

Een open-label, fase-I onderzoek om de farmacokinetica en verdraagbaarheid te evalueren van gelijktijdige toediening van een meervoudige orale dosis ketoconazol en een IV (bolus) eribuline-infusie bij patiënten met gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 09-06-2008 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Primaire doelstelling: Het bestuderen van de invloed van herhaalde orale toediening van ketoconazol, een krachtige CYP3A4-remmer, in een therapeutische dosis op de plasmafarmacokinetiek (PK) van eribuline toegediend via intraveneuze (IV) infusie....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33694

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: Eribuline, Fase 1, Ketoconazol, Solide Tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten: Pharmacokinetische evaluatie van Eribuline wanneer toegediend samen met Ketoconazol en zonder Ketoconazol.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten: bijwerkingen zowel door middel van laboratoriumonderzoek als door middel van lichamelijk onderzoek en informatie van de patient.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eribulin mesylate (E7389) is een van Halichonrin-B afgeleid antikanker geneesmiddel, dat voornamelijk via CYP3A4 wordt gemetaboliseerd. Om die reden is het noodzakelijk om te onderzoeken of Ketoconazol, een krachtige CYP3A4 remmer, het metabolisme van Eribuline beïnvloedt.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Het bestuderen van de invloed van herhaalde orale toediening van ketoconazol, een krachtige CYP3A4-remmer, in een therapeutische dosis op de plasmafarmacokinetiek (PK) van eribuline toegediend via intraveneuze (IV) infusie.

Secundaire doelstelling: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid

van eribuline bij gelijktijdige toediening met orale ketoconazol.
Voor het verder onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van eribuline indien alleen toegediend op dag 1 en 8 van een schema van 21 dagen bij patiënten met massieve tumoren.

Onderzoeksopzet

Open label, fase I onderzoek, waarin patiënten worden gerandomiseerd voor een van twee behandelingssequenties van ketoconazol met lage dosering eribuline op dag 1 of dag 15.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen willekeurig worden ingedeeld bij een van twee behandelingssequenties (groep 1 of groep 2). Eribuline wordt toegediend als 2-5 minuten durende IV-infusie in de volledige dosering van 1,4 mg/m² indien alleen toegediend, maar verlaagd tot dosisniveau 0,7 mg/m² indien op dezelfde dag gegeven als ketoconazol. Ketoconazol (200 mg) wordt gedurende 2 dagen eenmaal daags toegediend, 1 uur vóór en 23 uur na de toediening van eribuline op dagen waarop beide geneesmiddelen worden toegediend. Zie behandelingsschema op pagina 40 van het protocol.

Inschatting van belasting en risico

Tot 4 weken voor de eerste behandeling vindt de screeningsfase plaats (na verkrijgen van schriftelijke toestemming). Dit bestaat uit:

- Evaluatie van in- en exclusie criteria
- Baseline tumor bepaling volgens RECIST criteria (dit kan een extra halve dag kosten, indien nog niet aanwezig)
- ECOG, demografie
- medische -en chirurgische voorgeschiedenis en behandeling, inclusief co-medicatie gebruik
- lichamenlijk onderzoek, vitale functies, lengte en gewicht
- ECG, bloed - en urine bepalingen (inclusief zwangerschapstest, indien van toepassing)

De eerste behandelingsfase duurt 28 dagen. Patiënten worden willekeurig toegewezen aan groep 1 of groep 2. Eribuline wordt gegeven op dag 1 en dag 15 en bestaat uit twee perioden (eribuline alleen of met ketoconazol), gevolgd door een uitwassingsperiode van 2 weken. Ketoconazol wordt alleen samen met eribuline in cyclus 1 gegeven.

Op Dag 1 en 15 van cyclus 1 (en verdere cycli) wordt gekeken naar (voordat medicatie wordt toegediend):

- zwangerschapstest (indien van toepassing)
- ECOG
- lichamenlijk onderzoek, vitale functies, gewicht en body mass index

- bijwerkingen evaluatie, co-medicatie gebruik
- bloed - en urine bepalingen
- PK (pharmacokinetisch) bepalingen worden alleen in cyclus 1 (totaal 28 bepalingen tussen dag 1 en 7 en tussen dag 15 en 21) gedaan:
Dag 1/15: -0,5u voor toediening, 15 min., 30 min., 60 min., 2u, 4u, 6u, 10u na toediening van het infuus.
- Dag 2/16: 24 uur na toediening van het infuus
- Dag 3/17: 48 uur na toediening van het infuus
- Dag 4/18: 72 uur na toediening van het infuus
- Dag 5/19: 96 uur na toediening van het infuus
- Dag 6/20: 120 uur na toediening van het infuus
- Dag 7/21: 144 uur na toediening van het infuus

