

Een fase I, open-label multi-center studie naar de farmacokinetiek en veiligheid van orale panobinostat bij patiënten met gevorderde solide tumoren en verschillende graden van nier functioneren

Gepubliceerd: 25-03-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Nu de resultaten uit recent afgeronde ADME-onderzoeken naar radioactief gelabeld materiaal [CLBH589B2108] met patiënten uitwezen dat zowel de nieren als de lever betrokken zijn bij de uitscheiding en het metabolisme van panobinostat, is inzicht in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36258

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PK van panobinostat in solide tumoren bij verschillende nierfuncties

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

farmacokinetiek van panobinostat bij solide tumoren en verschillende nierfuncties

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, nier functioneren, panobinostat, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het effect vaststellen van een variërende mate van nierinsufficiëntie (zoals gedefinieerd op basis van de creatinineklaring) op de farmacokinetiek van panobinostat

Secundaire uitkomstmaten

- * Het effect vaststellen van een variërende mate van nierfunctie op de veiligheid van panobinostat
- * Beoordelen of er een verband is tussen farmacokinetiek en veiligheidsparameters bij patiënten met een variërende mate van nierfunctie

Verkenkend doel:

- * Antitumoractiviteit die in verband wordt gebracht met panobinostat (extensiefase) onderzoeken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Panobinostat (LBH589) is een deacetylaseremmer (DACi) die behoort tot een qua

structuur nieuwe geneesmiddelenklasse kaneelhydroxamzuur. Het is een krachtige klasse-I/II-pan-DAC-remmer (pan-DACi) die in preklinische modellen en bij patiënten met solide tumoren en hematologische maligniteiten antitumoractiviteit heeft laten zien.

Panobinostat wordt oraal toegediend op dag 1, 3 en 5 van elke week in een cyclus van 21 of 28 dagen. De aanbevolen fase-II-dosis is vastgesteld op wekelijks drie keer per week 40 mg panobinostat voor oraal gebruik of om de week drie keer per week 60 mg voor patiënten met een primaire diagnose lymfoom of ziekte van Kahler. Analyse van gepoolde gegevens uit meerdere onderzoeken met diverse doses en schema's leverde aanvullende informatie op met betrekking tot het bijwerkingenprofiel van panobinostat bij een dosis van 40 mg. Op basis van deze gepoolde analyse is er, naast andere bijwerkingen, een grote waarschijnlijkheid van trombocytopenie graad 3 en 4 (50%) en vermoeidheid (57%) bij patiënten die werden behandeld met wekelijks drie keer per week de dosis van 40 mg. De mediane tijd tot graad 3 trombocytopenie is ongeveer 20 dagen bij een dosis van 40 mg. Deze dosis kan daarom als hoog worden beschouwd voor gebruik in een populatie patiënten met onderliggende orgaanstoornissen. Na behandeling van patiënten met 30 mg panobinostat is de mediane tijd, hoewel het totaal aantal patiënten dat werd behandeld met 30 mg klein is, tot graad 3 trombocytopenie aanzienlijk langer (70 dagen), en is de incidentie van graad 3 of 4 vermoeidheid zeer laag.

Tot op heden is de farmacokinetiek van panobinostat in diverse klinische fase-I/II-onderzoeken getypeerd bij patiënten met solide tumoren en hematologische maligniteiten. De farmacokinetiek van panobinostat lijkt niet anders te zijn bij patiënten met solide tumoren en hematologische maligniteiten. De goed afgewogen eliminatie en afwezigheid van een enkele belangrijke metabolische route van panobinostat veronderstelt dat de klinisch significante geneesmiddeleninteractie tot een minimum beperkt is, en dat niet verwacht wordt dat een veranderde orgaanfunctie van grote invloed is op de farmacokinetiek van panobinostat. Niettemin moet het effect van orgaanstoornissen op de farmacokinetiek van panobinostat nog worden onderzocht bij patiënten met solide tumoren en hematologische maligniteiten.

Doel van het onderzoek

Nu de resultaten uit recent afgeronde ADME-onderzoeken naar radioactief gelabeld materiaal [CLBH589B2108] met patiënten uitwezen dat zowel de nieren als de lever betrokken zijn bij de uitscheiding en het metabolisme van panobinostat, is inzicht in de impact van een verstoorde orgaanwerking op de farmacokinetiek van panobinostat belangrijk geworden en vormt aldus een basis voor dit onderzoek.

