

Wekelijks toediening van (tweemaal daags) orale docetaxel in combinatie met ritonavir

Gepubliceerd: 15-03-2010 Laatst bijgewerkt: 04-05-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is de maximale tolereerbare dosis (MTD) vast te stellen van tweemaal daags oraal docetaxel (als ModraDoc001 10 mg capsules) icm ritonavir in een wekelijks schema, dat veilig toe te dienen is aan patienten met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39193

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

N10BOM

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

kanker, maligniteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: docetaxel, oraal, ritonavir

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van dit onderzoek is de maximale tolereerbare dosis (MTD) vast te stellen van tweemaal daags oraal docetaxel (als ModraDoc001) icm ritonavir in een wekelijks schema, dat veilig toe te dienen is aan patienten met kanker.

Secundaire uitkomstmaten

- Het vaststellen van de systemische blootstelling van tweemaal daags ModraDoc001 10 mg capsules icm ritonavir.
- Het vaststellen van de hematologische en niet-hematologische bijwerkingen van oraal docetaxel icm ritonavir.
- Het vaststellen van de anti-tumor activiteit van oraal docetaxel icm ritonavir
- Het vaststellen van de systemische blootstelling vande nieuwe oral formulering ModraDoc001 10 mg tabletten icm ritonavir
- Het vaststellen van de systemische blootstelling vande nieuwe oral formulering ModraDoc001 10/50 mg tabletten
- Het vaststellen van het effect van het co-formuleren van ritonavir met docetaxel op de systemische blootstelling van docetaxel.
- Het vaststellen van de inter- en intrapatient variabiliteit in plasma PK van docetaxel na toediening van ModraDoc001 10 mg capsule icm ritonavir, ModraDoc003 10 mg tabletten icm ritonavir en ModraDoc004 10/50 mg tabletten.

- Het vaststellen van het effect van de functionele genetische polymorfismes in 5 genen (SLCO1B3, ABCB1, ABCC2, CYP3A4 and CYP3A5) op de farmacokinetiek van orale docetaxel.
 - Het vaststellen van de systemische blootstelling vande nieuwe oral formulering ModraDoc005 10 mg tabletten icm ritonavir
 - Het vaststellen van de DLTs en recommended dose (voor fase 2 studies) van tweemaal daags docetaxel (als ModraDoc005 tabletten) icm ritonavir in een wekelijks schema, dat veilig toe te dienen is aan patienten met kanker.
- Het vaststellen van de systemische blootstelling vande nieuwe oral formulering ModraDoc006 10 mg tabletten icm ritonavir
- Het vaststellen van de DLTs en recommended dose (voor fase 2 studies) van tweemaal daags docetaxel (als ModraDoc006 tabletten) icm ritonavir in een wekelijks schema, dat veilig toe te dienen is aan patienten met kanker.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Orale toediening van geneesmiddelen heeft vele voordelen voor de patient ten opzichte van intraveneuze toediening. De orale biobeschikbaarheid van docetaxel IV-oplossing is alleen laag en variabel. Deze wordt onder andere gelimiteerd door de metaboliserende cytochrome P450 (CYP) enzymen, welke in overvloed aanwezig zijn in het maagdarmkanaal. Inhibitie van de CYP3A4 enzymen door middel van ritonavir (een anti-vriaal geneesmiddel) heeft in verschillende studies bewezen de biobeschikbaarheid van docetaxel te verbeteren.

De apotheek van het Slotervaart Ziekenhuis en het NKI heeft een orale capsule ontwikkeld voor docetaxel, ModraDoc001. Momenteel loopt er op ons instituut een dosis escalatie studie met ModraDoc001 icm ritonavir eenmaal per week. Inmiddels is ModraDoc001 al in meer dan 40 patienten onderzocht in deze studie. De voorlopige resultaten hiervan zijn veelbelovend en er lijkt een lineair verband te bestaan tussen de dosis docetaxcel (als ModraDoc001) en de

blootstelling hiervan. Op basis van ervaringen van eerdere studies met orale taxanen (als drankoplossing) zal met een tweemaal daags schema onderzocht worden of de blootstelling van ModraDoc001 kan worden vergroot en verlengd, zonder een toename van ernstige bijwerkingen.

