

# Een multi-center, open label onderzoek naar de farmacokinetiek van TKI258 in volwassen kankerpatienten met normale of verminderde lever functie

Gepubliceerd: 12-09-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het evalueren van de effecten van milde, matige of ernstige leverfunctiestoornis ten opzichte van normale leverfuncties op de farmacokinetiek van TKI258 in patienten met gevorderde solide tumoren.

|                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO              |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt              |
| <b>Type aandoening</b>      | Lever- en galwegaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek        |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39786

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

TKI258 hepatic impairment trial

### Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

### Synoniemen aandoening

verminderde leverfunctie

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma (industrie)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** farmacokinetiek, lever, TKI258

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetische parameters van TKI258 inclusief AUC<sub>inf</sub> na een enkele dosering en C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub> en AUC<sub>last</sub> na een enkele dosering en na het bereiken van een stabiel niveau.

### Secundaire uitkomstmaten

Het voorkomen van DLTs en andere toxiciteiten , SAE's en laboratorium uitkomsten (hematologie en biochemie) volgens CTCAE v4.03

PK parameters en lever functionele abnormaliteiten (bilirubine, ALAT/ASAT, Child-Pugh classificatie)

Best overall response (RECIST 1.1)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

In klinische studie TKI258, een nieuw oraal geneesmiddel in onderzoek, is onderzocht als een behandeling bij verschillende solide kanker indicaties. Tot 10 september 2010 zijn 420 patiënten hiermee behandeld.

Verminderde leverfunctie is een van de meest belangrijke co-morbiditeiten van kankerpatiënten. Patiënten met een verminderde leverfunctie hebben een hogere kans om een minder goed TKI258 te kunnen elimineren. Verminderde medicatie verwijdering door verminderde orgaan functies kunnen leiden tot een verhoogde

systemische blootstelling van de medicatie en daardoor verhoogde kans op toxiciteiten.

## **Doel van het onderzoek**

Het evalueren van de effecten van milde, matige of ernstige leverfunctiestoornis ten opzichte van normale leverfuncties op de farmacokinetiek van TKI258 in patienten met gevorderde solide tumoren.

## **Onderzoeksopzet**

De behandeling bestaat uit een periode met een eenmalige toediening en een periode waarbij telkens 5 dagen medicatie wordt ingenomen, en 2 dagen rust. Doel van de eerste periode is om de farmacokinetiek van een eenmalige dosering TKI258 te bepalen. Hierna volgen 2 dagen rust, gebaseerd op halfwaardetijd van TKI258 (28uur).

De tweede periode met TKI258 (5 dagen op/ 2 dagen rust) loopt tot aan ziekte progressie, unacceptable toxiciteit, dood, of andere reden van beëindiging van de studie.

Ongeveer 18-48 patienten worden verwacht te mee te doen in deze studie. Afhankelijk van het bilirubine en ALAT/ASAT niveau van de patient, wordt de patient ingedeeld in een van de 4 groepen. Inclusie kan tegelijkertijd plaatsvinden. In de groep met milde leverfunctie stoornis zullen ongeveer 6-12 patienten meedoen, in de groep met matige leverfunctiestoornis 6-18 patienten, in de groep met ernstige leverfunctiestoornis maximaal 6 patienten. Inclusie in de controle groep, patienten met een normale leverfunctie, zal ongeveer gelijk moeten zijn aan de beide andere groepen qua leeftijd en gewicht. Hierom blijft deze groep open tot het moment dat de beide groepen met leverfunctie stoornis voldoende patienten hebben.

In deze 3 groepen met patienten met een leverfunctiestoornis kunnen worden patienten gestaag ingesloten, namelijk 1 patient per 2 weken. Reden hiervoor is dat er adequaat naar de veiligheid en farmacokinetiek gekeken kan worden. Op basis van tussentijdse uitkomsten kunnen de doseringen van de groepen worden aangepast, ofwel omhoog (voor de groep met matige leverfunctie stoornis) of wel omlaag (voor alle 3 de groepen).

