

Een open-label, parallelgroeponderzoek ter bestudering van de farmacokinetica van eribulinemesylaat (E7389) bij patiënten met solide tumoren in een gevorderd stadium en normale of verminderde leverfunctie conform het Child-Pugh-systeem

Gepubliceerd: 18-12-2007 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Primair: bestuderen van de invloed van leverfunctiestoornis op farmacokinetische plasmamaparameters van eribulinemesylaat (E7389) na een enkele IV-toediening Secundair: onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van eribulinemesylaat (E7389)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33939

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: FASE I, LEVERFUNCTIE STOORNIS, SOLIDE TUMOREN

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Er worden oriënterende analyses gedaan om de invloed van de leverfunctiestoornis op plasma farmacokinetica van eribulin mesylate (E7389) welke intraveneus toegediend worden te bepalen. De vergelijkingen zullen gedaan worden bij alle drie de patientengroepen, nadat er een eenmalige dosering eribulin mesylate (E7389) toegediend is.

Secundaire uitkomstmaten

Verder onderzoek naar veiligheid en draaglijkheid van eribulin mesylate (E7389) onder patiënten met verminderde leverfunctie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eribulin mesylate (E7389) is grote polyethermacrolide welke afgeleid is uit een substantie die wordt gevonden in een zeldzame mariene spons en een sterk effect tegen kanker heeft, in zowel cel als dierlijke modellen van kanker en grotendeels via de lever wordt uitgescheiden. Fase I studies hebben de maximum getolereerde dosis en het doseringsschema bepaald, terwijl fase II en III studies, in diverse tumortypes inclusief borstkanker, nog aan de gang zijn of voltooiing naderen. Een farmacokinetische studie in een subgroep van patiënten kan bepalen of een alternatief doseringsschema geïndiceerd is om effectiviteit

en/of veiligheidsredenen. De klinische studies in patiënten met leverfunctiestoornis, welke een belangrijke subgroep vormen, kunnen informatie verstrekken wat helpt als richtsnoer te dienen bij de initiële dosering in patiënten.

Doel van het onderzoek

Primair: bestuderen van de invloed van leverfunctiestoornis op farmacokinetische plasmaparameters van eribulinemesylaat (E7389) na een enkele IV-toediening

Secundair: onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van eribulinemesylaat (E7389) onder patiënten met verminderde leverfunctie

Onderzoeksopzet

Fase 1, open-label, drie parallelgroepen. Patiënten zullen worden ingedeeld in één van drie groepen: normale leverfunctie, milde leverfunctiestoornis (Child-Pugh A) en matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) conform het Child-Pugh-systeem voor de classificatie van leverfunctiestoornis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gedurende een 21 dagen durende cyclus krijgen alle drie de groepen op dag 1 en dag 8 Eribulin als intraveneuze bolus injectie of opgelost in 100 ml NaCl 0.9% toegediend, in 2-5 minuten.

Inschatting van belasting en risico

Tot 2 weken voor behandeling is de screeningsfase (na verkrijgen van schriftelijke toestemming), met evaluatie van: ECOG, in- en exclusie criteria, baseline tumor bepaling volgens RECIST criteria, medische -en chirurgische voorgeschiedenis en behandeling, inclusief medicatie gebruik, lichamelijk onderzoek, bepaling vitale functies, lengte en gewichtsbepaling, ECG, bloed -en urine bepalingen (inclusief zwangerschapsbepaling, indien van toepassing). Een behandelingsfase duurt 21 dagen. Eribulin wordt gegeven op dag 1 en dag 8. PK (farmacokinetische) bepalingen worden alleen in cyclus 1 gedaan op de volgende tijdstippen gedaan: -0,5u voor toediening, 15 min., 30 min., 60 min., 2u, 4u, 6u, 10u, 24u, 48u, 72u, 96u, 120u en 144u (= totaal 14 monsters in 1 week). Wekelijks onderzoek (gedurende eerste twee cycli ook op dag 15) bestaat uit lichamelijk onderzoek, bloed -en urine onderzoek, bijwerking en medicatie gebruik en aan het einde van cyclus 2 een ECG. Gedurende dag 15 tot 21 worden tumor bepalingen (volgens RECIST) gedaan, op intervallen volgens de gebruikelijke routine van het ziekenhuis of eerder indien er bewijs is dat de ziekte progressief is.

