

# Een fase I, open-label, drug-drug interactie studie in meerdere centra, om het effect te onderzoeken van fluvoxamine, een CYP1A2 remmer, op de farmacokinetiek van TKI259 (dovitinib) bij patiënten met uitgebreide solide tumoren.

Gepubliceerd: 26-07-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair Onderzoeken van het effect van fluvoxamine, een CYP1A2 remmer, op de \*steady state\* farmacokinetiek van dovitinib (TKI258) bij patiënten met gevorderde solide tumoren, met uitzondering van borstkanker Secundair • Onderzoeken van de veiligheid...

|                             |                                                                        |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                        |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                                               |
| <b>Type aandoening</b>      | Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif. |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                                  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39285

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Een fase I studie naar interactie van fluvoxamine op TKI258 (dovitinib)

### Aandoening

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

### Synoniemen aandoening

gevorderd kanker, solide tumoren

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische industrie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** dovitinib, drug-drug interactie, fluvoxamine, TKI258

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

TKI258 (dovitinib) farmacokinetiek parameters:

Primair - AUC 0-72h, C<sub>max</sub>; en secundair - T<sub>1/2</sub>, C<sub>min,ss</sub>, T<sub>max</sub>, AUC 0-24h

### Secundaire uitkomstmaten

- Type, ernst en frequentie van bijwerkingen (AE's) volgens CTCAE criteria

versie 4.03, tenzij ander gespecificeerd veranderingen ten opzichte van

baseline in laboratoriumuitslagen, lichamelijke onderzoeken, vitale functies,

ECGs en MUGA / Echocardiogram

-Overall response gebaseerd op de beoordeling door de onderzoeker en best

overall response volgens RECIST versie 1.1

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Dovitinib (TKI258) is een remmer van 3 receptor tyrosinekinases (VEGF, FGF en PDGF) die betrokken zijn bij de tumorcelgroei. Dovitinib wordt als monotherapie onderzocht in vele studies bij patiënten met solide tumoren op basis van de orale beschikbaarheid en de potentie om in vitro en in vivo deze RTK\*s te inhiberen.

Bij een continue dagelijkse dosering leidt de tijdsafhankelijke en niet-lineaire PK tot een dosisafhankelijke tijd tot \*steady state\*, evenals een dosisafhankelijke accumulatie op \*steady state\*. Na een doseringsschema van \*5 dagen op / 2 dagen af\* werd geen accumulatie gezien bij de geteste doses van 500 mg/dag en 600 mg/dag. De maximale tolerabele dosis (MTD) van het \*5 dagen op / 2 dagen af\* doseringsschema is gesteld op 500 mg/dag vanwege 2 geobserveerde dosis limiterende toxiciteiten (DLT\*s) op 600 mg/dag. Bij de MTD werd \*steady state\* bereikt na de 2e week en de \*steady state\* halveringstijd was ongeveer 13 uur.

De MTD van dovitinib is 400 mg/dag voor de continue dagelijkse dosering en 500 mg/dag voor het \*5 dagen op / 2 dagen af\* schema.

Gebaseerd op veiligheidsgegevens en tekenen van klinische effectiviteit in de fase 1 en fase 2 studies, wordt 500 mg/dag (MTD) in een \*5 dagen op / 2 dagen af\* doseringsschema gebruikt in de lopende fase 3 studie in patiënten met gevorderd niercelcarcinoom, evenals in de lopende fase 2 studies.

In studie CTKI258A2101, een fase 1 dosisescalatie studie in patiënten met gevorderde solide tumoren, werd bewijs gevonden dat CYP1A2 een relevante metabole route is voor dovitinib.

Er zijn geen formele drug-drug interactie studies uitgevoerd met dovitinib. De beschikbare data van zowel humane als van in vitro studies laten zien dat dovitinib geen of een lage potentie heeft tot inhibitie van CYP450s. Echter dovitinib induceert wel CYP1A2, CYP2C9 en CYP2C19, evenals CYP3A4 mRNA; derhalve kan co-administratie met substraten van CYP1A2/2C9/2C19/3A4 wel leiden tot verminderde blootstelling aan deze substraten.