De apotheek heeft recent ook 2 andere toedieningsvormen ontwikkeld voor docetaxel, ModraDoc003 10 mg tabletten en ModraDoc004 10/50 mg tabletten. Beide bestaan uit gesproeidroogde solid dispersions van docetaxel, die tot tabletten zijn geslagen. Het verschil tussen beide is dat ritonavir is toegevoegd aan de co-formulering van ModraDoc004 10/50 mg tabletten. Beide toedieningsvormen worden onderzocht in arm B om vast te stellen of deze formuleringen vergelijkbare pharmacokinetische eigenschappen van docetaxel bevatten als de capsule formulering.

In de armen C en D worden tablet formulering onderzocht, de tablet formulering ModraDoc005 tablet onderzocht in arm C gaf een lage blootstelling. Daarom is de arm D toegevoegd waarin de ModraDoc006 tablet wordt onderzocht.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is de maximale tolereerbare dosis (MTD) vast te stellen van tweemaal daags oraal docetaxel (als ModraDoc001 10 mg capsules) icm ritonavir in een wekelijks schema, dat veilig toe te dienen is aan patiënten met kanker.

Onderzoeksopzet

Arm A:

De optimale dosis van tweemaal daags oraal docetaxel (als ModraDoc001) icm ritonavir in een wekelijks schema wordt vastgesteld dmv een klassieke dosis-escalatie studie. Op een van te voren vastgestelde dag van de eerste en elke volgende week, krijgt de patient oraal ModraDoc001 icm ritonavir, gedoseerd volgens het escalatie schema. Dit regime wordt wekelijks gecontinueerd totdat de ziekte progressief wordt of de arts/patient bepaald om te stoppen. Drie patienten worden toegewezen per dose level. Als één van deze patienten op een bepaald dose level een dosis limiterende toxiciteit (DLT) ondervindt, wordt dit dose level uitgebreid tot maximaal zes patienten. De dosis escalatie gaat door als geen van de extra patienten een DLT ondervindt. Het MTD level wordt uitgebreid tot minimaal zes patienten.

Het eerste dose level bleek niet tolereerbaar te zijn bij 2 van de 5 patienten. Hoewel slecht 1 patient een formele DLT had, is besloten om dit dose level te sluiten en de dosis te verlagen. Het eerstvolgende dose level zal zijn 20 mg docetaxel 2dd (=40 mg docetaxel per week). Als dit dose level veilig en tolereerbaar is, zal het dose level erna 30 mg docetaxel 2dd zijn. De dosis ritonavir blijft 100 mg 2dd (=200 mg ritonavir per week)

Arm B:

De 2 nieuwe toedieningsvormen, ModraDoc003 10 mg tabletten en ModraDoc004 10/50 mg tabletten worden onderzocht in arm B om vast te stellen of deze formuleringen vergelijkbare farmacokinetische eigenschappen van docetaxel bevatten als de capsule formulering. Zes evalueerbare patiënten worden zo gerandomiseerd dat alle mogelijke behandelingschema's gegeven gaan worden in een crossover design. De patient krijgt 40 mg docetaxel (als ModraDoc001 10 mg capsule, ModraDoc003 10 mg tabletten en ModraDoc004 10/50 mg tabletten) en 200 mg ritonavir per dag (per week). Na week 4 krijgt de patient 80 mg ModraDoc001 10 mg capsules in combinatie met 100 mg ritonavir per dag in een wekelijks schema totdat de ziekte progressief wordt of de arts/patient bepaald om te stoppen. De patient moet de medicatie in de morgen innemen op een nuchtere maag (dit betekent minimaal 2 uur vasten voor inname en minimaal 1 uur voordat het ontbijt genuttigd kan worden). ModraDoc001 10 mg capsules en ModraDoc003 10 mg tabletten worden tegelijk ingenomen met 200 mg ritonavir.

