

Een open-label, dosisescalatie, farmacodynamisch, farmacokinetisch en effect van voedsel fase 1 onderzoek van E7820, toegediend als een eenmaal daagse en tweemaal daagse orale dosis voor het bepalen van de maximaal getolereerde dosis bij proefpersonen met niet-reseceerbare solide tumoren

Gepubliceerd: 03-12-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Deel A Onderzoek van het effect van voedsel
Primaire doelstelling • Voor het bepalen van het effect van een maaltijd met hoog vetgehalte op orale biologische beschikbaarheid van 50 mg E7820 in vergelijking met nuchtere condities.
Secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36618

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Behandeling van niet-reseceerbare tumoren met E7820

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eisai

Overige ondersteuning: Eisai Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Effect van voedsel, Maximaal getolereerde dosis, Niet-reseceerbare solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A: Bepaling van het effect van voedsel op dispositie van E7820

Deel B: Bepaling van de MTD voor eenmaal daagse dosering

Deel C: Bepaling van de MTD voor tweemaal daagse dosering

Secundaire uitkomstmaten

Bepaling van de veiligheid en verdraagbaarheid van QD toegediend E7820.

Bepaling van de farmacokinetica van toegediend E7820

Beoordeling van bewijs van de werkzaamheid door middel van RECIST 1.1

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

E7820 is een oraal toegediende, antiangiogene sulfonamide waarvan antitumoreffecten zijn aangetoond in een aantal tumor- en metastasemodellen. Hoewel het exacte moleculaire mechanisme waardoor E7820 angiogenese remt nog volledig moet worden verklaard, is bekend dat E7820 selectief endotheliale celgroei en buisvorming in vitro remt.

De antitumoreffecten van E7820 werden in verband gebracht met het remmen van

alfa-2-integrine-expressie in endotheliale cellen, hetgeen wordt gezien als uniek voor stoffen in zijn klasse. Een tijd- en dosisafhankelijke verlaging van alfa-2-integrine-expressie op bloedplaatjes werd ook getoond na QD toediening van E7820 aan proefpersonen.

Bij een eerste bij mensen, dosisescalatieonderzoek (Onderzoek 102), resulteerde toediening van E7820 met voedsel in vertraagde absorptie en verhoogde blootstelling. In de status met voedsel, was het gebied onder de concentratie-tijdcurve tijdens een doseringsinterval ($AUC(0-t)$) en maximale concentratie (C_{max}) respectievelijk ongeveer 58 % en 43 % hoger, hetgeen wijst op de aanwezigheid van voedsleffect. Deze resultaten werden echter gezien als niet doorslaggevend als gevolg van het kleine aantal geteste patiënten en de parallelle onderzoeksopzet. Het eerste deel van dit onderzoek zal het effect van een maaltijd met hoog vetgehalte bepalen op de dispositie van E7820 in een cross-over opzet om zeker te stellen of er een voedsleffect van klinisch belang (tenminste 30 %) is, dat de timing van toediening van E7820 in volgende delen van dit onderzoek zal bepalen. Volgens richtlijnen van de Food and Drug Administration (FDA), zal bepaling van het effect van voedsel worden uitgevoerd met 50 mg, de tablet met de hoogste doseringssterkte. In onderzoek 102 zijn chronische dagelijkse doses E7820 geëvalueerd, variërend van 10 mg tot 200 mg. Er werd een maximaal getolereerde dosis (MTD) van dagelijks 100 mg QD vastgesteld. De volgende dosis in de escalatie (200 mg) werd in verband gebracht met onacceptabele toxiciteit. Er werden geen tussenliggende doses tussen 100 mg en 200 mg bestudeerd. Deel B van dit onderzoek zal het onderzoeken van doses E7820 boven 100 mg maar minder dan 200 mg zijn, gericht op het vaststellen van een hogere MTD voor QD dosering.

Een farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) modellerings- en simulatieanalyse die gegevens van preklinische experimenten en Onderzoek 102 integreerde, toonde aan dat een dagelijkse dosering van 200 mg zou resulteren in een vermindering van alfa-2-integrine-expressie begeleid door 90 % tumorstase bij meer dan 95 % van de patiënten, terwijl een dosering van tweemaal daags 50 mg bleek te resulteren in nog sterkere en langduriger remming dan werd voorspeld voor een dosering van 200 mg QD.

