendamustine is een bifunctioneel mechlorethamine derivaat en bevat een benzimidazole heterocyclische ring. Mechlorethamine en zijn derivaten vallen uiteen in electrophilische alkyl groepen. Deze groepen vormen covalente bindingen met electronrijke nucleofiele moieties. De bifunctionele covalente binding kan leiden tot celdood via verschillende wegen. Behandeling van tumor cellen met bendamustine resulteert in het breken van een grote hoeveelheid van deoxyribose nucleine zuur (DNA) dubbele strengen, consistent met zijn kenmerken als een alkalyserend middel. Het precieze actie mechanisme van bendamustine, en de rol van de benzimidazole ring, blijft onbekend. Bendamustine is actief tegen zowel slapende als delende cellen.

De huidige studie wordt uitgevoerd om een post-goedkeurings belofte in de Verenigde Staten (US) te bevredigen om meer farmacokinetische data te verzamelen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is om kwantitatief de farmacokinetiek (distributie, metabolisme en excretie) van [14C]bendamustine en metabolieten daarvan te bepalen bij patiënten met bevestigde, recidiverende of refractaire maligniteit (hematologisch of niet-hematologisch).

De secundaire doelstelling van het onderzoek is om het veiligheidsprofiel van bendamustinebehandeling bij patiënten met bevestigde, recidiverende of refractaire maligniteit (hematologisch of niet-hematologisch) verder te karakteriseren

Onderzoeksopzet

Het betreft een fase 1, singlecenter, openlabel, niet-gerandomiseerd onderzoek om de farmacokinetiek (distributie, metabolisme en excretie) van bendamustine en metabolieten daarvan te bepalen na een dosis van 120 mg/m² bij volwassen patiënten met bevestigde, recidiverende of refractaire maligniteit (hematologisch of niet-hematologisch). Het onderzoek bestaat uit een screeningsperiode van maximaal 28 dagen, gevolgd door maximaal zes openlabel behandelingscycli van 28 dagen en een afsluitende beoordeling die ongeveer 28±7 dagen na afloop van de laatste behandelingscyclus zal plaatsvinden. Na succesvolle afronding van alle screeningsprocedures zullen patiënten worden behandeld met bendamustine in een dosis van 120 mg/m² op dag 1 en 2 van elke cyclus.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bendamustinehydrochloride zal worden toegediend via IV-infusie gedurende een periode van 60 minuten in een dosis van 120 mg/m² op dag 1 en 2 van elke behandelingscyclus. Bendamustine, met daarin circa 90 tot 95 >Ci radiogelabelde [14C]bendamustine, zal alleen in de ochtend van dag 1 van cyclus 1 worden toegediend. Op dag 2 van cyclus 1 en op dag 1 en 2 van elke volgende cyclus zal ongelabelde bendamustine worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Patienten kunnen bijwerkingen hebben als gevolg van algemene procedures die gerelateerd zijn aan de studie assessments:

- In verband met bloedafname:

Verbonden risico's zijn pijn van de naald die door de huid in de ader wordt gestoken, het ontstaan van blauwe plekken, bloed dat zich verzamelt onder de huid, lichte hoofdpijn, mogelijk flauwvallen en (zelden) infectie.

-In verband met de studie medicatie:

In zijn algemeenheid, de meest voorkomende bijwerkingen die worden

gerapporteerd met bendamustine behandeling zijn consistent met die worden verwacht bij een potente cytotoxische agent met een acceptabel profiel betreffende de voordelen en de risico's gegeven de efficiëntie die is gedemonstreerd in monotherapie in Fase 2/3 studies.

De meest voorkomende hematologische bijwerkingen (willekeurige graad) waren neutropenie, trombocytopenie, anemie en leukopenie.

De meest voorkomende niet-hematologische bijwerkingen (willekeurige graad) waren pyrexia, misselijkheid, overgeven, asthenie, vermoeidheid, malaise, zwakheid, droge mond, slapeloosheid, hoesten, constipatie, hoofdpijn, mucosale ontsteking, stomatitis, pneumonia, hypokalemie en dehydratie.

