

fase I studie van hoge dosis, intermitterend sunitinib bij patiënten met solide tumoren

Gepubliceerd: 12-03-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Primair:- Om de maximaal getolereerde dosis (MTD) van sunitinib te bepalen wanneer het wordt toegediend een keer per week of eens per twee weken.- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van sunitinib te beoordelen in een eens per week of eens per twee...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44759

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

hoge dosis, intermitterend sunitinib

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

sunitinib dosering

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Divisie I Beheer BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase I, hoge dosis, intermitterend, sunitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Om de maximaal getolereerde dosis (MTD) van sunitinib te bepalen wanneer het wordt toegediend een keer per week of eens per twee weken.
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van sunitinib te beoordelen in een eens per week of eens per twee weken doseringsschema.
- Om de invloed van voeding op de opname (farmacokinetiek) van de sunitinib te onderzoeken in dit nieuwe doseringsschema.

Secundaire uitkomstmaten

- Om de farmacokinetische (PK) gedrag van de oorspronkelijke stof sunitinib en de primaire actieve, metaboliëten SU12662 te bepalen.
- Voorafgaande beoordeling van de werkzaamheid van sunitinib intermitterende behandeling, toegediend met de MTD bepaald voor elk van de tijdschema's van de studie (eenmaal per week of eenmaal per twee weken).
- Om een **aanbevolen fase II dosis (RP2D) en de optimale doseringsschema vast te stellen
- Om de huid en intratumorale concentratie van sunitinib en hun correlatie met de plasma-concentratie te bepalen.
- Om het immuunsysteem / angiogenese modulerende systemische en lokale effecten zoals MDSC, Tregs en DC deelverzameling frequenties en tumor-infiltrerende leukocyten te beoordelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In deze fase 1 studie willen we nagaan of sunitinib wanneer gegeven in hoge doses, intermitterende behandeling, verbeterde werkzaamheid vertoond met een aanvaardbaar toxiciteitsprofiel.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Om de maximaal getolereerde dosis (MTD) van sunitinib te bepalen wanneer het wordt toegediend een keer per week of eens per twee weken.
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van sunitinib te beoordelen in een eens per week of eens per twee weken doseringsschema.
- Om de invloed van voeding op de opname (farmacokinetiek) van de sunitinib te onderzoeken in dit nieuwe doseringsschema.

Secundair:

- Om het farmacokinetische (PK) gedrag van de oorspronkelijke stof sunitinib en de primaire actieve, metabolieten SU12662 te bepalen.
- Voorafgaande beoordeling van de werkzaamheid van sunitinib intermitterende behandeling, toegediend met de MTD bepaald voor elk van de tijdschema's van de studie (eenmaal per week of eenmaal per twee weken).
- Om een aanbevolen fase II dosis (RP2D) en de optimale doseringsschema vast te stellen
- Om de huid en intratumorale concentratie van sunitinib en hun correlatie met de plasma-concentratie te bepalen.
- Om het immuunsysteem / angiogenese modulerende systemische en lokale effecten zoals MDSC, Tregs en **DC deelverzameling frequenties en tumor-infiltrerende leukocyten te beoordelen

Onderzoeksopzet

Single center, open-label, fase I dose-finding studie van een keer per week en een keer in de twee weken schema van een hoge dosis sunitinib.

De initiële dosis van sunitinib is vastgesteld op 200 mg eenmaal per week; sunitinib dient te worden toegediend p.o. Dosis escalatie cohorten bestaan ** van 3-6 patiënten per dosis. Na de bepaling van de MTD voor de eenmaal per week schema, krijgen de patiënten die deelnamen aan een keer per 2 weken schema totdat de MTD voor dit schema is bereikt. Op het MTD niveau voor beide schema's, zullen patiënten worden opgenomen in de uitbreiding cohorten. De uitbreiding cohorten zal niet worden geopend tot ten minste 42 dagen na de laatste patiënt in de titratiefase ontving zijn / haar eerste studie behandeling. In de uitbreiding cohorten wordt een minimum van 10 patiënten