Bovendien kan een tweemaal daagse toediening een betere werkzaamheid en toxiciteit mogelijk maken dan een eenmaal daagse toediening. Dit resultaat wordt gesteund door de farmacokinetische kenmerken van E7820 en klinische onderzoeken (Onderzoek 102, Onderzoek 204). De relatief korte eliminatiehalfwaardetijd geeft aan dat tweemaal daagse, in plaats van dagelijkse toediening, zal resulteren in plasmablootstelling die werkzaamheidsniveaus van E7820 gedurende 24 uur beter handhaven. Bovendien kunnen lagere C_{max} -spiegels die worden bereikt na tweemaal daagse dosering, de toxiciteit verbeteren die in verband wordt gebracht met hogere C_{max} -spiegels na dagelijkse dosering op de MTD. Dit resultaat geeft de mogelijkheid aan een hogere totale dagelijkse dosis en hogere MTD met BID dosering te bereiken, die

mogelijk meer biologisch actief is.

Doel van het onderzoek

Deel A Onderzoek van het effect van voedsel

Primaire doelstelling

- Voor het bepalen van het effect van een maaltijd met hoog vetgehalte op orale biologische beschikbaarheid van 50 mg E7820 in vergelijking met nuchtere condities.

Secundaire doelstellingen

- Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van E7820.
- Het bepalen van de farmacokinetica (PK) van E7820.

Deel B: MTD-bepaling voor dagelijks (QD) doseringsschema

Primaire doelstelling

- Het bepalen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) van E7820 oraal toegediend, eenmaal daags (QD).

Secundaire doelstellingen

- Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van QD toegediend E7820 .
- Het bepalen van de farmacokinetica van QD toegediend E7820.
- Het beoordelen van bewijs van de werkzaamheid door middel van RECIST 1.1.

Deel C MTD-bepaling voor tweemaal daags (BID) doseringsschema

Primaire doelstelling

- Het bepalen van de MTD van oraal toegediend E7820, tweemaal daags (BID).

Secundaire doelstelling

- Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van BID toegediend E7820 .
- Het bepalen van de farmacokinetica van BID toegediend E7820.
- Het beoordelen van bewijs van de werkzaamheid door middel van RECIST 1.1

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek omvat drie delen: Deel A (Onderzoek naar effect van voedsel), Deel B (Bepaling van MTD voor QD dosering) en Deel C (Bepaling van MTD voor BID dosering).

Deel A zal eerst worden geïnitieerd. Deel B en C zal in parallel met elkaar worden geïnitieerd nadat de PK-resultaten van Deel A zijn geëvalueerd.

Behandelingscycli met E7820 zullen worden gedefinieerd als 28 dagen lang.

Deel A (Effect van voedsel)

Dit is een open-label, gerandomiseerd, enkele dosis, 2-weg cross-over onderzoek naar het effect van voedsel bij proefpersonen met niet-reseceerbare of refractaire solide tumoren.

Deel A zal in drie fasen worden uitgevoerd: een voorbehandelingsfase, een behandelingsfase en een verlengingsfase.

Deel A Voorbehandelingsfase

- Zal niet langer duren dan 21 dagen en zal omvatten:
 - o Een screeningperiode voor het verkrijgen van toestemming na ontvangst van informatie en voor het bepalen van de geschiktheid van elke proefpersoon.

o Een basislijnperiode voor het bepalen van de kenmerken van de ziekte van elke proefpersoon voorafgaand aan behandeling.

Deel A Behandelingsfase

- Elke proefpersoon (minimaal 12 proefpersonen) zal worden ingedeeld conform een randomisatiecode voor ontvangst van een enkele dosis van 50 mg E7820 op Dag 1, hetzij na 10 uur nuchter te zijn geweest, of onmiddellijk na het eten van een ontbijt met hoog vetgehalte. Na een uitwasperiode van 7 dagen zullen de proefpersonen kruisen en zal op Dag 8 een tweede dosis van 50 mg E7820 worden toegediend.
- De behandelingsfase eindigt wanneer een proefpersoon de laatste PK-beoordeling voltooit. Op dat tijdstip zal deze proefpersoon overgaan in de Verlengingsfase.

Deel A Verlengingsfase

- Proefpersonen die nog steeds worden behandeld zullen doorgaan E7820 100 mg QD in de nuchtere toestand te ontvangen.
- De onderzoeksbehandeling zal voortduren tot ziekteprogressie, ontwikkeling van onacceptabele toxiciteit, intrekking van toestemming of stoppen met de ontwikkeling van E7820 door de Sponsor.

Deel B: Bepaling van MTD na QD dosering

Deel B is een onderzoek naar meerdere doses, opgezet voor het bepalen van de MTD van E7820 gegeven in een QD dosering. Het zal in drie fasen worden uitgevoerd: een voorbehandelingsfase, een behandelingsfase met een expansiecohort en een verlengingsfase. De resultaten van Deel A zullen worden geëvalueerd om te bepalen of E7820 met of zonder voedsel in Deel B zal worden toegediend.

