

Een fase I, open-label, tweedelig, gerandomiseerd, cross-over onderzoek, waarbij de farmacokinetiek en veiligheid wordt vergeleken van twee formuleringen van CO-1.01, geïnjecteerd bij patiënten met gevorderde solide tumoren.

Gepubliceerd: 06-01-2011 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Primair doel: • Het vergelijken van de farmacokinetische (PK) profielen van gemcitabine-5*-eladaat (moederverbinding) van twee CO-1.01-formuleringen om na te gaan of het betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de verhouding van de AUC_{0-*} van de twee...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34352

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I PK studie met CO-1.01 bij patiënten met gevorderde solide tumoren.

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

gevorderde solide kankergezwellen, gevorderde solide tumoren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Clovis Oncology Inc

Overige ondersteuning: Clovis Oncology Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CO-1.01, fase I, gevorderde solide tumoren, vergelijkend

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Verhouding van de AUC_{0-*} van de twee CO-1.01-formuleringen toegediend als een 30 minuten durende i.v.-infusie van 1250 mg/m².

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

- PK van CO-1.01 en metabolieten daarvan in plasma en urine na 1250 mg/m² CO-1.01, toegediend als een enkelvoudige i.v.-infusie gedurende 30 minuten
- QT/QTc-interval op het ECG
- Relatie tussen de plasmaconcentratie van CO-1.01 en het QT/QTc-interval op het ECG
- Verdraagbaarheid en toxiciteit van het geneesmiddel middels klinische monitoring van bijwerkingen en klinisch laboratoriumonderzoek

Exploratieve onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

- Tumorrespons (volgens RECIST 1.1)
- Bloedconcentraties van totale cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gemcitabine-5*-eladaat is een vetzuurderivaat van gemcitabine. Gemcitabine wordt alléén gebruikt ofwel in combinatie met andere chemotherapeutica als behandeling voor verscheidene soorten solide tumoren, waaronder pancreaskanker, niet-kleincellige longkanker, borstkanker en ovariumkanker. Gemcitabine-5*-eladaat werd gesynthetiseerd om de klinische werkzaamheid van gemcitabine te verbeteren door de opname in de cellen onafhankelijk te maken van nucleoside-transporteurs (wat in kankercellen zeer beperkend kan zijn) en de retentie van de actieve metabolieten te verlengen, waardoor resistentiemechanismen en de afhankelijkheid van het toedieningsschema die de werkzaamheid van gemcitabine beperken, worden overwonnen.

Niet-klinische onderzoeken wijzen erop dat CO-1.01, een derivaat van gemcitabine, niet afhankelijk lijkt te zijn van nucleoside-transporteurs (bijv. de *humane equilibratieve nucleoside-transporteur 1* [hENT1]) om zijn antikankerwerking uit te kunnen oefenen. Om deze reden is het te verwachten dat patiënten met een lage of betekenisloze expressie van hENT1 die met CO-1.01 worden behandeld betere klinische uitkomsten zullen laten zien dan patiënten die gemcitabine krijgen. Daarnaast hebben CO-1.01 en gemcitabine een ander farmacokinetisch profiel, en ook dit heeft mogelijk een positieve invloed op de antiproliferatieve effecten die CO-1.01 in vivo heeft.

De CO-1.01-formulering die momenteel klinisch wordt onderzocht, bevat 15 mg/ml gemcitabine-5*-eladaat opgelost in gezuiverde fosfolipiden. Onlangs heeft Clovis Oncology een andere CO-1.01-formulering ontwikkeld die 30 mg/ml gemcitabine-5*-eladaat bevat, opgelost in gezuiverde fosfolipiden.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

- Het vergelijken van de farmacokinetische (PK) profielen van gemcitabine-5*-eladaat (moederverbinding) van twee CO-1.01-formuleringen om na te gaan of het betrouwbaarheidsinterval (BI) voor de verhouding van de AUC_{0-*} van de twee formuleringen binnen 80 tot 125% ligt.

Secondaire doelen:

- Beoordelen van de PK van CO-1.01 en metabolieten daarvan in plasma en urine na 1250 mg/m² CO-1.01, toegediend als een enkelvoudige intraveneuze (i.v.) infusie gedurende 30 minuten.

- Evalueren van de effecten op het QT/QTc-interval op het ECG van beide CO-1.01-formuleringen.
- Onderzoeken van de relatie tussen de PK van CO-1.01 en de potentiële veranderingen van QT/QTc.
- Bepalen van de verdraagbaarheid en toxiciteit van CO-1.01.

Exploratieve doelen:

- Evalueren van de respons van de tumor op CO-1.01 bij patiënten die in de optionele onderzoeksperiode van verlengde behandeling worden opgenomen.

Onderzoeksopzet

Dit is een uit twee delen bestaand, open label, gerandomiseerd onderzoek met twee behandelingsperiodes op basis van een gekruiste 2-sequenties-opzet.