In de huidige studie is de geselecteerde dovitinib dosis met name gebaseerd op veiligheidsaspecten, terwijl nog steeds een robuuste evaluatie van de klaringroute van dovitinib mogelijk is. Fluvoxamine is een sterke CYP1A2 remmer. Gegeven het feit dat circa 1/3 van de toegediende dosis van dovitinib wordt geëlimineerd via de CYP1A1/A2 route, kan complete remming van CYP1A2 door fluvoxamine leiden tot een circa 33% toename van de blootstelling aan dovitinib op de dag dat fluvoxamine wordt toegediend. Vanwege het mogelijke veiligheidsrisico door deze toename van de blootstelling aan dovitinib, is in deze studie gekozen voor een dosis van 400 mg in plaats van de MTD van 500 mg tijdens de drug-drug interactie (PK) fase.

Tijdens de drug-drug interactie fase zal dovitinib worden gedoseerd in een doseringsschema van 400 mg \*5 dagen op / 2 dagen af\*. Bij deze dosering van 400 mg zijn reeds farmacodynamische activiteit en voorlopige tekenen van effectiviteit waargenomen. Na de drug-drug interactie fase krijgen patiënten de mogelijkheid om de behandeling met dovitinib te continueren in een dosis van 500 mg/dag (MTD) in het \*5 dagen op / 2 dagen af\* doseringsschema, mits deze patiënten geen toxiciteit (hebben) ervaren die een behandeling met 500 mg zou uitsluiten.

## **Doel van het onderzoek**

### Primair

Onderzoeken van het effect van fluvoxamine, een CYP1A2 remmer, op de \*steady state\* farmacokinetiek van dovitinib (TKI258) bij patiënten met gevorderde solide tumoren, met uitzondering van borstkanker

### Secundair

- Onderzoeken van de veiligheid en de verdraagbaarheid van dovitinib in het \*5 dagen op / 2 dagen af\* doseringsschema bij patiënten met gevorderde solide tumoren, met uitzondering van borstkanker
- Onderzoeken van tekenen van anti-tumor activiteit van dovitinib bij patiënten met gevorderde solide tumoren, met uitzondering van borstkanker

## **Onderzoeksopzet**

Een multi-center, open-label, drug-drug interactie (DDI)studie om het effect te onderzoeken van CYP1A2-remmer fluvoxamine op de farmacokinetiek van dovitinib in patiënten met gevorderde solide tumoren (met uitzondering van borstkanker). De studie bestaat uit 2 fasen: een farmacokinetiek (PK) fase en een behandelfase.

De DDI test zal gedaan worden in de PK fase. Door middel van de DDI test zal de \*steady state\* PK profiel van dovitinib (alleen en samen met fluvoxamine, een CYP1A2 remmer) worden onderzocht. De PK fase duurt 28 dagen. Op dag 19 en dag 26 wordt een volledig farmacokinetiek profiel afgenomen. Op dag 26, 27 en 28 wordt naast dovitinib ook fluvoxamine ingenomen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Dovitinib (TKI258) capsules in een 5 dagen inname/ 2 dagen geen inname schema PK fase: 300mg Behandel fase: 500mg Fluvoxamin 100mg op dag 22, 23, 24, 25, 26, 27 en 28 in de Pk fase

## **Inschatting van belasting en risico**

Bijwerkingen van TKI258 (dovitinib) en fluvoxamine.

de belangrijkste bijwerkingen van dovitinib zijn: misselijkheid, braken, diarree, vermoeidheid, zwakte, verminderde eetlust, hoofdpijn, kortademigheid, bloedarmoede, obstipatie, huiduitslag, buikpijn, koorts, hoesten, verstoorde smaak, gewichtsverlies, verhoogde bloeddruk, duizeligheid, vochtophoping in de ledematen, urineweginfecties, rugpijn, indigestie, droge mond en afwijkingen / verhoging van leverfunctiewaarden en triglyceriden en verlaging van bloedplaatjes.