Deel B Voorbehandelingsfase

- Zal niet langer duren dan 21 dagen en zal omvatten:
 - o Een screeningperiode voor het verkrijgen van toestemming na ontvangst van informatie en voor het bepalen van de geschiktheid van elke proefpersoon.
 - o Een basislijnperiode voor het bepalen van de kenmerken van de ziekte van elke proefpersoon voorafgaand aan behandeling.

Deel B Behandelingsfase

Behandelingscycli voor QD MTD-bepaling

- De aanvangsdosis zal 150 mg QD zijn. Dosisescalatie boven 170 mg zal zodanig zijn dat de dosis minder blijft dan 200 mg en de dosisescalatie zal worden geleid door het toxiciteitsniveau dat op het vorige dosisniveau werd opgemerkt.
 - Wanneer 150 mg QD resulteert in onacceptabele toxiciteiten zal de dosis worden gedeëscaleerd tot 120 mg. Wanneer de dosis van 120 mg resulteert in onacceptabele toxiciteiten, zullen geen verdere dosisdeëscalaties worden gemaakt.
 - De MTD zal worden bepaald op basis van de incidentie van DLT*s in Cyclus 1
- ##### Behandelingscycli voor expansiecohort op de QD MTD
- Zodra de MTD in verband met QD dosering is geïdentificeerd, zal een expansiecohort van zes extra proefpersonen worden opgenomen en behandeld op de MTD. Deze zes extra proefpersonen zullen DCE-MRI- en DW-MRI-beeldvorming ondergaan om de anti-angiogene en directe antitumoreffecten van E7820 te onderzoeken.

De behandelingsfase voor alle proefpersonen in Deel B eindigt wanneer de laatste opgenomen proefpersoon zes behandelingscycli heeft voltooid of zich voortijdig terugtrekt. Op dit tijdstip zullen alle proefpersonen overgaan in de Verlengingsfase.

Deel B Verlengingsfase

- Proefpersonen zullen dezelfde behandeling blijven ontvangen als deze die zij tijdens de behandelingsfase hebben ontvangen.

De onderzoeksbehandeling zal voortduren tot ziekteprogressie, ontwikkeling van onacceptabele toxiciteit, intrekking van toestemming of stoppen met de ontwikkeling van E7820 door de Sponsor.

Deel C: Bepaling van MTD na BID dosering

Deel C is een onderzoek naar meerdere doses, opgezet voor het bepalen van de MTD van E7820 gegeven in BID dosering. Het zal in drie fasen worden uitgevoerd: een voorbehandelingsfase, een behandelingsfase met een expansiecohort en een verlengingsfase. De resultaten van Deel A zullen worden geëvalueerd om te bepalen of E7820 in Deel C met of zonder voedsel zal worden toegediend.

Deel C Voorbehandelingsfase

- Zal niet langer duren dan 21 dagen en zal omvatten:
 - o Een screeningperiode voor het verkrijgen van toestemming na ontvangst van informatie en voor het bepalen van de geschiktheid van elke proefpersoon.
 - o Een basislijnperiode voor het bepalen van de kenmerken van de ziekte van elke proefpersoon voorafgaand aan behandeling.

Deel C Behandelingsfase

Behandelingscycli voor BID MTD-bepaling

- De aanvangsdosis van E7820 zal 50 mg BID zijn. Indien mogelijk door de eerder genoemde regels voor dosisescalatie (3+3 opzet), zullen de dosisescalaties tot 60 mg BID, 80 mg BID en 100 mg BID zijn. Verdere escalatie tot doses van meer dan 100 mg BID zal worden overwogen wanneer 100 mg BID niet wordt geïdentificeerd als de MTD.

- De MTD zal worden bepaald op basis van de incidentie van DLT*s in Cyclus 1

Behandelingscycli voor expansiecohort op de QD MTD

- Zodra de MTD in verband met BID dosering is geïdentificeerd, zal een expansiecohort van zes extra proefpersonen worden opgenomen en behandeld op de MTD. Deze zes extra proefpersonen zullen DCE-MRI- en DW-DWI-MRI-beeldvorming ondergaan om de anti-angiogene effecten en directe antitumoreffecten van E7820 te onderzoeken.

De behandelingsfase voor alle proefpersonen in Deel C eindigt wanneer de laatste proefpersoon zes behandelingscycli heeft voltooid of zich voortijdig terugtrekt. Op dit tijdstip zullen alle proefpersonen overgaan in de Verlengingsfase.