Dag 7 cyclus 1/ Dag 8 cyclus 2:

- lichamenlijk onderzoek
- bijwerkingen evaluatie
- co-medicatie gebruik

Dag 15-21:

- tumor bepaling volgens RECIST criteria
- ECG (alleen aan het eind van cyclus 2)

Studie beeindiging (0-30 dagen na de laatste dosis of bij beeindiging):

- tumor bepaling
- lichamenlijk onderzoek, vitale functies, gewicht
- ECOG
- bijwerkingen evaluatie, co-medicatie gebruik
- bloed - en urine bepalingen
- ECG

De meest voorkomende bijwerkingen van eribuline zijn verminderingen van het aantal witte en rode bloedcellen in het lichaam, wat kan leiden tot een verlaging van het aantal witte bloedcellen (neutropenie) met risico op infectie, inclusief verhoogde kans longontsteking en urineweginfecties. Een vermindering van het aantal rode bloedcellen (anemie) kan resulteren in een gevoel van vermoeidheid. Ook het aantal bloedplaatjes kunnen verlagen (trombocytopenie), wat een verhoogd risico op spontane bloeding en bloeditstorting veroorzaakt. Andere bijwerkingen van eribuline zijn onder meer: Verlies van gevoel of een tintelend gevoel in handen en voeten (neuropathie), dit doet zich soms voor bij patiënten. Maagdarmkanaalproblemen zoals braken, diarree en constipatie doen zich zelden voor. Misselijkheid doet zich daarentegen vaak voor. Een onaangename smaak in de mond en de ontwikkeling van gevoelige gebieden zoals zweren in de mond (stomatitis) en keel (mucositis) doen zich ook zelden voor. Ademhalingsproblemen, zoals een gevoel van benauwdheid of ademloosheid en hoesten zijn problemen die zich in zeldzame gevallen voordoen.

Andere algemene, maar zeldzame, bijwerkingen kunnen omvatten: pijn in

gewrichten, vasthouden van vocht, gewichtsverlies, duizeligheid of hoofdpijn. Vermoeidheid en haaruitval komen echter vaak voor.

Andere ongewone (zeer zeldzame), maar ernstige, bijwerkingen in verband met eribuline kunnen omvatten: Versnelde hartslag, slecht functionerende nieren, buikpijn en uitdroging, diep-veneuze trombose en longembolie.

Ketoconazol is een welbekend geneesmiddel dat bijwerkingen zoals misselijkheid en braken, buikpijn, diarree, hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, uitslag en jeuk kan veroorzaken.

In zeer zeldzame extreme gevallen heeft ketoconazol veroorzaakt: trombocytopenie (lage bloedplaatjestelling), allergische condities zoals anafylactische shock, verlaagde hormoonproductie (adrenocorticale insufficiëntie), omkeerbare verhoogde hersendruk, duizeligheid, hoofdpijn, verlies van gevoel in armen en benen (paresthesie), gevoeligheid voor licht, geelzucht, hepatitis, bloedtests die wijzen op abnormale leverfunctie, roodachtige oneffen uitslag (urticaria), jeuk, mogelijk haaruitval, erectie klachten, borstontwikkeling bij mannen en menstruatie klachten.

Contactpersonen

Publiek

Eisai

European Knowledge Centre - Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire AL10 9SN
Engeland

