

Een open-label, niet-gerandomiseerd, single-centrum onderzoek voor het bepalen van het metabolisme en de eliminatie van ¹⁴C-E7080 bij patiënten met solide tumoren of lymfomen in een vergevorderd stadium, die niet geschikt zijn voor bestaande therapieën, of bij wie bestaande therapieën niet zijn aangeslagen.

Gepubliceerd: 28-11-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doelstelling: De farmacokinetica en de excretiebalans bepalen van E7080 en het metabolisch profiel in plasma, urine en feces na eenmalige toediening van een orale dosis radiogelabeld ¹⁴C-E7080 bij patiënten met tumoren of lymfomen in een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33844

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, Kanker in vergevorderd stadium, Metabolisme, Radioactief

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Plasma, urine en fecesconcentraties van aan ¹⁴C-E7080 gerelateerd materiaal en de metabolieten ervan worden geevalueerd na eenmalige dosering van ¹⁴C E7080 om de duur, de omvang en de weg van eliminatie te bepalen van het geneesmiddel.

Secundaire uitkomstmaten

Baseline karakteristieken, bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, laboratorium parameters en andere veiligheidsparameters.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

E7080 is een krachtige remmer van de transmembraan groeifactor receptor split-kinase familie inclusief flt-1 en KDR. Bovendien remt E7080 ook krachtig de fibroblastgroeifactor receptor 1 (FGFR1) en de van de plaatjes afgeleide groeifactor receptor bèta (PDGFRBeta) tyrosine kinase. Het belangrijkste aandachtsgebied voor de ontwikkeling van deze samenstelling als middel tegen kanker zijn in celanalyses, E7080 remt VEGF-gedreven Humaan Umbilical Vein Endothelial Cell (HUVEC) proliferatie en tubulusvorming.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De farmacokinetica en de excretiebalans bepalen van E7080 en het metabolisch profiel in plasma, urine en feces na eenmalige toediening van een orale dosis radiogelabeld ¹⁴C-E7080 bij patiënten met tumoren of lymfomen in een vergevorderd stadium die niet geschikt zijn voor bestaande therapieën of bij wie bestaande therapieën niet zijn aangeslagen te verklaren.

Secundaire doelstellingen:

De veiligheid en verdraaglijkheid van E7080 bepalen, bij continue toediening van eenmaal daags 24 mg.

Het onderzoeken van de anti-tumorwerkzaamheid van E7080

Onderzoeksopzet

Open label, eenarmig

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij iedere patient wordt 21 dagen voorafgaand aan de eerste behandeling een screeningsvisite gedaan. Tijdens deze screeningsvisite wordt een tumorbeoordeling, lichamelijk onderzoek, vitale functies, een electrocardiogram (ECG), hematologie, chemie en urineanalyse bepaling gedaan. Behalve de tumorbeoordeling worden al deze controles op de eerste dag van de studiefase voor de dosering weer herhaald. Op dag 1 van de studiefase wordt eenmalig een orale dosis van radioactief gelabeld ¹⁴C-E7080 toegediend, waarna bloed, urine en feces wordt verzameld voor PK analyse en bepaling van ¹⁴C-E7080 concentraties tussen dag 1 en 8. Patienten blijven tot dag 8 opgenomen in het ziekenhuis, waarna een ontslagvisite plaatsvindt. Op dag 8, voordat de patient met ontslag gaat vindt onderzoek plaats, waarna de patient de extensiefase van het onderzoek bereikt en doorgaat met eenmaal daags 24 mg oraal toegediend E7080 geneesmiddel. Idere doseringsperiode van 28 dagen wordt gezien als één behandelingscyclus Een studie beëindigingsvisite volgt zo snel mogelijk na de laatste dosering, met een follow-up visite 30 dagen na de laatste behandelingsdosering.

Inschatting van belasting en risico

Sinds 31 Januari 2008, hebben 133 personen E7080 gekregen (allemaal in klinische studies).

Ongeveer 1 op 10 van deze patiënten hebben hoge bloeddruk (de meerderheid had geen symptomen en reageerde op anti-hypertensiva), proteinurie, vermoeidheid, misselijkheid, braken en diarree als bijwerking ervaren.

De extra stralingsbelasting in deze studie als gevolg van het toedienen van 100 micro Curie radioactief gelabeld ¹⁴C-E7080 wat volgens berekening 0.057 mSV is. Dit is ongeveer 3.5% van de gemiddelde jaarlijks stralingsbelasting.

Behalve routine tumorbeoordelingen, zullen patiënten geen extra tumorbeoordelingen krijgen, waarmee patiënten niet extra blootgesteld worden aan straling. Patiënten zullen ten minste 8 dagen opgenomen worden. Gedurende deze periode wordt frequent bloed afgenomen en alle urine en ontlasting moet worden gespaard. Dit is duidelijk een aanzienlijke belasting voor de patiënt tijdens de studiefase.

Het is niet mogelijk om te bepalen of de patiënt profijt zal hebben bij behandeling met E7080. Men voorziet dat patiënten een reactie zouden kunnen hebben gedurende de extensie fase van deze studie, wanneer ze de dagelijkse dosis E7080 krijgen. Zeer veelbelovende vroege aanwijzingen van activiteit tegen zijn geïdentificeerd bij een maximum tolereerbare dosis van eenmaal daags 25 mg.