Deel C Verlengingsfase

- Proefpersonen zullen dezelfde behandeling blijven ontvangen als deze die zij tijdens de behandelingsfase hebben ontvangen.

De onderzoeksbehandeling zal voortduren tot ziekteprogressie, ontwikkeling van onacceptabele toxiciteit, intrekking van toestemming of stoppen met de

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit onderzoek bestaat uit drie onderdelen. Onderdeel A (onderzoek naar het effect van voedsel), Onderdeel B (vaststellen van de MTD voor QD dosering) en Onderdeel C (vaststellen van de MTD bij BID dosering). Eerst wordt begonnen met onderdeel A. Nadat de PK-resultaten van onderdeel A zijn geëvalueerd, worden de onderdelen B en C tegelijkertijd gestart. De onderdelen B en C worden toebedeeld aan afzonderlijke locaties, totdat de inschrijving voor een van de twee onderdelen vol is. Op dat moment gaan alle locaties door met het inschrijven voor dat onderdeel van het onderzoek waarvoor nog mensen worden gezocht. De behandelingscycli met E7820 worden gedefinieerd als 28 dagen durend.

Onderdeel A - behandelingsfase · Elke proefpersoon (minimaal 12 proefpersonen) wordt volgens een randomisatiecode toegewezen voor het krijgen van een enkelvoudige dosis van 50 mg E7820 op dag 1, na 10 uur vasten of onmiddellijk na het consumeren van een vetrijk ontbijt. Na een uitwasperiode van 7 dagen worden de proefpersonen gekruist en een tweede dosis van 50 mg E7820 wordt op dag 8 toegediend. De proefpersonen eten binnen 30 minuten voorafgaand aan het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel het vetrijke ontbijt en krijgen dus binnen 30 minuten na het beginnen met het consumeren van het ontbijt hun dosis E7820. Elke behandeling wordt 's ochtends toegediend in combinatie met 240 ml niet-koolzuurhoudend water op kamertemperatuur. De proefpersonen gaan door met vasten (of eten niet meer) totdat de 4 uur durende onderzoeksprocedures voltooid zijn, waarna een standaardlunch wordt geserveerd. Water drinken is toegestaan in de periode van vasten, behalve binnen 1 uur voor en 1 uur na de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. De behandelingsfase eindigt wanneer voor de proefpersoon de laatste PK-beoordeling is beëindigd. Op dat moment gaat de proefpersoon over naar de extensiefase. · Als een proefpersoon geen volledig ontbijt consumeert (indien van toepassing) en niet alle PK-beoordelingen voltooit, wordt een extra proefpersoon gerandomiseerd om er zeker van te zijn dat er in elke groep 6 proefpersonen zijn die alle PK-beoordelingen doorlopen.

Onderdeel A Extensiefase · De proefpersonen die nog worden behandeld, blijven E7820 100 mg QD krijgen op de nuchtere maag. · De onderzoeksbehandeling wordt voortgezet totdat ziekteprogressie, ontwikkeling van onacceptabele toxiciteit of intrekking van de informed consent optreedt of de verrichter staakt met het ontwikkelen van E7820.

Onderdeel B: Vaststellen van de MTD na eenmaal daagse dosering Onderdeel B is een multiple dose-studie om de MTD van E7820 toegediend als eenmaal daagse dosering vast te stellen. De studie wordt in drie fasen uitgevoerd: een voorbehandelingsfase, een behandelingsfase met een expansiecohort en een extensiefase. De resultaten van onderdeel A worden geëvalueerd om vast te stellen of E7820 in onderdeel B met of zonder voedsel moet worden toegediend. Proefpersonen worden voor onderdeel B van het onderzoek geïnccludeerd met behulp van een conventioneel algoritme (3+3 proefpersonen per dosisniveau) om de MTD te bepalen. De dosis E7820 wordt geëscaleerd indien 0 van de 3 of ≤ 1 van de 6 proefpersonen een dosisbeperkende toxiciteit (DLT) ervaren. De dosis wordt weer verlaagd indien twee of meer proefpersonen een DLT ervaren. Voorafgaand aan escalatie naar een hoger dosisniveau worden de bijwerkingen bij de patiënten in het huidige cohort met de onderzoekers en de verrichter besproken en wordt met wederzijdse instemming een besluit genomen over het volgende dosisescalatieniveau. De MTD wordt gedefinieerd als het hoogste dosisniveau waarbij niet meer dan 1 van de 6 proefpersonen een DLT ervaren en waarbij bij de eerstvolgende hogere dosis ten minste 2

van 3 of 2 van 6 proefpersonen een DLT ervaren. Als echter minder dan zes proefpersonen op dit dosisniveau zijn getest, worden extra proefpersonen voor de studie geïnccludeerd en getest, zodat minimaal 6 proefpersonen deelnemen die nodig zijn voordat een MTD kan worden bepaald.