Onverwachte ernstige bijwerkingen van dovitinib: afasie van voorbijgaande aard, pneumonitis, cardiale tamponade, colonfistel, asymptomatische aorta dissectie, osteonecrosis van de kaak en leucoencephalopathy syndroom (reversibel).

Belangrijkste bijwerkingen van fluvoxamine: slaperigheid, moeilijk in slaap komen, zenuwachtigheid, trillingen, misselijkheid, slechte spijsvertering, verminderde eetlust, braken, abnormale zaadlozing, zwakte, en zweten. Fluvoxamine kan de bijwerkingen van andere middelen versterken of de werking van andere middelen verminderen,

Overige risico's: pijn, bloedingen, lokale bloeditstoringen als gevolg van bloedafnames - blootstelling aan straling (CT-scan, MUGA-scan en röntgenopnames). De blootstelling aan straling zal niet hoger zijn dan de maximale toegestane waarden die in Nederland zijn vastgesteld. De gemiddelde frequentie van onderzoeken met stralenbelasting bij deze patiëntenpopulatie is 1 x per 8 weken. Allergische reactie op het gebruikte contrastmiddel bij een CT-scan.

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis

Raapopseweg 1  
Arnhem 6824 DP  
NL

### Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1  
Arnhem 6824 DP  
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. Patiënten met gevorderde solide tumoren (met uitzondering van borstkanker) of gevoerd hepatocellulair carcinoom, progressief na standaardbehandeling of voor wie geen standaardbehandeling meer is.
2. ECOG performance status  $\leq 2$
3. (absolute) neutrofielen  $\geq 1.5 \times 10^9/L$
4. Thrombocyten  $\geq 100 \times 10^9/L$
5. Hemoglobine  $\geq 8 \text{ g/dl} = 4.96 \text{ mmol/L}$
6. Serum kreatinine  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  of 24-uurs klaring  $\geq 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  (indien proteïnuria  $\geq 50 \text{ mL/min/1.73m}^2$  zoals gedefinieerd onder inclusie criterium 9) of, Serum creatinine  $> 1.5 - 3 \times \text{ULN}$  met een kreatinine klaring  $\geq 30 \text{ mL/min}$  (Cockcroft-Gault)
7. Totaal bilirubine  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$
8. AST en ALT  $\leq 3.0 \times \text{ULN}$
9. Urine dipstick met negatieve eiwit of een totaal eiwit in urine  $\leq 500 \text{ mg}$  en een 24-uurs urine kreatinine klaring  $\geq 50 \text{ L/min/1.73m}^3$  bij een eiwit van 1+ (2+ voor niercelcarcinoom)
10. Levensverwachting  $> 3$  maanden

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met hersenmetastasen gediagnostiseerd bij screening
2. Patiënten bekend met een andere primaire maligniteit welke klinisch significant is of actieve interventie vereist.
3. Eerdere anti-kanker behandelingen met:
  - Gerichte \*small molecule\* therapie  $\leq 2$  weken voor eerste inname van studiemedicatie,
  - Monoclonale antilichamen, immunotherapie, hormonale therapie, of chemotherapie  $\leq 4$  weken voor eerste inname van studiemedicatie,
  - Nitrosourem en mitomycine-C  $\leq 6$  weken voor eerste inname van studiemedicatie,
  - Radiotherapie  $\leq 4$  weken voor eerste inname van studiemedicatie (palliatieve radiotherapie bij botmetastasen  $\leq 2$  weken voor eerste inname van studiemedicatie is toegestaan)
- En niet hersteld van toxiciteit gerelateerd aan een anti-kanker behandeling
4. Grote operaties  $\leq 4$  weken voor eerste inname van studiemedicatie of niet hersteld van deze operatie of van de eventuele complicaties.
5. Bekend met een longembolie of onbehandelde diep veneuze thrombose binnen 6 maanden voor eerste inname van studiemedicatie
6. Verminderde hartfunctie of klinisch significante hart ziekten inclusief:
  - Bekend met /of aanwezigheid van ernstige ventriculaire arritmieën (niet goed onder

controle)