De studie bestaat uit 2 delen. In het eerste deel van de studie (deel 1) wordt de farmacokinetiek van CO-1.01 onderzocht. In het tweede deel van het onderzoek (deel 2) wordt CO-1.01 verder onderzocht op werkzaamheid en veiligheid. Dit tweede gedeelte is optioneel.

Na afsluiting van deel I zal een interim-analyse van de PK-gegevens worden uitgevoerd. Er zal een nieuwe schatting van de monstergrootte worden gemaakt, om het aantal patiënten te bepalen dat nodig is om een onderscheidingsvermogen van 80% te hebben om het primaire doel van het onderzoek te bereiken. De extra patiënten die nodig zijn, zullen vervolgens worden geïnccludeerd. In deel I van het onderzoek zullen 12 patiënten worden geïnccludeerd en het totale aantal patiënten dat in beide delen wordt geïnccludeerd zal niet groter zijn dan 36. De resultaten van beide delen zullen vervolgens voor de eindanalyse worden gecombineerd. Naar verwachting zullen de gedetailleerde ECG-beoordelingen worden verricht bij patiënten die enkel aan deel I van het onderzoek deelnemen; anders zullen de procedures in de twee delen gelijk zijn.

De patiënten worden gerandomiseerd aan een van de volgende twee behandelingssequenties toegewezen.

Behandelings-sequentie 1: Dag 1 Formulering A , Dag 8 Formulering B

Behandelings-sequentie 2: Dag 1 Formulering B, Dag 8 Formulering A

Elke patiënt wordt als volgt behandeld:

- ECG-bezoek vóór de behandeling: Driemaal een standaard-ECG en een periode van 9 uur van continue ECG-monitoring (Holter) tijdens de screeningsperiode.
- Farmacokinetische periode: De patiënten krijgen twee verschillende CO-1.01-formuleringen in een dosis van 1250 mg/m², gedurende 30 min i.v. toegediend op dag 1 en dag 8. De patiënten zullen gerandomiseerd aan een van de twee behandelingssequenties worden toegewezen. De randomisatie zal naar geslacht worden gestratificeerd.

Nadat de farmacokinetische periode (deel 1 van het onderzoek) is afgesloten (d.w.z. tot en met dag 10) kunnen de patiënten blijven deelnemen aan een optionele periode van verlengde behandeling, die begint met kuur 1, dag 15. CO-1.01 zal tijdens de periode van verlengde behandeling op dag 1, 8 en 15 van een 28-daagse kuur worden toegediend. Voor patiënten die met de CO-1.01-behandeling doorgaan, kan in geval van geneesmiddelgerelateerde toxiciteit de toediening worden uitgesteld of de dosis worden verlaagd, terwijl de behandeling kan worden voortgezet totdat tumorprogressie of onverdraagbare toxiciteit optreedt.

Tijdens de eerste behandelingskuur (farmacokinetische periode) zullen de patiënten PK-beoordelingen en cardiale beoordelingen (12-afleidingen-ECG en holter-monitoring) ondergaan op dag 1 tot 3 en dag 8 tot 10. Voor de ECG-interpretatie en het PK-onderzoek zullen centrale/kernlaboratoria worden gebruikt. Bij de screening en na voltooiing van elke twee kuren zullen middels beeldvormend onderzoek beoordelingen van de antitumorwerkzaamheid (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*[RECIST] 1.1-criteria) plaatsvinden. De bijwerkingen zullen worden beoordeeld vanaf het moment dat geïnformeerde toestemming (IC) is verkregen tot en met 28 dagen na de laatste CO-1.01-dosis. Andere veiligheidstests (vitale functies, klinische laboratoriumtests, Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] en lichamelijk onderzoek) zullen worden verricht conform de planning in het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

CO-1.01 zal gedurende 30 ± 3 min als een i.v.-infusie worden toegediend, onder medisch toezicht. Alle behandelingskuren duren 28 dagen waarbij de CO-1.01-doses worden toegediend op dag 1, 8 en 15. CO-1.01-formulering A: De huidige CO-1.01-formulering, die 15 mg/ml gemcitabine-5'-elaidaat bevat, opgelost in gezuiverde fosfolipiden. CO-1.01-formulering B: Nieuwe CO-1.01-formulering, die 30 mg/ml gemcitabine-5'-elaidaat bevat, opgelost in gezuiverde fosfolipiden. De patiënten worden gerandomiseerd aan twee verschillende behandelingsschema's toegewezen en krijgen elk van de CO-1.01-formuleringen in omgekeerde behandelingsweken, namelijk:

- Behandelingssequentie 1: 1250 mg/m²/dag van CO-1.01-formulering A op dag 1 en formulering B op dag 8
- Behandelingssequentie 2: 1250 mg/m²/dag van CO-1.01-formulering B op dag 1 en formulering A op dag 8

De optionele periode van verlengde behandeling begint op dag 15 van kuur 1. CO-1.01 zal tijdens de periode van verlengde behandeling worden toegediend op dag 1, 8 en 15 van een 28-daagse kuur. Waar mogelijk zal formulering B (nieuwe formulering) worden gebruikt voor de periode van verlengde behandeling, hoewel ook formulering A (huidige formulering) kan worden gebruikt, indien de sponsor dit bepaalt.