Onderdeel B Voorbehandelingsfase · Duurt niet langer dan 21 dagen en houdt in:

- o Een screeningsperiode voor het verkrijgen van de informed consent en om de geschiktheid van elke proefpersoon vast te stellen.
- o Een baselineperiode om voorafgaand aan de behandeling voor iedere patiënt de ziektekenmerken te bepalen.

Onderdeel B - behandelingsfase Behandelingscycli voor vaststelling van MTD bij eenmaal daagse dosering · De startdosis is 150 mg eenmaal daags. Indien toegestaan op basis van de geldende regels voor dosisesescalatie ('3+3 opzet'), is de eerste escalatie naar 170 mg eenmaal daags. Verdere escalatie naar doses die hoger zijn dan 170 mg eenmaal daags, worden overwogen als het dosisniveau niet de MTD blijkt te zijn. Dosisesescalatie naar hoger dan 170 mg blijft onder een dosis van 200 mg en de dosisesescalatie wordt bepaald op basis van de toxiciteit die bij het eerdere dosisniveau werd waargenomen.

- Als de eenmaal daagse dosis van 150 mg onacceptabele toxiciteit tot gevolg heeft, wordt de dosis gede-escaleerd naar 120 mg.
- Als de dosis van 120 mg onacceptabele toxiciteit tot gevolg heeft, wordt de dosis niet verder gede-escaleerd.

(De expansiefase van onderdeel B > hieronder beschreven > wordt dan gestart bij een eenmaal daagse dosis van 100 mg.

- De MTD wordt vastgesteld op basis van de incidentie van DLT's in cyclus 1, hoewel de resultaten van toxiciteit die in de opvolgende cycli optreden ook zullen worden meegenomen.

Als in latere cycli op dit dosisniveau ernstige toxiciteit optreedt, kan een verlaging van de MTD worden overwogen.

Behandelingscycli voor expansiecohort bij MTD bij eenmaal daagse dosis · Wanneer eenmaal de MTD bij eenmaal daagse dosering is bepaald, wordt een expansiecohort van zes extra proefpersonen geïnccludeerd en behandeld met MTD. Deze zes extra proefpersonen ondergaan een DCE-MRI en een DWI-MRI om de anti-angiogene en directe antitumoreffecten van E7820 te onderzoeken.

- Als een proefpersoon niet minimaal één post-baseline DCE-MRI/DWI-MRI beoordeling voltooit naast de beoordeling op baselineniveau, wordt een extra proefpersoon toegevoegd om de deelname van 6 proefpersonen met minimaal een beoordeling op 2 tijdstippen te garanderen.

De behandelingsfase voor alle proefpersonen in onderdeel B eindigt wanneer de laatst geïnccludeerde proefpersoon zes behandelingscycli heeft voltooid of wanneer deze voortijdig stopt. Op dat moment gaan alle proefpersonen over naar de extensiefase.

Onderdeel B Extensiefase · De proefpersonen blijven dezelfde behandeling krijgen als de behandeling die zij tijdens de behandelingsfase kregen. De onderzoeksbehandeling wordt voortgezet totdat ziekteprogressie, ontwikkeling van onacceptabele toxiciteit of intrekking van de informed consent optreedt of de verrichter staakt met het ontwikkelen van E7820.

Onderdeel C: vaststellen van de MTD na tweemaal daagse dosering Onderdeel C is een multiple dose studie om de MTD van E7820 toegediend als tweemaal daagse dosering vast te stellen. Het wordt in drie fasen uitgevoerd: een voorbehandelingsfase, een behandelingsfase met een expansiecohort en een extensiefase. De resultaten van onderdeel A worden geëvalueerd om vast te stellen of E7820 in onderdeel C met of zonder voedsel moet worden toegediend. Proefpersonen worden voor onderdeel C van het onderzoek geïnccludeerd met behulp van een conventioneel algoritme (3+3 proefpersonen per dosisspiegel) om de MTD te bepalen. De dosis E7820 wordt verhoogd indien 0 van de 3 of 1 van de 6 proefpersonen een dosisbeperkende toxiciteit (DLT) ervaart. De dosis wordt weer gede-escaleerd indien twee of meer proefpersonen een dosisbeperkende toxiciteit (DLT) ervaren. Voorafgaand aan escalatie naar een hoger dosisniveau worden de bijwerkingen bij de patiënten in het huidige cohort met de