- Klinisch significante bradycardia in rust
  - Linker ventrikel Ejectie fractie  $< 50\%$  (Echocardiogram) of  $< 45\%$  (MUGA)
  - Myocardinfarct, ernstige niet-stabiele angina pectoris, coronair bypass, hartfalen, cerebrovasculair accident (CVA) of TIA binnen 6 maanden voor eerste inname van studiemedicatie
  - Niet goed gecontroleerde hypertensie (systolisch  $\geq 160$  mm Hg en/of diastolisch  $\geq 100$  mm Hg) met of zonder gebruik van anti-hypertensiva. Het is toegestaan om voor start studie te starten met anti-hypertensiva of de medicatie aan te passen
7. Verminderde functie van het maagdstelsel of een ziekte van het maagdstelsel dat de opname van dovitinib significant kan verstoren.
  8. Levercirrhosis, chronische actieve hepatitis of aanhoudende chronische hepatitis.
  9. Gebruik van prasugrel, clopidogrel of gebruik van anti-stolling met therapeutische doses warfarine (coumarinderivaat). Behandeling met lage doseringen warfarine ( $\leq 2$  mg/dag) of lage dosering acetylsalicylzuur (tot 100mg/dag) is toegestaan.
  10. Andere ernstige en/of niet goed gecontroleerde ziekten
  11. Gebruik van matige CYP1A2 remmers of potente en matige CYP3A remmers binnen 5 dagen voor de eerste inname van studiemedicatie of gedurende de Pk fase (dagen 1-28 van de Pk fase).
  12. CYP1A2 induceerders (incl. tabak) of CYP3A induceerders binnen 30 dagen voor de eerste inname van studiemedicatie of gedurende de Pk fase (dagen 1-28 van de Pk fase).
  13. Actief gebruik van antidepressiva, benzodiazepines, serotonines en / of monoamine oxidase remmers (MOAIs).
  14. De te verwachten inname van alcohol van meer dan 1 eenheid per dag binnen 3 dagen voor de afname van bloed voor farmacokinetiek (dagen 19 en 26 van de pk fase) en gedurende de inname periode van fluvoxamine (dagen 26-27 en 28 van de pk fase)
  15. Grapefruit, granaatappels, stervruchten, Seville sinaasappelen (bittere sinaasappelen die gebruikt worden voor marmelade) of producten gemaakt met / van deze vruchten binnen 3 dagen voor de afname van bloed voor farmacokinetiek gedurende de Pk fase (dagen 19 en 26 van de pk fase).
  16. Homeopatische middelen en/of kruidenpreparaten binnen 5 dagen voor de afname van bloed voor farmacokinetiek gedurende de Pk fase (dagen 19 en 26 van de pk fase). Vitamine supplementen zijn toegestaan
  17. Non-steroidale anti-inflammatoire medicijnen (NSAID\*s) en/of aspirine op de dagen dat fluvoxamine ingenomen wordt (dagen 26, 27 en 28 van de PK fase). lage dosering acetylsalicylzuur (tot 100mg/dag) is toegestaan.
  18. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
  19. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die een geen effectieve (dubbele) anti-conceptie methode willen toepassen.
  20. Mannen die geen condoom met zaaddodend middel gebruiken gedurende het onderzoek. (Dit dient tot 3 maanden na stoppen van de studiemedicatie gebruikt te worden.)

## 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: 31-03-2013

Aantal proefpersonen: 12

Type: Verwachte startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Fevarin

Generieke naam: fluvoxamine

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Geen

Generieke naam: dovitinib

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-07-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO



|                     |                                                                                              |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 17-09-2012                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 21-05-2013                                                                                   |
| 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:              | 18-12-2013                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 09-01-2014                                                                                   |
| 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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

### ID

EUCTR2012-001546-18-NL

NCT01596647

NL40697.031.12