Bendamustine is geassocieerd met myelosuppressie (inclusief neutropenie (graad 3 of 4), febriele neutropenie, rode bloedcel (RBC) transfusies, en bloedplaatjes transfusies); infecties (inclusief pneumonia and sepsis); infusie reacties (met symptomen van koorts, rillingen, pruritus and uitslag) of, zelden, anaphylaxis; tumor lysis syndroom; en huid reacties (inclusief uitslag, toxische huidreacties and bullous exanthema).

Een gelimiteerd aantal gevallen van premaligne en maligne aandoeningen in patiënten behandeld met bendamustine zijn gerapporteerd, inclusief myelodysplastisch syndroom, myeloproliferatieve stoornissen, acute myeloïde leukemie and bronchiale carcinomas. Echter, de relatie tussen deze aandoeningen en bendamustine kan niet worden bepaald door de verwarrende effecten van eerdere chemotherapiën in deze patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Cephalon Inc.

41 Moores Road
19355 Frazer Pennsylvania
USA

Wetenschappelijk

Cephalon Inc.

41 Moores Road
19355 Frazer Pennsylvania
USA

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)

- (a) De patient dient een histologisch of cytologisch bevestigd, recidiverende of refractaire maligniteit (hematologisch of niet-hematologisch) te hebben met uitzondering van uveaal melanoom, sarcoom of primaire hersen tumoren. Tevens dient de maligniteit niet of slecht te reageren op de geaccepteerde behandelingen.
- (b) De patient heeft een Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) beoordelings status van 0-2.
- (c) De patient heeft een levensverwachting van minimaal drie maanden.
- (d) Een schriftelijke toestemmingsverklaring moet worden verkregen.
- (e) De patient is minimaal 18 jaar op het tijdstip van het geven van instemming.
- (f) NB: dit inclusie criterium is niet meer van toepassing na implementatie van Amendment 3; het is vervangen door criterium (k): Indien de patient een vrouw is, dient zij operatief steriel te zijn of zich minimaal twee jaar in de menopauze te bevinden.
- (g) Indien de patient een man is, dient hij operatief steriel te zijn of in het geval hij capabel is om nageslacht te produceren, dient hij een goedgekeurde methode van anti-conceptie te gebruiken en ermee in te stemmen dit te blijven gebruiken gedurende de studie (en 90 dagen na het krijgen van de laatste dosis studie medicatie vanwege de mogelijke effecten op de spermatogenese). Goedgekeurde methoden van anti-conceptie zijn onthouding, operatieve steriliteit, gebruik van steroïde anti-conceptie door de vrouwelijke partner in combinatie met een barriere methode, gebruik van een intra-uterien apparaat (waarvan bekend is dat het een foutpercentage heeft van minder dan 1% per jaar) of de vrouwelijke partner is minstens 2 jaar operatief steriel, of minstens twee jaar in de menopauze. Tevens mogen mannen geen sperma doneren tijdens de duur van de studie (en tot 90 dagen na de laatste studie medicatie).
- (h) Absolute neutrofielen telling (ANC) ≥ 1000 cells/mm³, bloedplaatjes telling ≥ 100000 cells/mm³, en een hemoglobine gelijk aan of groter dan 9 g/dl.
- (i) De patient heeft een adequate leverfunctie. Voor patienten zonder levermetastasen is adequate leverfunctie gedefinieerd als $\leq 2.5 \times$ de bovenlimiet van de normaal waarde (ULN) voor aspartaat aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) en alkaline

phosphatase en $\leq 1.5 \times$ de bovenlimiet voor totale bilirubine. Voor patiënten met lever metastasen is adequate leverfunctie gedefinieerd als $\leq 5 \times$ de bovenlimiet van de normaal waarde (ULN) voor aspartaat aminotransferase (AST) en alanine aminotransferase (ALT), en $\leq 2.5 \times$ de bovenlimiet voor alkaline phosphatase, en $\leq 1.5 \times$ de bovenlimiet voor totale bilirubine. Patiënten met niet klinisch significante verhogingen van bilirubine als gevolg van een bekend of vermoed Syndroom van Gilbert komen in aanmerking; dit dient gedocumenteerd te worden op de medische geschiedenis pagina van het CRF.(j) De patient heeft een berekende creatinine klaring van >30 mL/minuut bepaald door de Cockcroft-Gault vergelijking.