onderzoekers en de verrichter besproken en wordt met wederzijdse instemming een besluit genomen over het volgende dosisescalatieniveau. De MTD wordt gedefinieerd als de hoogste dosis waarbij niet meer dan 1 van de 6 proefpersonen een DLT ervaart en waarbij bij de eerstvolgende hogere dosis ten minste 2 van de 3 of 2 van de 6 proefpersonen een DLT ervaren. Als echter minder dan zes proefpersonen op dit dosisniveau zijn getest, worden extra proefpersonen voor de studie geïnccludeerd en getest, zodat minimaal 6 proefpersonen meedoen die nodig zijn voordat een MTD kan worden bepaald. Onderdeel C

Voorbehandelingsfase · Duurt niet langer dan 21 dagen en houdt in: o Een screeningsperiode voor het verkrijgen van de informed consent en om de geschiktheid van elke proefpersoon vast te stellen. o Een baselineperiode om voorafgaand aan de behandeling voor iedere patiënt de ziektekenmerken te bepalen. Onderdeel C Behandelingsfase Behandelingscycli voor vaststelling van MTD bij tweemaal daagse dosering · De startdosis is tweemaal daags 50 mg E7820. Indien toegestaan op basis van de voorafgaande regels voor dosisescalatie (3 + 3 opzet), zullen de dosisescalaties naar 60, 80 en 100 mg BID zijn. Verdere escalatie naar doses die hoger zijn dan 100 mg tweemaal daags, zullen worden overwogen indien het dosisniveau van 100 mg BID niet de MTD blijkt te zijn. De mate van extra dosisescalatie wordt vastgesteld volgens het niveau van toxiciteit dat bij het eerdere dosisniveau werd waargenomen. · De MTD wordt vastgesteld op basis van de incidentie van DLT's in cyclus 1, hoewel de resultaten van toxiciteit die in de opvolgende cycli optreden ook zullen worden meegenomen. Als in latere cycli op dit dosisniveau ernstige toxiciteit optreedt, kan een verlaging van de MTD worden overwogen. Behandelingscycli voor expansiecohort bij MTD bij eenmaal daagse dosis · Wanneer eenmaal de MTD bij tweemaal daagse dosering is bepaald, wordt een expansiecohort van zes extra proefpersonen geïnccludeerd en behandeld met MTD. Deze zes extra proefpersonen ondergaan een DCE-MRI en een DWI-MRI om de anti-angiogene effecten en directe antitumoreffecten van E7820 te onderzoeken. · Als een proefpersoon niet minimaal één post-baseline DCE-MRI/DWIMRI beoordeling voltooit naast de beoordeling op baseline niveau, wordt een extra proefpersoon toegevoegd om de deelname van 6 proefpersonen met minimaal een beoordeling op 2 tijdstippen te garanderen. De behandelingsfase voor alle proefpersonen in onderdeel C eindigt wanneer de laatste proefpersoon zes behandelingscycli heeft voltooid of wanneer deze voortijdig stopt. Op dat moment gaan alle proefpersonen over naar de extensiefase. Onderdeel C Extensiefase · De proefpersonen blijven dezelfde behandeling krijgen als de behandeling die zij tijdens de behandelingsfase kregen. De onderzoeksbehandeling wordt voortgezet totdat ziekteprogressie, ontwikkeling van onacceptabele toxiciteit of intrekking van de informed consent optreedt of de verrichter staakt met het ontwikkelen van E7820.

Inschatting van belasting en risico

Deelname houdt risico's van schade of ongemak door het onderzoeksgeneesmiddel of de procedures en tests in die tijdens het onderzoek worden gedaan:

- bijwerking van het onderzoeksgeneesmiddel: nadelige effecten op het beenmerg die het risico verhogen van: daling in het aantal witte bloedcellen, daling in het aantal rode bloedcellen, daling in het aantal bloedplaatjes; maagdarmproblemen; hoofdpijn, vermoeidheid, haaruitval, gewichtsverlies en verlies van eetlust, koorts, slaapproblemen, dermatitis; Verhoogde leverenzymspiegels (AST en ALT) in het bloed...

Dit is geen volledige lijst van alle bijwerkingen die in verband met dit

product zijn opgemerkt.

- De effecten van het onderzoeksgeneesmiddel op het ongeboren kind zijn op dit moment niet bekend. Het is echter waarschijnlijk dat E7820, net als alle andere antikankergeneesmiddelen, schadelijk zou zijn voor een ongeboren kind; daarom is het riskant voor vrouwen en houdt het onderzoek het gebruik van anticonceptieve vereisten in.