Arm C is toegevoegd aan de studie. In arm A is vastgesteld dat orale toediening van docetaxel haalbaar is en de maximaal tolereerbare dosis is tweemaal daags 20 mg docetaxel als ModraDoc001 10 mg capsules in combinatie met 100 mg ritonavir. Het productieproces van de capsules is erg arbeidsintensief en daarom niet haalbaar voor eventuele fase 2 studies. In arm B van deze studie is er een cross over studie gedaan met een tablet formulering van docetaxel (ModraDoc003 10 mg tabletten, op basis van de capsule formulering). Deze toonde geen significant verschillende blootstelling aan ten opzichte van de capsules. Op basis van deze gegevens is de nieuwe tablet ModraDoc005 ontwikkeld. Deze zal ook in een mogelijke fase 2 studie gebruikt kunnen worden. In arm C zullen de farmacokinetiek en de bijwerkingen met deze nieuwe tabletformulering vastgesteld worden in een dose-finding cohort (dit zijn de nieuwe secundaire objectives). Deze arm is gebaseerd op arm A, waarbij de start dosering is vastgesteld op tweemaal daags 20 mg docetaxel in combinatie met 100 mg ritonavir. Het dose level zal begonnen worden met 3 patiënten. Als gaan van de patiënten een dosis limiterende toxiciteit (DLT) ervaart, mag er een nieuw dose level worden gestart op basis van de escalatie regels van arm A. Als er 1 DLT optreedt, zullen er 3 extra patiënten worden toegevoegd. Als dan nog steeds minder dan 2 DLTs zijn opgetreden (op 6 patiënten), mag er een nieuw dose level worden gestart op basis van de escalatie regels van arm A. Mochten er wel ≥ 2 DLTs zijn opgetreden, wordt er een nieuw dose level gestart met lagere dosis docetaxel (dit doselevel wordt vastgesteld door de PI op basis van een evaluatie van de bijwerkingen en farmacokinetiek). Elk dose level mag uitbereid worden tot 6 evalueerbare patiënten, mits er minder 2 DLTs zijn opgetreden. Het finale dose level wat geschikt is voor mogelijke fase 2 studies, kan worden uitgebreid tot maximaal 12 patiënten

Arm D is toegevoegd aan de studie. In arm A is vastgesteld dat orale toediening van docetaxel haalbaar is en de maximaal tolereerbare dosis is tweemaal daags 20 mg docetaxel als ModraDoc001 10 mg capsules in combinatie met 100 mg

ritonavir. Het productieproces van de capsules is erg arbeidsintensief en daarom niet haalbaar voor eventuele fase 2 studies. In arm B van deze studie is er een cross over studie gedaan met een tablet formulering van docetaxel (ModraDoc003 10 mg tabletten, op basis van de capsule formulering). Deze toonde geen significant verschillende blootstelling aan ten opzichte van de capsules. Op basis van deze gegevens is eerst de tablet ModraDoc005 ontwikkeld, deze gaf echter lage bio-availabiliteit, daarom is een nieuwe tablet ModraDoc006 ontwikkeld. Deze zal ook in een mogelijke fase 2 studie gebruikt kunnen worden. In arm C zullen de farmacokinetiek en de bijwerkingen met deze nieuwe tabletformulering vastgesteld worden in een dose-finding cohort (dit zijn de nieuwe secundaire objectives). Deze arm is gebaseerd op arm A, waarbij de start dosering is vastgesteld op tweemaal daags 20 mg docetaxel in combinatie met 100 mg ritonavir. Het dose level zal begonnen worden met 3 patiënten. Als gaan van de patiënten een dosis limiterende toxiciteit (DLT) ervaart, mag er een nieuw dose level worden gestart op basis van de escalatie regels van arm A. Als er 1 DLT optreedt, zullen er 3 extra patiënten worden toegevoegd. Als dan nog steeds minder dan 2 DLTs zijn opgetreden (op 6 patiënten), mag er een nieuw dose level worden gestart op basis van de escalatie regels van arm A. Mochten er wel ≥ 2 DLTs zijn opgetreden, wordt er een nieuw dose level gestart met lagere dosis docetaxel (dit doselevel wordt vastgesteld door de PI op basis van een evaluatie van de bijwerkingen en farmacokinetiek). Elk dose level mag uitbereid worden tot 6 evalueerbare patiënten, mits er minder 2 DLTs zijn opgetreden. Het finale dose level wat geschikt is voor mogelijke fase 2 studies, kan worden uitbreid tot maximaal 12 patiënten