Het is aannemelijk dat panobinostat wordt gebruikt bij kankerpatiënten met comorbiditeit, zoals een nierfunctiestoornis. Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen het risico lopen dat ze panobinostat niet meer zo goed kunnen

uitscheiden. Verminderde uitscheiding van het geneesmiddel als gevolg van verstoorde orgaanfunctie kan leiden tot een verhoogde systemische blootstelling en mogelijke toxiciteit. Hoewel een aantal patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornis in eerdere klinische onderzoeken met panobinostat als enige geneesmiddel is opgenomen, is er momenteel geen formele beoordeling geweest van het gebruik van panobinostat bij patiënten met kanker en nierfunctiestoornis.

Het doel van dit onderzoek is de farmacokinetiek te typeren van panobinostat, toegediend als enkelvoudige orale dosis en het veiligheidsprofiel van panobinostat te evalueren bij toediening als enkelvoudige en meervoudige orale dosis aan volwassen patiënten met gevorderde solide tumoren en een variërende mate van nierinsufficiëntie. De mate van nierinsufficiëntie bij onderzoekspatiënten zal worden geclassificeerd als licht, matig of ernstig op basis van de bepaling van de creatinineklaring in 24-uursurine voorafgaand aan de eerste dosis (screening).

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-geblindeerd fase-I-onderzoek in meerdere centra ter evaluatie van de farmacokinetiek en veiligheid van panobinostat voor oraal gebruik bij patiënten met gevorderde solide tumoren en wisselend functioneren van de nier. In eerste instantie zullen patiënten met een normale nierfunctie en lichte of matige nierfunctiestoornis worden geselecteerd voor het onderzoek. Een besluit om patiënten met ernstige nierinsufficiëntie te selecteren zal worden genomen na beoordeling van de voorlopige veiligheidsgegevens van alle behandelde patiënten die de kernfase en cyclus 1 van de behandeling (extensiefase) hebben voltooid, waarvan er minstens drie (3) patiënten moeten zijn uit de matige groep. In een onwaarschijnlijk scenario kan het zijn dat de eerste 3 in het onderzoek opgenomen patiënten allemaal tot de groep met matige nierfunctiestoornissen behoren en geen last hebben van substantiële toxiciteit. Met een dergelijke situatie, op grond van historische gegevens uit eerdere onderzoeken naar panobinostat voor oraal gebruik, waarin patiënten met een normale nierfunctie en een lichte nierfunctiestoornis zijn opgenomen, zal rekening worden gehouden voordat er een besluit wordt genomen om selectie open te stellen voor patiënten met een ernstige nierstoornis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Kernfase (farmacokinetiek) (dag 1-7): Een enkele dosis panobinostat 30 mg zal op dag 1 na het ontbijt oraal worden toegediend aan alle patiënten die in het onderzoek zijn opgenomen en behandeling zullen starten. Het onderzoek begint met een kernfase die 7 dagen duurt (dag 1 tot dag 7). Indien klinisch significante toxiciteit wordt opgemerkt in de kernfase, zullen patiënten het onderzoek staken. Toediening van verlaagde doses is niet toegestaan in de kernfase. Extensiefase (cyclus 1 [dag 1] en volgende cycli): Een dosis panobinostat van 30 mg voor oraal gebruik zal drie keer per week met of zonder voedsel worden toegediend op dag 1, 3 en 5 (bv. maandag, woensdag en vrijdag) als onderdeel van een cyclus van 28

dagen aan alle patiënten die zijn opgenomen in de groepen 1, 2 of 3. Patiënten moet worden aangeraden om alle volgende doses met voedsel of nuchter te blijven innemen. Indien sprake is van ernstige trombocytopenie (>50% graad 3 of 4), zal de aanvangsdosis worden verlaagd. Dosisverlagingen ten gevolge van toxiciteit zijn uitsluitend in de extensiefase toegestaan. Op basis van de geobserveerde veiligheid bij patiënten die in het onderzoek zijn opgenomen voorafgaand aan selectie in groep 4, kan de aanvangsdosis in de extensiefase bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (groep 4) 20 mg zijn. De laagste dosis die in dit onderzoek is toegestaan, zal 20 mg panobinostat zijn en wordt om de week gegeven op dag 1, 3 en 5, ongeacht de nierfunctie. Patiënten die een dosisverlaging nodig hebben, die uitkomt onder de laagst mogelijke dosis, zullen worden teruggetrokken uit het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

De patient kan last krijgen van bijwerkingen van panobinostat, de belangrijkste bijwerkingen zijn:

- *Daling van bloedplaatjes
- *Lichte tot matige misselijkheid, braken en diarree
- *Verminderde eetlust.
- *Vermoeidheid, zich zwak of moe voelen.