- Risico*s van onderzoekspecifieke procedures:

o MUGA-scans: allergische reacties op radiofarmaceutica kunnen zich voordoen maar komen zeer zelden voor en zijn over het algemeen mild.

o Bij CT-, MRI-scans, DCE-MRI/DWI-MRI- en voor botscans wordt een contrastoplossing geïnjecteerd: er is een mogelijk risico van pijn, zwelling, een bloeditstorting of (zelden) infectie op de injectieplek. Het CT-contrastmateriaal kan huiduitslag, rood aanlopen, misselijkheid, braken, of (zelden) een allergische reactie veroorzaken.

o

o Bloedmonsters: mogelijkheid van pijn, zwelling, bloeditstorting, bloeding of infectie op de plek waar de naald is ingebracht of een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen.

Contactpersonen

Publiek

Eisai

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

Wetenschappelijk

Eisai

European Knowledge Centre, Mosquito Way,
Hatfield, 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. Leeftijd 18 jaar of ouder.
2. Histologisch of cytologisch bewijs van een niet-reseceerbare of refractaire solide tumor.
3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 2 .
4. Adequate leverfunctie als aangetoond door bilirubine $\leq 1,5$ keer de bovenlimieten van normaal (ULN) en alkalische fosfatase, alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) $\leq 3 \times$ ULN (in het geval van levermetastasen $\leq 5 \times$ ULN). In het geval dat alkalische fosfatase $> 3 \times$ ULN (bij het ontbreken van levermetastasen) of $> 5 \times$ ULN (in aanwezigheid van levermetastasen) is EN van de proefpersoon ook bekend is dat deze botmetastasen heeft, moet de leverspecifieke alkalische fosfatase worden gescheiden van het totaal en worden gebruikt voor het bepalen van de leverfunctie in plaats van de totale alkalische fosfatase.
5. Adequate nierfunctie als aangetoond door serumcreatinine $\leq 2,0$ mg/dl ($177 \mu\text{mol/l}$) of berekende creatinineklaring ≥ 40 ml/min. volgens de Cockcroft-Gault formule.
6. Schriftelijk toestemming geven na ontvangst van informatie.
7. Bereid en in staat zijn te voldoen aan alle aspecten van het protocol.
8. Adequate beenmergfunctie als aangetoond door absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, hemoglobine ≥ 9 g/dl ($5,5 \text{ mmol/l}$) en bloedplaatjestelling $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$.
9. Alle vrouwen moeten een negatief serum- β -hCG-testresultaat of een negatief urinezwangerschapstestresultaat hebben tijdens screening en op basislijn. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn een medische acceptabele anticonceptiemethode te gebruiken (bijv. onthouding, een spiraaltje [IUD], een zeer effectieve anticonceptiemethode zoals een condoom + spermicide of condoom + pessarium met spermicide, een anticonceptie-implantaat, een oraal anticonceptivum of een partner die een vasectomie heeft ondergaan met bevestigde azoöspermie) tijdens de gehele onderzoeksperiode en gedurende 30 dagen na het stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel. De enige proefpersonen die niet aan deze vereiste hoeven te voldoen zijn postmenopauzale vrouwen (gedefinieerd als ouder dan 50 jaar en tenminste 12 maanden met amenorroe) of proefpersonen die chirurgisch zijn gesteriliseerd (bvb. als gevolg van tubaligatie, hysterectomie of bilaterale ooforectomie) of die op andere wijze steriel zijn gebleken. Alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd en die hormonale anticonceptiva gebruiken moeten gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan dosering een stabiele dosis van hetzelfde hormonale anticonceptivum hebben gebruikt

en dienen tijdens het onderzoek en gedurende 30 dagen na het stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel hetzelfde anticonceptivum te blijven gebruiken.

10. Mannelijke proefpersonen die partners zijn van vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (bvb. condoom + spermicide, condoom + pessarium met spermicide, een spiraaltje) of hun partners moeten deze gebruiken, ten minste 1 menstruele cyclus voorafgaand aan de aanvang met onderzoeksgeneesmiddel(en) te beginnen, tijdens de gehele onderzoeksperiode en gedurende 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, tenzij zij seksuele onthouding toepassen of een geslaagde vasectomie hebben ondergaan. Personen met partners die hormonale anticonceptiva gebruiken moeten ook een extra goedgekeurde anticonceptiemethode gebruiken (zoals eerder beschreven).