Inschatting van belasting en risico

- Patienten die deelnemen zullen opgenomen worden in het ziekenhuis gedurende 1 dag van de eerste, (de tweede) en derde week.
- Bloed zal worden afgenomen voor farmacokinetisch onderzoek, haematologie en serum onderzoek.
- De patient zal elke week naar het ziekenhuis moeten voor een bezoek (en op dag 3 en dag 17). Na de eerste tumor-evaluatie (+/- 7 weken) zal het aantal polibezoeken worden terug gebracht naar 1x in de twee weken.
- De veiligheid van oraal docetaxel is naar verwachting gelijk aan intraveneus toegediend docetaxel. Momenteel loopt er op ons instituut een dosis escalatie studie met orale docetaxel icm ritonavir eenmaal per week. De hoogste dosis, wat op dit moment veilig ingenomen kan worden, is 80 mg per dag. Volgens de voorlopige resultaten komt de blootstelling van deze dosis overeen met de historisch data van wekelijks docetaxel IV (35 mg/m²), maar op dit moment zijn er nog geen grade 3 of 4 hematologische toxiciteiten waargenomen tijdens de dosis escalatie.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

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. Histologisch of cytologisch bewijs van kanker
2. Patienten voor wie geen standaard therapie met bewezen relevantie bestaat
3. Patienten, die baat kunnen hebben bij een behandeling met docetaxel (voorbeelden zijn borst-, maag-, slokdarm-, blaas-, eierstok-, long, hoofde en nek- en prostaatkanker en carcinoma's met onbekende primaire lokatie.
4. 18 jaar of ouder
5. In staat en bereid om een geschreven informed consent te geven
6. In staat en bereid om bloedmonsters te geven voor farmacokinetiek

7. Levensverwachting van minimaal 3 maanden voor adequate follow up van toxiciteit evaluatie en antitumor activiteit
8. Minimaal acceptabele labwaarden voor veiligheid
 - a. ANC van groter of gelijk aan 1.5×10^9 /L
 - b. Platelet count van groter of gelijk aan 100×10^9 /L
 - c. Leverfunctie: serum bilirubin kleiner of gelijk aan $1.5 \times \text{ULN}$, ALAT en ASAT kleiner of gelijk aan $2.5 \times \text{ULN}$
 - d. Renale functie: serum creatinine kleiner of gelijk aan $1.5 \times \text{ULN}$ of creatinine klaring van groter of gelijk aan 50 ml/min (met Cockcroft-Gault formule).
9. WHO performance status van 0, 1 of 2
10. Geen radio- of chemotherapie in de laatste 4 weken voor aanvang van de studie, behalve als dit een single dose radiotherapie voor pijnverlichting betreft.
11. In staat en bereid om orale medicatie te slikken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten, bekend met alcolisme, drugsverslaving en/of psychotische stoornissen, die niet in staat zijn voor adequate follow up.
2. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
3. Zowel mannen als vrouwen in deze trial moeten eens zijn met het gebruik van betrouwbare anti-conceptieve methoden gedurende de studie. (onder adequate anti-conceptie vallen: condoom, sterilisatie, andere versperrende anti-conceptie methodes bij voorkeur in combinatie met condooms).
4. Gebruik van MDR en CYP3A modulerende geneesmiddelen als Ca^{2+} -blokkers (verapamil, dihydropyridines), cyclosporine, quinidine, quinine, tamoxifen, megestrol en grapefruitsap, gebruik van HIV medicatie; andere protease inhibitors, (non) nucleoside analoga, St. Janskruid of macrolide antibiotica als erythromycine en clarithromycine.
5. Ongecontroleerde infectieziektes of HIV-1 of HIV-2 type patienten
6. Niet opgeloste (>grade 1) toxiciteiten van vorige chemotherapien, exclusief alopecia
7. Darm obstructies of motiliteitsproblemen die de resorptie van de geneesmiddelen kunnen beïnvloeden.
9. Neurologische aandoeningen waardoor de patient een groter risico heeft op perifere en centrale neurotoxiciteit
10. bestaande neuropathie groter dan CTC grade 1
11. Symptomatische cerebrale of leptomeningeale metastases
12. Bewijs van elke andere aandoening, neurologische of metabolische dysfunctie of andere vinding, dat een verdenking geeft van een conditie, wat gecontra-indiceerd is bij het gebruik van de te onderzoeken geneesmiddelen of wat de patient een verhoogd risico geeft voor complicaties

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-04-2010
Aantal proefpersonen:	48
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Norvir
Generieke naam:	Ritonavir
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2014
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	EUCTR2010-019166-91-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01173913
CCMO	NL31787.031.10