Study beëindiging (0-30 dagen na de laatste dosis of na discontinueren) ECOG, tumor bepalingen, lichamelijk onderzoek, ECG, gewicht, Vitale functies, bloed

-en urine onderzoek, bijwerkingen en medicatie gebruik.

Het te onderzoeken middel is een chemotherapeutische middel waarvan bijwerkingen bekend zijn, zoals daling van het aantal witte bloedcellen (neutropenia), en wat het risico op infectie zou kunnen vergroten, die levensbedreigend zouden kunnen zijn. Inclusief longontsteking en cellulitis (een acuut verspreidende bacteriële infectie). De patiënten worden daarom zorgvuldig en vaak gecontroleerd en geadviseerd om hun arts bij de eerste tekens van infectie te contacteren. Andere minder frequent voorkomende en mildere bijwerkingen omvatten: bloedarmoede, verhoogd risico tot bloeden (thrombocytopenia), verdoofdheid in handen en voeten (neuropathie), hoofdpijnen, duizeligheid, misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, bemoeilijkte ademhaling (dyspnoe) en hoest, moeheid, haarverlies, dehydratie, geen eetlust en vocht vasthouden, een slechte smaak in de mond en de ontwikkeling van gevoelige gebieden zoals een zweer in de mond (mucositis) en keel (stomatitis). De bijwerkingen van de studieprocedures zijn minimaal en omvatten lokale pijn, die zwelling, kneuzingen en in zeldzame gevallen infectie rondom de plaats waar het bloed wordt afgenomen of waar de medicatie is gegeven.

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)

Algemene Inclusie Criteria voor alle groepen

1. De patiënten moeten een histologisch of cytologisch bevestigde geavanceerde solide tumor hebben die progressief geworden is na standaardtherapie of waarvoor geen standaardtherapie bestaat (met inbegrip van chirurgie of stralingstherapie)
2. Leeftijd ≥ 18 jaar
3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Prestatie Status van 0,1 of 2
4. Levensverwachting van ≥ 3 maanden
5. Adequate nierfunctie, hetgeen blijkt uit een serumcreatinine $\leq 2,0$ mg/dL ($176 \mu\text{mol/L}$) of een berekende creatinineklaring volgens de formule van Cockcroft en Gault ≥ 40 mL/minuut (min).
6. Adequate beenmergfunctie, hetgeen blijkt uit een absolute neutrofiel telling (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$, hemoglobine ≥ 10.0 g/dL ($\geq 6,2$ mmol/L), (een hemoglobine van < 10.0 g/dL ($< 6,2$ mmol/L) is acceptabel indien dit gecorrigeerd is door groeifactoren of transfusie) en bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ zijn.
7. Patiënten moeten bereid en in staat zijn om te voldoen aan het studie protocol voor de duur van de studie.
8. Schriftelijke toestemming moet verkregen zijn voorafgaand aan om het even welke studie specifieke screeningsprocedure, waarbij de patient moet begrijpen dat hij/zij zich op elk willekeurig moment mag terugtrekken zonder nadere uitleg.

Additionele Inclusie Criteria voor de patientengroep zonder verminderde leverfunctiestoornis. Patiënten moeten aan alle algemene inclusie criteria voldoen die hierboven vermeld worden, plus:

Een normale leverfunctie hebben, hetgeen blijkt uit een Internationale Genormaliseerde Verhouding (INR), albumine, bilirubine, alanine transaminase (ALT) en aspartate transaminase (AST) binnen de voor de instelling geldende laboratorium normaal waarde en alkalische fosfatase (ALP) $\leq 2,5$ keer de bovengrens van de normaal waarde (ULN) en het ontbreken van klinische tekenen van buikwaterzucht (ascites).