(k) Indien de patient een vrouw is, dient zij operatief steriel te zijn, zich minimaal twee jaar in de menopauze te bevinden, of, als zij zich in de vruchtbare leeftijd bevindt, in te stemmen met het gebruik van medisch geaccepteerde anticonceptiemethode, en dit te gebruiken tijdens het onderzoek tot 90 dagen na de laatste studiemedicatie.

Goedgekeurde methoden van anti-conceptie zijn onthouding of gebruik van een intra-uterien apparaat waarvan bekend is dat het een foutpercentage heeft van minder dan 1% per jaar.

NB: Dit inclusie criterium vervangt inclusie criterium (f) en is van kracht met implementatie van amendement 3.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

(a) De patient heeft chemotherapie, radiotherapie, radioimmunotherapie of immunotherapie gehad binnen 28 dagen voor de eerste dosering van de studie medicatie of is niet hersteld van bijwerkingen ten gevolge van eerder gedoseerde middelen. Voor patiënten die een therapie met mitomycine C hebben gekregen is dit interval 42 dagen.

(b) De patient heeft bekende cerebrale metastaseringen.

(c) De patient wordt behandeld met medicatie anders dan bendamustine voor hematologische/niet-hematologische maligniteit.

(d) De patient is al eerder behandeld met bendamustine.

(e) De patient is al behandeld met enige hematopoetische groei factoren binnen 14 dagen voor start in de studie (patiënten op chronische erythropoiesis stimulerende middelen zijn toegestaan).

(f) De patient is zwanger of borstvoeding gevend

(g) De patient heeft een ernstige infectie, een medische conditie, of een psychiatrische aandoening gehad die, in ogen van de onderzoeksarts, de patient niet geschikt maakt voor deelname aan de studie.

(h) De patient heeft een bekend positief test resultaat op HIV of een geschiedenis van HIV .

(i) De patient heeft een overgevoelige darm, verstopping van het maagdarmkanaal, significante obstipatie, of enige andere aandoening resulterend in een significante verstopping van de urinewegen.

(j) De patient heeft behandeling met cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) starters of onderdrukkers nodig op dagen 1 tot 8 van cyclus 1, heeft CYP1A2 onderdrukkers gebruikt binnen 14 dagen voor de eerste toediening van de studie medicatie, of heeft CYP1A2 starters gebruikt binnen 30 dagen voor de eerste toediening van de studie medicatie.

(k) NB: dit inclusie criterium is niet meer van toepassing na implementatie van Amendment

3; het is vervangen door criterium (m): De patient is een roker of ex-roker die minder dan 12 maanden voor de eerste toediening van de studie medicatie gestopt is met roken of topicale of orale nicotine preparaten heeft gebruikt om te stoppen met roken binnen 3 maanden voor de eerste toediening van de studie medicatie.

(l) De patient heeft een bekende overgevoeligheid voor bendamustine of een van zijn componenten (bijv. mannitol)

(m) De patient is een roker of een ex-roker die minder dan 3 maanden voor de eerste toediening van de studie medicatie gestopt is met roken of topicale of orale nicotine preparaten gebruikt of heeft gebruikt om te stoppen met roken binnen 3 maanden voor de eerste toediening van de studie medicatie. NB: Dit inclusiecriterium vervangt inclusie criterium (k) en is van kracht met implementatie van amendement 3.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-11-2008

Aantal proefpersonen: 10

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Treanda

Generieke naam: [14C] Bendamustine hydrochloride

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Treanda

Generieke naam: Bendamustine hydrochloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-12-2008

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-10-2009

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	EUCTR2007-004604-13-NL
CCMO	NL24289.031.08