Tevens dient de patient frequenter naar het ziekenhuis te komen, namelijk in de eerste week elke dag ivm de afname van farmacokinetiek monsters. Thuis dient de patient 2 x gedurende 24 uur urine te verzamelen (voor bepaling van creatinine clearance en voor farmacokinetiek).

De afname van bloed kan pijn doen of soms een lokale bloeditstorting veroorzaken.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1

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. Patiënt is ≥ 18 jaar
2. Patiënt heeft een ECOG-performancestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) van ≤ 2
3. Patiënt heeft een gedocumenteerde diagnose van gevorderde solide tumor waarvoor geen systemische standaardbehandeling bestaat
4. Patiënt heeft binnen 2 weken na aanvang met de studiemedicatie de volgende laboratoriumwaarden (die kunnen, indien nodig, worden herhaald om acceptabele waarden te verkrijgen voordat bij de screening de conclusie wordt getrokken dat hij of zij niet geschikt is voor deelname)
 - a. Creatinineklaring uit 24-uursurine (specifieke criteria voor allocatie van patiënten op grond van nierfunctie):
 - ** 80 ml/min voor de patiënten met een normale nierfunctie
 - **50 - <80 ml/min voor de patiënten met een milde nierfunctiestoornis
 - **30 - <50 ml/min voor de patiënten met een matige nierfunctiestoornis
 - * < 30 ml/min voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, indien van toepassing
 - b. Urine-onderzoek: proteïne (proteïnurie) $\leq +2$ op basis van de dipstickmethode, of <100 mg/dl op basis van de kwantitatieve methode en bloed (hematurie) $\leq +1$ op basis van de dipstickmethode voor de groep patiënten met een normale nierfunctie
 - c. Hemoglobine ≥ 9 g/dl
 - d. Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - e. Trombocytentelling $\geq 100 \times 10^9/l$
 - f. AST/ASAT en ALT/ALAT $\leq 2,5 \times$ de bovengrens van de normaalwaarde (of $\leq 5 \times$ de bovengrens van de normaalwaarde, indien verhoging van transaminase het gevolg is van ziekte)
 - g. Totale serumbilirubine $\leq 1,5 \times$ de bovengrens van de normaalwaarde

h. Patiënt met een normale nierfunctie dient concentraties te hebben aan kalium, magnesium, fosfor, totaal calcium (gecorrigeerd voor serumalbumine) of geïoniseerd calcium in serum die binnen normale grenswaarden vallen

5. Patiënt is in staat capsules te slikken

6. Patiënt, indien seksueel actief (mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd), stemt ermee in om een dubbele barrièremethode voor anticonceptie te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na afronding van de behandeling in het kader van het onderzoek.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden gedefinieerd als seksueel rijpe vrouwen die geen uterusextirpatie hebben ondergaan of die minstens 12 opeenvolgende maanden nog niet op natuurlijke wijze postmenopauzaal zijn

7. Patiënt heeft een schriftelijke toestemmingsverklaring getekend voorafgaand aan de screeningprocedures

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt is eerder behandeld met deacetylaseremmers, zoals panobinostat

2. Patiënt heeft tijdens het onderzoek, of binnen 5 dagen voorafgaand aan de eerste dosis panobinostat valproïnezuur nodig voor een medische aandoening

3. Patiënt wordt gelijktijdig met een ander antikankermedicijn behandeld

4. Patiënt heeft diuretica nodig, tenzij patiënt kaliumsparende diuretica gebruikt

5. Patiënt heeft een actieve ziekte aan het centrale zenuwstelsel of metastase in de hersenen, behalve degenen die eerder behandeld zijn en minstens 3 maanden stabiel

6. Er zijn aanwijzingen dat patiënt een andere maligne aandoening heeft die niet in remissie is, of een dergelijke maligne aandoening in de medische geschiedenis van de afgelopen 3 jaar heeft (met uitzondering van behandelde basaal- of plaveiselcelcarcinoom, of baarmoederhalskanker in situ)