Additionele Inclusie Criteria voor de patientengroep met een voorgeschiedenis van leverfunctiestoornis.

Patiënten moeten aan alle algemene inclusie criteria voldoen plus:

Een milde lever-dysfunctie heeft (Child-Pugh A) volgens de Child-Pugh criteria, waarbij

patiënten met normale laboratoriumwaarden niet in de categorie van Child-Pugh A
geincludeerd zullen worden
of
Een milde lever-dysfunctie (Child-Pugh B) heeft volgens de Child-Pugh criteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie Criteria

1. Patiënten die om het even welk van de volgende behandelingen hebben ontvangen binnen de aangegeven periode voor het begin van de behandeling met eribulin mesylate (E7389):
 - a Chemotherapie, bestraling, biologische therapie binnen 3 weken
 - b Hormoontherapie binnen 1 week
 - c ieder ander onderzoeksmiddel binnen 4 weken
2. Patiënten met om het even welke klinisch significante laboratoriumabnormaliteit behalve die parameters die door leverstoornis worden beïnvloed
3. Patiënten met ernstige (Child-Pugh C) lever-dysfunctie volgens de Child Pugh criteria
4. Patiënten met encephalopathie $\geq$ graad 1
5. Patiënten die om het even welke drug ontvangen hebben die CYP3A4 activiteit veroorzaken of remmen.
6. Patiënten die therapeutische antistollingsmiddeltherapie nodig hebben met warfarine of verwante producten voor het open houden van lijnen en die niet veranderd kunnen worden naar op heparine-gebaseerde therapie, zijn niet toelaatbaar
7. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven; vrouwen die vruchtbaar zijn met ofwel een positieve zwangerschapstest bij screening hebben, of waarbij geen zwangerschapstest gedaan is; vrouwen die vruchtbaar zijn tenzij (1) chirurgische sterilisatie of (2) waar naar de mening van de onderzoeker, gebruik gemaakt wordt van adequate anticonceptie. De vrouwen die perimenopausal zijn moeten minstens 12 maanden amenorrhoea hebben om als niet vruchtbaar beschouwd te worden
8. Vruchtbare mannen die niet bereid zijn om anticonceptie te gebruiken of vruchtbare mannen met een vrouwelijke partner die niet bereid is om anticonceptie te gebruiken
9. Ernstige/ongecontroleerde onregelde ziekte/infectie
10. Significante cardio-vasculaire stoornis (voorgeschiedenis met hartfalen $>$ NYHA graad II, instabiele angina of myocardiaal infarct binnen de afgelopen 6 maanden of ernstige cardiale arrhythmie) (appendix 5)
11. Patiënten met orgaan allografts die immunosuppressiva nodig hebben (bloed en bloed componenten transfusies niet meegeteld)
12. Patiënten met bekende positieve HIV status
13. Patiënten met hersen of subdurale metastases zijn niet toegestaan, tenzij ze stabiel zijn en locale behandeling afgemaakt hebben en gestopt zijn met het gebruik van corticosteroiden welke gegeven zijn voor deze indicatie voor ten minste vier weken voor het begin van de behandeling met eribulin mesylate (E7389)
14. Patiënten met meningeaal carcinomatose
15. Patiënten met overgevoeligheid voor halichondrin B en/of halichondrin B achtige samenstellingen

- 16. Patiënten die eerder in andere E7389 klinische studies hebben deelgenomen
- 17. Patiënten met een al bestaande neuropathy > G2
- 18. Patiënten met andere significante ziekte of aandoeningen, die naar de mening van de arts de patient van de studie zou kunnen uitsluiten.

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: 28-11-2007

Aantal proefpersonen: 18

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: NVT

Generieke naam: Eribulin Mesylate

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2007

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	EUCTR2007-002213-39-NL
CCMO	NL20248.031.07