Contactpersonen

Publiek

Eisai

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

Wetenschappelijk

Eisai

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

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 met een histologisch en/of cytologisch bevestigde solide tumor of lymfoom die resistent / refractair zijn voor goedgekeurde therapieën, of waarvoor geen geschikte therapieën beschikbaar zijn. Patiënten met meetbare tumoren conform RECIST zijn gewenst maar niet essentieel voor inclusie.
2. Alle eerdere behandelingen (inclusief chirurgische ingrepen en radiotherapie) moeten minimaal vier weken voorafgaand aan aanvang van het onderzoek zijn voltooid en elke acute toxiciteit moet zijn verdwenen
3. Leeftijd ≥ 18 jaar
4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0, 1 of 2
5. In staat zijn oraal onderzoeksgeneesmiddel in te nemen
6. Na ontvangst van informatie schriftelijk toestemming geven voor deelname aan het onderzoek
7. Bereid en in staat zijn voor de duur van het onderzoek te voldoen aan het onderzoeksprotocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met hersen- of subdurale metastasen, tenzij zij lokale therapie hebben voltooid en minstens 4 weken vóór de aanvang van de behandeling in dit onderzoek zijn gestopt met het gebruik van corticosteroïden voor deze indicatie. Alle tekenen en/of symptomen van hersenmetastasen moeten gedurende minstens 4 weken stabiel zijn.
2. Patiënten met meningeale carcinomatose
3. Alle volgende waarden voor laboratoriumparameters:
 - a) hemoglobine $< 9\text{g/dl}$ ($5,6\text{ mmol/l}$)
 - b) neutrofielen $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$
 - c) trombocyten $< 100 \times 10^9/\text{l}$
 - d) PT (of INR) en PTT $> 1,5 \times$ de bovenlimiet van normaal (ULN)
 - e) serumbilirubine $> 1,5 \times$ ULN
 - f) andere leverparameters $> 3 \times$ ULN
 - g) creatinineklaring $< 60\text{ml/min}$ volgens de Cockcroft- en Gault-formule.
4. Ongecontroleerde infecties
5. Significante cardiovasculaire beschadiging (voorgeschiedenis van congestief hartfalen $>$ NYHA Klasse II, instabiele ischemische hartziekte inclusief een myocard-infarct binnen zes maanden vóór aanvang van het onderzoek of ernstige cardiale arritmie)
6. Patiënten met duidelijke basislijnverlenging van QT/QTc-interval (QTc-interval ≥ 500 msec) bij gebruik van de Fridericia-methode

7. Elke behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel binnen de afgelopen 30 dagen
8. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven; vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een positieve zwangerschapstest tijdens screening of geen zwangerschapstest. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd tenzij (1) chirurgisch steriel of (2) die naar de mening van de onderzoeker adequate anticonceptiemaatregelen toepassen (inclusief twee anticonceptievormen, waarvan er één een barrièremethode moet zijn). Perimenopauzale vrouwen moeten minimaal 12 maanden amenorroïsch zijn om gezien te worden als niet in staat tot het krijgen van kinderen. Vruchtbare mannen met vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen en die niet bereid zijn anticonceptie te gebruiken, of met vrouwelijke partners die geen adequate anticonceptiebescherming gebruiken, zijn uitgesloten.
9. Proteïnurie > 1+ bij aan het bed testen
10. Voorgeschiedenis van gastro-intestinale malabsorptie
11. Chirurgische ingreep binnen vier weken vóór het begin van de onderzoeksbehandeling
12. Bloedings- of trombotische stoornissen of gebruik van een anticoagulans, zoals warfarine, met een therapeutische internationale genormaliseerde ratio (INR). Aspirine, niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID*s) en heparine met laag moleculair gewicht (LMWH) zijn toelaatbaar maar men dient voorzichtig te zijn met het gebruik ervan.
13. Slecht onder controle gehouden hypertensie (gedefinieerd als een verandering in hypertensieve therapie binnen drie maanden vóór het begin van het onderzoek) of patiënten die zijn gediagnosticeerd met hypertensie (gedefinieerd als een herhaalde bloeddrukmeting van 160/90mmHg of hoger) tijdens screening
14. Eerder behandeld met E7080
15. Voorgeschiedenis van alcoholisme, drugsverslaving, psychiatrische of psychologische conditie, of sociale situatie die, naar de mening van de onderzoeker, de navolging van het onderzoek zou aantasten
16. Voorgeschiedenis van allergische reacties die werden toegeschreven aan verbindingen van soortgelijke chemische of biologische samenstelling als E7080
17. Andere significante ziekte of stoornis die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt zou uitsluiten van het onderzoek
18. Wettelijke ongeschiktheid

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:	24-03-2009
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	14C- E7080
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	E7080
Generieke naam:	nvt

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

7 - Een open-label, niet-gerandomiseerd, single-centrum onderzoek voor het bepalen v ... 1-05-2025

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2007-004619-70-NL
CCMO	NL24438.031.09