De patienten in de ernstige leverfunctiestoornis groep worden patienten pas ingesloten nadat bekend is welke dosering geschikt is bevonden bij de matige leverfunctiestoornis groep.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Patienten krijgen afhankelijk van de groep waarin ze starten 400 of 500 mg TKI258 oraal toegediend volgens een doseringsschema van 5 dagen op en twee dagen af. Tijdens de studie kan, op basis van tussentijdse uitkomsten van veiligheid en farmacokinetiek, de dosering aangepast worden ten faveure van de patient. De groep met ernstige

leverfunctiestoornis zal starten met met een dosering van 100 of 200 mg, afhankelijk van de tolerantie van de voorgaande 2 groepen.

### **Inschatting van belasting en risico**

Bijwerkingen van TKI258 zoals tot nu bekend zijn uit dierproeven en eerdere klinische studies. De belangrijkste bijwerkingen van TKI258 zijn: hoofdpijn, obstipatie, verminderde smaak, gewichtsverlies, hoesten, droge huid, oedeem, duizeligheid, droge mond, koorts en spierpijn, en ook in een ernstigere vorm: diarree, vermoeidheid, verminderde eetlust, kortademig, hoge bloeddruk, misselijkheid, braken, buikpijn, bloedarmoede, huiduitslag en ontstekingen in de mond.

Daarnaast de ongemakken en risico's bij bloedafnames, pijn, eventueel flauwvallen, bloeduitstorting op afname plek.

Vaker bezoeken van het ziekenhuis, mogelijk meer testen dan normaal zoals bloedafnames, ECG en ECHO.

## **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. Patienten met histologische of cytologische bevestigde solide tumor, muv borstkanker of lymphoma, die refractair is op de standaard behandeling, of waarvoor geen therapieën beschikbaar zijn. HCC patienten moeten een gevorderde HCC diagnose hebben volgens de AASLD richtlijnen
2. man of vrouw 18 jaar of ouder
3. Patiënt heeft een ECOG-performancestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) van \* 2
4. Patient moet aan de volgende labwaarden voldoen:
  - a. Absolute neutrofielentelling (ANC) \*  $1,5 \times 10^9/l$
  - b. Trombocytentelling \*  $100 \times 10^9/l$
  - c. Hemoglobine \* 9 g/dl
  - d. Totaal bilirubine en ALAT/ASAT waarden zoals beschreven in tabel 5-1 van het protocol
  - e. Serum creatinine \*  $1.5 \times \text{ULN}$
  - f. urine dipstick bepaling: negatief voor proteinurie, of wanneer er +1 is voor eiwit een totaal urine eiwit gehalte van \* 500 mg en een creatinine klaring van \* 50 mL/min/1.73m<sup>3</sup> van 24 uren urine verzameling
5. Patient heeft een meetbare en/of niet meetbare leasie bepaald met CT of MRI volgens RECIST 1.1
6. Patiënt heeft een schriftelijke toestemmingsverklaring getekend

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

1. Patienten waarvan bekend is dat ze hersenmetastasen hebben of patienten die symptomen vertonen welke toe te schrijven zijn aan hersenmetastasen maar welke niet door radiologische beeldvorming (CT, MRI) zijn uitgesloten.
2. Patient heeft de laatste toediening van chemotherapie of immunotherapie of hormoontherapie volgens onderstaande tijdslijnen, of als ze niet hersteld zijn van de bijwerkingen van zo'n voorgaande therapie:
  - a. laatste toediening van chemo- immuno- hormoontherapie in een dagelijks schema \* 7