Extra inclusiecriteria specifiek alleen voor Deel B en C Expansiecohorten

11. Proefpersonen moeten minimaal één metastatische laesie hebben, HETZIJ ≥ 3 cm in de long of lever OF een laesie ≥ 2 cm in andere delen van het lichaam die minder beweging ondervinden tijdens het ademen. Het bestaan van een laesie van een geschikt formaat dient te worden bepaald op basis van de CT-scan voorafgaand aan de behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Metastasen in het centrale zenuwstelsel
2. Hemoptyse.
3. Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten.
4. Proefpersonen die bestraling hebben gehad op $\geq 30\%$ van hun beenmerg.
5. Proefpersonen die therapeutische anticoagulantitherapie met warfarine of gerelateerde vitamineantagonisten nodig hebben. Men kan profylactische doses van heparine of heparine met laag moleculair gewicht of trombineremmers gebruiken in plaats van warfarine.
6. Linker ventriculaire ejectiefractie $< 50\%$ op echocardiografie of MUGA-scanning.
7. Antikankertherapieën die niet minimaal 28 dagen (42 dagen in geval van mitomycine C of nitrosoureumderivaten) vóór de behandeling met E7820 (anders dan een chirurgische ingreep of behandeling met een proteïnekinaseremmer die minimaal één week voorafgaand aan behandeling met E7820) zijn voltooid.
8. Onvolledig herstel van eerdere radiotherapie of chirurgische ingreep anders dan resterende cutane effecten of stabiele $<$ Graad 2 gastrointestinale toxiciteit.
9. Voorgeschiedenis van een ischemisch hartincident, myocardinfarct of instabiele hartziekte binnen 3 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek.
10. Een klinisch significante elektrocardiogram (ECG) afwijking, inclusief een duidelijke basislijnprolongatie van QTc-interval > 480 msec.
11. Aanwijzing van klinisch significante ziekte (bijv., hart-, ademhalings-, maagdarm-, nierziekte) die naar de mening van de onderzoeker(s) van invloed zouden kunnen zijn op de veiligheid van de proefpersoon of de uitvoering van het onderzoek.
12. Gelijktijdige behandeling met CYP3A4-remmers zoals verapamil, ciclosporine, kinidine, erytromycine, mibefradil, claritromycine en azolen.
13. Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij uitgebreid worden gemetaboliseerd door CYP2C9 en/of CYP2C19.

14. Chronische behandeling met bekende inductoren van CYP3A4 binnen vier weken na ontvangst van de behandeling met E7820 anders dan corticosteroiden.
 15. Proefpersonen die een positief testresultaat hebben voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis A, hepatitis B of hepatitis C.
 16. Lijden aan psychotische stoornis(sen) en/of instabiele recurrerende affectieve stoornis(sen) evident door het gebruik van antipsychotica of (een) suïcidale poging(en) hebben gehad binnen ongeveer de afgelopen 2 jaar.
 17. Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholafhankelijkheid of -misbruik binnen ongeveer de afgelopen 2 jaar.
 18. Aanwezigheid van een progressieve ziekte van het centraal zenuwstelsel (CZS), inclusief degeneratieve CZS-ziekten en progressieve tumoren.
 19. Patiënten met meningeale carcinomatose.
 20. Pulmonale lymfangitische betrokkenheid die resulteert in pulmonale disfunctie waarvoor actieve behandeling, inclusief het gebruik van zuurstof, nodig is.
 21. Gebruik van recreatieve drugs.
 22. Elke voorgeschiedenis van of gelijktijdige medische conditie die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen van de patiënt om het onderzoek veilig te beëindigen zou compromitteren.
- Extra exclusiecriteria specifiek voor Deel B en C Expansiecohorten
- Proefpersonen die zijn opgenomen in de Expansiecohort van Deel B en C van het onderzoek zijn om de volgende redenen uitgesloten van DCE-MRI/DWI-MRI-procedures:
1. Hartpacemaker
 2. Ferromagnetische metaalimplantaten anders dan de als veilig goedgekeurde voor gebruik bij MRI-scanners (bijv. aneurysmaklemmen, granaatscherven)
 3. Obesitas die limieten van de apparatuur overschrijden
 4. Onvermogen om DCE-MRI/DWI-MRI-scanningprocedure te tolereren
 5. Voorgeschiedenis van ernstige allergische reactie op MR-contrastmiddel.

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: 18-07-2011
Aantal proefpersonen: 24
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: E7820 - LIFE
Generieke naam: N-(3-cyano-4-methyl-1H-indol-7-yl)-3-cyanobenzeensulfonamide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-12-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-02-2011
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)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2016
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	EUCTR2010-023655-28-NL
CCMO	NL34741.031.10