7. Patiënt heeft:

a. eerder * 3 weken voorafgaand aan het begin van de behandeling chemotherapie gehad. Patiënt moet hersteld zijn van alle aan radiotherapie gerelateerde toxiciteit

b. biologische immunotherapie, waaronder monoklonale antilichamen of experimentele behandeling, * 4 weken voorafgaand aan het begin van het onderzoek ondergaan

c. * 4 weken radiotherapie of beperkte radiotherapie * 2 weken gehad voorafgaand aan het begin van het onderzoek

8. Patiënt is niet hersteld van alle behandelingsgerelateerde toxiciteit tot * CTCAE-graad 1 of de uitgangswaarde

9. Patiënt heeft een zware operatie ondergaan * 2 weken voorafgaand aan het instellen van de studiemedicatie, of is niet hersteld van bijwerkingen van een dergelijke behandeling tot * CTCAE-graad 1 of de uitgangswaarde

10. Patiënt heeft onopgeloste diarree * CTCAE-graad 2

11. Patiënt heeft een verstoorde hartfunctie met inbegrip van het volgende:

a. LVEF < de ondergrens van de normaalwaarde of norm van de instelling, zoals vastgesteld aan de hand van een ECHO of MUGA-scan

b. verplicht gebruik van permanente pacemaker

c. aangeboren lange QT-syndroom

- d.actuele ventriculaire tachyarritmieën, of in de geschiedenis
- e.bradycardie in rust, gedefinieerd als < 50 slagen per minuut
- f.QTcF > 450 msec op de screening-ECG
- g.volledig linkerbundeltakblok (LBTB), bifasciculair blok (RBBB met ofwel linker anterior hemiblok of linker posterior hemiblok)
- h.klinisch significant ST-segment en/of T-golfafwijkingen
- i.aanwezigheid van instabiele atriumfibrillatie (ventriculair responspercentage > 100 slagen/minuut). Patiënten met stabiele atriumfibrillatie mogen deelnemen aan het onderzoek mits zij niet voldoen aan de andere exclusiecriteria
- j.myocardinfarct of instabiele angina pectoris * 6 maanden voorafgaand aan het instellen van de studiemedicatie
- k.decompensatio cordis (NYHA-klasse III-IV)
- l.andere klinisch significante hartziekte en vaatziekte (bv. niet-gereguleerde hypertensie)
- 12.Patiënt gebruikt medicijnen die een relatief risico met zich meebrengen dat die het QT-interval verlengen, of Torsade de Pointes opwekken, indien die behandeling niet kan worden gestaakt of indien niet kan worden overgestapt op andere medicatie voorafgaand aan het instellen van de studiemedicatie
- 13.Patiënt heeft acuut nierfalen (bv. acute nefritis, nefritisch syndroom, acute tubulusnecrose, glomerulonefritis, pyelonefritis, actieve hydronefrose), niertransplantaat in de geschiedenis, terminale nierziekte ESRD. Niettemin is ESRD acceptabel indien een groep 4 (ernstig) is opgenomen.
- 14.Patiënt heeft dialyse nodig
- 15.Patiënt heeft gastro-intestinale dysfunctie of een gastro-intestinale ziekte die de absorptie van panobinostat aanzienlijk kan beïnvloeden (bv. ulcusziekte, niet te beheersen misselijkheid, braken, diarree, malabsorptiesyndroom, maagbypassoperatie en/of dunne darmresectie)
- 16.Patiënt heeft andere gelijktijdige ernstige en/of niet-gereguleerde medische aandoeningen (bv. niet-gereguleerde diabetes, actieve of niet-gereguleerde infectie, chronisch obstructieve of chronisch restrictieve longziekten, zoals dyspnoe in rust vanwege allerlei oorzaken, niet-gereguleerde verstoorde schildklierfunctie) die onacceptabele veiligheidsrisico's met zich mee kunnen brengen of therapietrouw kunnen verstoren
- 17.Het is bekend dat patiënt HIV-positiviteit in de geschiedenis heeft, of geactiveerde/behandelde hepatitis-B of *C; test voor screening is niet vereist
- 18.Patiënt is een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft
- 19.Patiënt is een man wiens seksuele partner(s) vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn die niet bereid zijn om een dubbele anticonceptiemethode (waarvan er één een condoom is) willen gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na het einde van de behandeling
- 20.Patiënten wil of kan zich niet houden aan het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 17-06-2010

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: nvt

Generieke naam: Panobinostat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-01-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-05-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2009-012263-34-NL

NCT00997399

NL30729.041.10