- dagen voor de start van de studiebehandeling
- b. laatste toediening van chemo- immuno- hormoontherapie in een wekelijks schema \* 14 dagen voor de start van de studiebehandeling
- c. laatste toediening van chemo- immuno- hormoontherapie in een 2-wekelijks schema \* 21 dagen voor de start van de studiebehandeling
- d. laatste toediening van chemo- immuno- hormoontherapie in een 3-wekelijks schema \* 28 dagen voor de start van de studiebehandeling
- e. laatste toediening van chemo- immuno- hormoontherapie in een 4 wekelijks schema \* 35 dagen voor de start van de studiebehandeling
- f. laatste toediening van nitrosourea, mitomycin-C \* 6 weken voor het starten van de studiemedicatie
- 3. Patienten die een small molecule targeted agent hebben gekregen \* 2 weken voor het starten van de studie medicatie
- 4..patient die \* 4 weken radiotherapie hebben gehad voorafgaand aan het begin van de studie medicatie of die nog niet zijn hersteld van bijwerkingen van deze therapie. Palliatieve radiotherapie voor botmetastasen <2 weken voor het starten van studie medicatie is toegestaan.
- 5. Patient heeft een zware operatie ondergaan a \* 4 weken voorafgaand aan het starten van de studiemedicatie, of is niet hersteld van bijwerkingen van die behandeling
- 6. patiënten met een andere primaire maligne aandoening heeft in de 3 jaar voorafgaand aan het starten met de studiemedicatie (met uitzondering van adequaat behandelde basaal- of plaveiselcelcarcinoom, of baarmoederhalskanker in situ)
- 7. Patiënt heeft een verstoorde hartfunctie met inbegrip van het volgende:
  - a. actuele ventriculaire tachyarritmieën, of in het verleden
  - b. bradycardie in rust, gedefinieerd als < 50 slagen per minuut
  - c. LVEF vastgesteld aan de hand van een ECHO (<50%) of MUGA-scan (< 45%)
  - d. een van de volgende aandoeningen tijdens de 6 maanden voorafgaand aan de start vd studiemedicatie: myocardiinfarct, ernstige of instabiele angina, CABG, CHF, CVA, of TIA
  - e. Ongecontroleerde hoge bloeddruk, waarbij systolische druk \* 160 mm Hg en/of diastolische bloed druk \* 100 mm Hg, met of zonder anti-hypertensie medicatie.
- 8. Verminderde gastrointestinale functie of ziekte waardoor de absorptie van TKI258 anders verloopt dan normaal
- 9. Patient is HIV seropositief (testen hierop in niet verplicht)
- 10. Andere ernstige en ongecontroleerde medische condities waardoor patienten een vergroot en onacceptabel risico lopen tijdens de behandeling volgens protocol
- 11. Patienten met actieve bloedingen binnen 8 weken voor de start screeningperiode of het hebben van symptomen welke toe te schrijven zijn aan portale hypertensie en welke niet zijn uitgesloten door endoscopie dat deze verhoogde kans op gastrointestinale bloedingen hebben.
- 12. Een geschiedenis van longembolie, of een onbehandelde DVT binnen de afgelopen 6 maanden.
- 13. aangetoonde galblaas ontsteking bij patienten met een obstructie
- 14. Klinisch significante vocht ophoping
- 15. HCC patienten die een levertransplantatie hebben gehad, of die op de wachtlijst staan voor een onmiddellijke transplantatie.
- 16. Patienten met een huidige behandeling met therapeutische doses warfarin of antistollingsmiddelen. Lage dosering warfarin of acetylsalicylzuurter voorkomen van

cardiovasculaire problemen is toegestaan.

17. patiënten met alcohol misbruik

18. Zwangere of borstvoedende vrouwen

19. vrouwen in de vruchtbare leeftijd) die geen dubbele barrièremethode voor anticonceptie te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 30 dagen na afronding van de behandeling in het kader van het onderzoek.

20. Vruchtbare mannen die weigeren anticonceptie middelen te gebruiken. Een condoom moet gebruikt worden tot en met 3 maanden na de behandeling.

21. Patiënten die zich niet kunnen of willen commiteren aan het protocol.

22. Patiënten met een biliaire obstructie waarvoor een shunt is geplaatst.

23. Patiënten die een behandeling hebben gehad met een FGFR inhibitor

24. Patiënten die 30 dagen voorafgaand aan de eerste toediening een andere experimenteel medicijn hebben gekregen.

25. patiënten met actuele leverpoortader tumor trombose, onderste holle ader tumor trombose, of vasculaire invasie

26. patiënten die lever toxiciteiten hebben ontwikkeld door het gebruik van VEGF remmers of andere behandelingen tijdens voorgaande anti-kanker behandeling

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 27-02-2012

Aantal proefpersonen: 7

Type: Werkelijke startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: nvt

Generieke naam: Dovitinib

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-11-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-01-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO



|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 20-08-2012                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)   |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 17-09-2012                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)   |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 19-09-2012                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)   |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 08-02-2013                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 01-03-2013                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 21-05-2013                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 04-06-2013                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 01-11-2013                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit                                      |

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-08-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

## 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

EUCTR2011-000103-41-NL

NCT01443481

NL37661.068.11