Inschatting van belasting en risico

Bij de screening, C1D1, C1D2, C1D3, C1D8, C1D9, C1D10, C1D15, en CXD1, CXD8, CxD15, CxD22 (alleen de even kuren) van elke opeenvolgende kuur zullen onderzoeksbeoordelingen plaatsvinden. De behandeling zal worden voortgezet tot

ziekte progressie (gedefinieerd aan de hand van RECIST), bijkomende ziekte die de toediening van CO-1.01 verhindert, onacceptabele toxiciteit optreedt, de patiënt zich terugtrekt, de patiënt zich niet aan de onderzoeksprocedures kan of wil houden en de veiligheid van de patient in het geding komt, zwangerschap, overlijden of stoppen met het onderzoek om een andere reden, waarna alle patiënten $\pm$ 28 dagen na de laatste onderzoeksmedicatie het afsluitende bezoek zullen voltooien.

Zie tabel 4, bladzijde 46-47 van het protocol.

Risico*s

- Toxiciteit als gevolg van het gebruik van CO-1.01
- Reactie op het gebruik van contrastvloeistof (wordt gebruikt voor CT-scans)
- Bijwerkingen van bloedafname

Contactpersonen

Publiek

Clovis Oncology Inc

2525 28th Street
CO 80301 Boulder
US

Wetenschappelijk

Clovis Oncology Inc

2525 28th Street
CO 80301 Boulder
US

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)

De patiënten moeten aan alle onderstaande criteria voldoen:

- Diagnose van een histologisch bevestigde solide kwaadaardige tumor die uitgezaaid of inoperabel is, waarvoor geen standaard curatieve of palliatieve behandelopties beschikbaar zijn en waarvoor behandeling met CO-1.01 geschikt zou kunnen zijn.
- Levensverwachting van minstens 3 maanden.
- Performancestatus (ECOG) 0 of 1.
- Leeftijd ≥ 18 jaar.
- Goede hematologische en biologische functie, bevestigd door de volgende laboratoriumwaarden:

Beenmergfunctie

- * Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- * Bloedplaatjes $> 100,0 \times 10^9/l$
- * Hemoglobine ≥ 9 g/dl (of 5,6 mmol/l).

Leverfunctie

- * AST $\leq 3 \times$ bovengrens van normaal (ULN); in geval van levermetastasen $\leq 5 \times$ ULN
- * Bilirubine $\leq 2 \times$ ULN
- * Albumine > 3 g/dl (of 30 g/l).

Nierfunctie

- * Serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ ULN.
- Schriftelijke toestemming op een door een institutionele beoordelingscommissie/onafhankelijke ethische commissie goedgekeurd toestemmingsformulier voordat welke onderzoekspecifieke evaluatie dan ook plaatsvindt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elk van onderstaande criteria sluit patiënten uit van deelname aan het onderzoek:

- Klinisch relevant afwijkend 12-afleidingen-ecg, of QTcF > 450 msec (mannen) of > 470 msec (vrouwen), PR > 240 msec of een QRS > 110 msec.
- Familiegeschiedenis van lange-QT-syndroom.
- Implanterbare pacemaker of implanterbare cardioverterende defibrillator.
- Symptomatische hersenmetastasen.
- Concomitante behandeling met verboden geneesmiddelen (bijv. gelijktijdige antikankerbehandeling, bestaande uit andere chemotherapeutica, bestraling, hormonale

behandeling [behoudens corticosteroïden en megestrolacetaat], of immunotherapie) $\leq$ 14 dagen vóór CO-1.01.

- Behandeling met een eerder CO-1.01-regime binnen 30 dagen voor de randomisatie.
- Behandeling met een geneesmiddel waarvan bekend is dat het tot QT-verlenging leidt (zie Bijlage 4).
- Chirurgische ingrepen zijn $\leq$ 14 dagen vóór de toediening van CO 1.01 niet toegestaan. De patiënt moet in elk geval voldoende zijn hersteld en stabiel zijn.
- Geschiedenis van allergie voor gemcitabine of eieren.
- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
- Vruchtbare patiënten (mannen en vrouwen) die weigeren adequate anticonceptie toe te passen gedurende 6 maanden na de laatste CO-1.01-dosis.
- Aanwezigheid van een ernstige of instabiele concomitante systemische aandoening die niet-compatibel is met het klinische onderzoek (bijv. middelenmisbruik, psychiatrische stoornis, een bijkomende actieve ziekte die niet onder controle is, waaronder actieve infectie, arteriële trombose en symptomatische longembolie).
- Elke andere reden waarom de onderzoeker van mening is dat de patiënt niet aan het onderzoek dient deel te nemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-04-2011
Aantal proefpersonen:	21
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	06-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2011
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	EUCTR2010-023818-31-NL
CCMO	NL34852.031.10