behandeld per schema (een keer per week en een keer per 2 weken). Na de uitbreiding cohorten zal er een food cohort starten waarin 12 patiënten worden geïncubeerd. Zij worden behandeld met de MTD (1 keer per 2 weken), die is vastgesteld in de eerdere cohorten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een pre-behandeling en een on-treatment biopsie wordt uitgevoerd, de tweede samen met een huidbiopsie op dag 17, voor patiënten bij aanvang van zowel de escalatie, het uitbreiding cohort en het foodcohort om meer inzicht te krijgen in de biologische effecten van de drug. Deze biopsie is essentieel voor 5 van de 10 patiënten in het expansie cohort.

Inschatting van belasting en risico

Sunitinib

De meest voorkomende bijwerkingen (vastgesteld bij minstens 10% van de patiënten) in klinische studies waren hoge bloeddruk, vermoeidheid, diarree, misselijkheid, braken, ontsteking van het mondslijmvlies, haarveranderingen, huidveranderingen (gelige verkleuring, rode huiduitslag, hand-voet huidreactie), smaakverandering en verlies van eetlust.

Literatuur vermeldt <1% risico op ernstige complicaties bij biopten de primaire tumor

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
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. Ondertekend (door de patiënt of juridisch aanvaardbaar vertegenwoordiger) en gedateerd Informed Consent Form
2. Histologische of cytologische documentatie van ongeneeslijke lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide maligniteit waarvoor geen standaard therapie bestaat.
3. Primaire tumor of gemetastaseerde site moet toegankelijk zijn voor biopsie. Patiënten die in aanmerking komen voor de uitbreiding cohort moet bereid zijn om de tumor biopten ondergaan, terwijl tumorbiopsie blijft optioneel voor patiënten die deelnamen aan de escalatie cohort. Botmetastasen worden uitgesloten als een biopsie site.
4. Evalueerbare ziekte door RECIST versie 1.1 criteria (ten minste 1 target of non-target laesie voor dosisverhoging cohorten; minstens 1 doellaesie voor de dosis uitbreiding cohort).
5. Patiënten moeten hebben gedocumenteerd radiografische of klinische progressieve ziekte.
6. Leeftijd ≥ 18 jaar.
7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status van 0 of 1.
8. Normaal 12-afleidingen ECG (klinisch niet-significante afwijkingen toegestaan), en linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF) $> 50\%$ multigated acquisitie (MUGA)-scan of echocardiogram.
9. Normaal geregeld schildklierfunctie-suppletie of blokkerende geneesmiddelen toegestaan.
10. Urineonderzoek: geen klinisch significante afwijkingen.
11. Albumine hoger dan 25 g/L
12. Voldoende beenmerg, lever-en nierfunctie zoals ingeschat door het volgende laboratorium vereisten waaraan moet worden uitgevoerd binnen 14 dagen voorafgaand aan de screening:
 - a. Hemoglobine $> 5,6$ mmol / l
 - b. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $> 1,5 \times 10^9 / l$
 - c. Aantal trombocyten $\geq 100 \times 10^9 / l$
 - d. Totaal bilirubine $< 1,5$ keer de bovengrens van normaal (ULN)
 - e. ALT en AST $\leq 2,5 \times$ ULN (In het geval van levermetastasen: $< 5 \times$ ULN)

- g. Serumcreatinine $< 1,5 \times \text{ULN}$ of creatinineklaring $> 50 \text{ ml / min}$ (gebaseerd op MDRD)
- h. PT-INR/PTT $< 1,5 \times \text{ULN}$, tenzij cumarinederivaten worden gebruikt
- i. Geactiveerde partiële tromboplastine tijd $< 1,25 \times \text{ULN}$ (therapeutisch anticoagulatietherapie is toegestaan, mits deze behandeling worden onderbroken om een biopsie zoals beoordeeld door de behandelende arts)

Patiënten met de ziekte van bekende Gilbert's met serum bilirubine $< 3 \times \text{ULN}$ kan worden ingeschreven.