Wetenschappelijk

Eisai

European Knowledge Centre - Mosquito Way, Hatfield
Hertfordshire AL10 9SN
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 solide tumor hebben in een gevorderd stadium, welke progressief geworden is na standaardtherapie of waarvoor geen standaardtherapie bestaat (inclusief chirurgische ingreep of bestralingstherapie).
2. Alle chemotherapie- of bestralingsgerelateerde toxiciteiten met een ernst van klasse 1 of lager moeten opgelost zijn, behalve stabiele sensorische neuropathie $\leq$ klasse 2 en alopecia.
3. Patiënten moeten ≥ 18 jaar oud zijn.
4. Een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatusscore van 0, 1 of 2.
5. Een levensverwachting van ≥ 3 maanden.
6. Patiënten moeten een adequate nierfunctie hebben hetgeen blijkt uit serumcreatinine $\leq 2,0$ mg/dl (≤ 176 μ mol/l) of een berekende creatinineklaring ≥ 40 ml/minuut (min) volgens de formule van Cockcroft en Gault.
7. Patiënten moeten een adequate leverfunctie hebben hetgeen blijkt uit bilirubine $\leq 1,5$ keer de bovengrens van normaal (ULN) en alkalische fosfatase, alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) ≤ 3 keer de ULN, (in het geval van levermetastasen ≤ 5 keer ULN of in het geval van botmetastasen, de leverspecifieke alkalische fosfatase ≤ 3 keer ULN).
8. Patiënten moeten een adequate beenmergfunctie hebben hetgeen blijkt uit een absolute neutrofieltelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9$ /l, hemoglobine $\geq 10,0$ g/dl of $\geq 6,2$ mmol/l (een hemoglobine $< 10,0$ g/dl of $< 6,2$ mmol/l is acceptabel wanneer hij wordt gecorrigeerd door groeifactor of transfusie) en bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9$ /l.
9. Patiënten moeten bereid en in staat zijn zich voor de duur van het onderzoek te houden aan het onderzoeksprotocol.
10. Patiënten moeten voorafgaand aan ongeacht welke onderzoeksspecifieke screeningprocedures na ontvangst van informatie, schriftelijk toestemming geven op voorwaarde dat de patiënt zijn toestemming te allen tijde kan terugtrekken zonder dat dit gevolgen heeft.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die één van de volgende behandelingen binnen de gespecificeerde periode vóór de behandeling met eribuline start hebben ontvangen:

- a) Chemotherapie, bestraling of biologische therapie binnen 2 weken.
 - b) Hormonale behandeling binnen 1 week.
 - c) Ieder ander onderzoeksgeneesmiddel, ongeacht welk, binnen 4 weken.
2. Patiënten die anti-stollingstherapie krijgen met warfarine of verwante producten, anders dan voor het open houden van een lijn en niet veranderd kunnen worden in behandeling op heparinebasis, komen niet in aanmerking. Wanneer een patiënt moet doorgaan op een minidosis warfarine, moet de protrombinetijd (PT) of internationaal genormaliseerde ratio (INR) nauwlettend worden gecontroleerd.
3. Patiënten die op het tijdstip waarop het onderzoek van start gaat ongeacht welke medicatie, voedingssupplementen of andere verbindingen of substanties toegediend krijgen waarvan bekend is dat zij de werking van CYP3A4 induceren of remmen, met uitzondering van ketoconazol.
4. Patiënten voor wie het gebruik van ketoconazol is gecontra-indiceerd.
5. Patiënten die geneesmiddelen toegediend krijgen die het metabolisme van ketoconazol zouden kunnen beïnvloeden
6. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven; vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een positieve zwangerschapstest tijdens screening of zonder zwangerschapstest; vrouwen in de vruchtbare leeftijd die tenzij (1) zij chirurgisch steriel zijn of (2) naar de mening van de onderzoeker adequate anticonceptiemaatregelen nemen. Om van vrouwen te kunnen zeggen dat zij niet in staat zijn kinderen te krijgen, moet bij vrouwen die perimenopauzaal zijn gedurende tenminste 12 maanden amenorroe optreden.
7. Vruchtbare mannen die niet bereid zijn anticonceptie te gebruiken of vruchtbare mannen met een vrouwelijke partner die niet bereid is anticonceptie te gebruiken.
8. Patiënten van wie de intestinale absorptie is aangetast.
9. Ernstige/ongecontroleerde ontregelde ziekte / infectie
10. Significante slechte cardiovasculaire conditie (voorgeschiedenis van congestief hartfalen > New York Heart Association (NYHA) Klasse II, instabiele angina of myocard-infarct in de afgelopen 6 maanden, of ernstige cardiale arrhythmie).
11. Patiënten met allogene orgaantransplantaties die immunosuppressie nodig hadden (met uitzondering van bloed- en bloedcomponenttransfusies).
12. Patiënten met bekende positieve humane immunodeficiëntievirus (HIV-) status.
13. Patiënten met hersen- of subdurale metastasen komen niet in aanmerking, tenzij zij lokale behandeling hebben voltooid en zijn gestopt met het gebruik van corticosteroïden voor deze indicatie gedurende tenminste 4 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met eribuline.
14. Patiënten met meningeaal carcinomatose.
15. Patiënten met een overgevoeligheid voor halichondrine B en/of halichondrine B-achtige samenstellingen.
16. Patiënten met reeds bestaande neuropathie > Klasse 2.
17. Patiënten met andere significante ziekte of aandoeningen die, volgens de mening van de onderzoeker, de patiënt zouden uitsluiten van het onderzoek.

Onderzoekopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2008
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N.v.t
Generieke naam:	Eribuline Mesylate
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nizoral
Generieke naam:	Ketoconazol
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2008
Soort:	Amendement
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)

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	EUCTR2007-005086-36-NL
CCMO	NL20914.031.08