Zwangere of borstvoeding geeft onderwerpen: Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest uitgevoerd binnen 7 dagen na de start van de behandeling.

Voor vruchtbare mannen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd: gedocumenteerde bereidheid om een zeer effectief middel om anticonceptie te gebruiken (bijvoorbeeld hormonale methoden [implantaten, injectables, of gecombineerde orale anticonceptiva], intra-uteriene apparaten, seksuele onthouding, of vasectomized of chirurgisch gesteriliseerd partner).

Anticonceptie moet ten minste 6 maanden nadat de studie kinase inhibitor.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bewijs van een significante ongecontroleerde gelijktijdige ziekte, zoals hart-en vaatziekten (waaronder beroerte, New York Heart Association klasse III of IV hartziekte of hartinfarct minder dan 6 maanden voorafgaand aan de screening, onstabiele aritmie, klinisch significante valvulaire hart-en vaatziekten en instabiele angina pectoris); zenuwstelsel systeem, pulmonale (met inbegrip van obstructief longlijden en de geschiedenis van symptomatische bronchospasmen), nier-, lever-, endocriene, of gastro-intestinale stoornissen, of een ernstig, niet-genezende wond of breuk.
2. voorafgaande radiotherapie in de longen / buik/ meer dan 3 wervels
3. Slecht gecontroleerde hypertensie ondanks adequate bloeddruk medicatie. De bloeddruk moet $> 160/95 \text{ mmHg}$ bij de screening op een stabiele antihypertensieve regime zijn. Bloeddruk moet stabiel zijn bij ten minste 2 afzonderlijke metingen.
3. Inbeslagneming aandoeningen met anticonvulsieve therapie.
4. Grote operatie, dan diagnostische operatie, binnen 4 weken voorafgaand aan dag 1 zonder volledig herstel.
5. Bekende actieve bacteriële, virale, schimmel, mycobacteriële of andere infectie (waaronder HIV en atypische mycobacteriële ziekten, met uitzondering schimmelinfectie van de nagel bedden.)
6. Bekende overgevoeligheid voor sunitinib of voor de hulpstoffen.
7. Aanwezigheid van alle belangrijke centrale zenuwstelsel of psychiatrische aandoening (en) die zou interfereren met de naleving van de patiënt.
8. Drugs-of alcoholmisbruik.
9. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
10. Elk bewijs van een ziekte of aandoening die de naleving van invloed kunnen zijn met het protocol of de interpretatie van de studieresultaten of maken de patiënt met een hoog risico van de behandeling complicaties.
11. Onwil of onvermogen om te voldoen aan studie en follow-up procedures.
12. Geen chemotherapie, radiotherapie of biologische therapie in de afgelopen 4 weken,

geen nitroureas of mitomycine C in de afgelopen 6 weken; geen onderzoek agenten in de afgelopen 4 weken.

13. Klinisch significante leverziekte, met inbegrip van virale of andere hepatitis, huidige alcoholmisbruik, of cirrose.

14. Onbehandelde of actieve centrale zenuwstelsel (CZS) metastasen (vooruit of die anti-epileptica of corticosteroïden voor controle van de symptomen);

15. Patiënten met een voorgeschiedenis van behandelde uitzaaiingen in het CZS komen in aanmerking, op voorwaarde dat aan de volgende criteria wordt voldaan:

- * Aanwezigheid van evalueerbare of meetbare ziekte buiten het CZS

- * Radiografische demonstratie van verbetering na afloop van CNS-gerichte therapie en geen bewijs van progressie interim tussen het einde van CNS-gerichte therapie en de screening radiografische studie

- * Afronding van radiotherapie * 8 weken voor de screening radiografische studie

- * Stopzetting van corticosteroïden en anti-epileptica * 4 weken voorafgaand aan de screening radiografische studie.

Opmerking: Voordat sunitinib therapie vormt geen uitsluitingscriterium.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 24-07-2013

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: sutent

Generieke naam: sunitinib

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2012-005756-41-NL
CCMO	NL43122.029.13