

Onderzoek met hoge dosis sorafenib bij patiënten met solide tumoren gedoseerd op geleide van de sorafenib bloedspiegels

Gepubliceerd: 01-06-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primair:- Om de maximaal tolereerbare plasma AUC_{0-12h} van sorafenib vast te stellen, wanneer dit wordt toegediend in een hoog-gedoseerd, wekelijks, pulsatieel schema. - Om de veiligheid en verdraagbaarheid van sorafenib vast te stellen toegediend in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45075

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De SOPRANO studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Divisie 1 Beheer BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dosistitratie, fase 1 onderzoek, hoge dosis, sorafenib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Om de maximaal tolereerbare plasma AUC_{0-12h} van sorafenib vast te stellen, wanneer dit wordt toegediend in een hoog-gedoseerd, wekelijks, pulsatieel schema.
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van sorafenib vast te stellen toegediend in een hoog-gedoseerd, wekelijks, pulsatieel schema.

Secundaire uitkomstmaten

- Om het farmacokinetisch gedrag van sorafenib and de belangrijkste actieve metaboliet pyridine N-oxide vast te stellen, wanneer sorafenib wordt toegediend in een wekelijks, pulsatieel schema.
- Om de aanbevolen fase II plasma AUC_{0-12h} vast te stellen van sorafenib, wanneer toegediend in een wekelijks, pulsatieel schema.
- Om een eerste indruk te verkrijgen van de effectiviteit van sorafenib te verkrijgen toegediend op geleide van de maximaal tolereerbare plasma AUC_{0-12h} in een wekelijks, pulsatieel schema.
- Om de huid en intratumorale concentraties van sorafenib te bepalen en de correlatie met de bloedconcentraties.
- Om 1-2 tijdstippen te selecteren vanuit de AUC_{0-12h} data om met behulp van een vingerprik de sorafenib exposure te kunnen bepalen in een wekelijks, pulsatieel schema.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Preklinisch onderzoek heeft aangetoond dat een hoge dosering sorafenib in een pulsatieel schema leidt tot een betere anti-tumor effectiviteit vergeleken met het conventionele (lager gedoseerde) continue schema, door hogere piek concentraties in de tumor. In deze fase I studie worden patiënten behandeld met een hoge dosering sorafenib in een wekelijks, pulsatieel schema. Patiënten zullen worden behandeld in exposure escalatie cohorten, in plaats van in conventionele doses escalatie cohorten. In exposure escalatie cohorten wordt de dosering sorafenib aangepast op geleide van de individuele plasma sorafenib AUC_{0-12h} om de streef AUC_{0-12h} van dat cohort te bereiken. Het effect van een geneesmiddel is namelijk afhankelijk van de bereikte bloedspiegels en voor sorafenib is aangetoond dat eenzelfde dosering tussen patiënten tot grote verschillen in de plasma sorafenib AUC_{0-12h} kan leiden.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Om de maximaal tolereerbare plasma AUC_{0-12h} van sorafenib vast te stellen, wanneer dit wordt toegediend in een hoog-gedoseerd, wekelijks, pulsatieel schema.
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van sorafenib vast te stellen toegediend in een hoog-gedoseerd, wekelijks, pulsatieel schema.

Secundair:

- Om het farmacokinetisch gedrag van sorafenib and de belangrijkste actieve metaboliet pyridine N-oxide vast te stellen, wanneer sorafenib wordt toegediend in een wekelijks, pulsatieel schema.
- Om de aanbevolen fase II plasma AUC_{0-12h} vast te stellen van sorafenib, wanneer toegediend in een wekelijks, pulsatieel schema.
- Om een eerste indruk te verkrijgen van de effectiviteit van sorafenib te verkrijgen toegediend op geleide van de maximaal tolereerbare plasma AUC_{0-12h} in een wekelijks, pulsatieel schema.
- Om de huid en intratumorale concentraties van sorafenib te bepalen en de correlatie met de bloedconcentraties.
- Om 1-2 tijdstippen te selecteren vanuit de AUC_{0-12h} data om met behulp van een vingerprik de sorafenib exposure te kunnen bepalen in een wekelijks, pulsatieel schema.

Onderzoeksopzet

Een monocentrisch, open-label, fase I studie met wekelijks, pulsatieel, hoge dosis sorafenib toegediend in exposure escalatie cohorten. Door middel van farmacokinetische monitoring wordt de dosering sorafenib aangepast op geleide

van een target plasma AUC0-12h. De escalatie cohorten bestaan uit 3-6 patiënten per exposure niveau. Hierbij wordt gestart met een target plasma sorafenib AUC0-12h van 25-50 mg/L/h. Na het vaststellen van de maximaal tolereerbare AUC0-12h worden 10 additionele patiënten geïncubeerd in een expansiecohort. In het expansiecohort worden patiënten behandeld met wekelijks, pulsatieel sorafenib op geleide van de maximaal tolereerbare AUC0-12h voor nadere beoordeling van de veiligheid en om een eerste indruk te verkrijgen van de klinische effectiviteit.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij alle patiënten in het expansiecohort wordt voor behandeling en tijdens behandeling een biopsie verricht, het tweede biopsie samen met een huidbiopsie op dag 15 van de behandeling. Dit is om meer inzicht te verkrijgen in de biologische effecten van het medicijn. Deze biopsies zijn optioneel voor patiënten in het escalatiecohort. Verder worden venapuncties verricht voor farmacokinetische analyse en ook vingerprikken met als doel de farmacokinetische analyse te versimpelen.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen van sorafenib (vastgesteld bij minstens 10% van de patiënten) in klinische studies waren hoge bloeddruk, vermoeidheid, diarree, misselijkheid, braken, ontsteking van het mondslijmvlies, haarveranderingen, huidveranderingen (rode huiduitslag, hand-voet huidreactie), ontsteking van de slokdarm of maagwand, smaakverandering en verlies van eetlust. De venapuncties en eventuele vingerprikjes, huid- en tumorbiopsies kunnen pijnlijk zijn kunnen patiënten als belastend of pijnlijk ervaren. Eventuele risico's zijn afhankelijk van de aard en de plaats van de punctie/biopsie. In het algemeen geldt dat een bloeding of ontsteking kan optreden. Literatuur vermeldt een risico van <1% op ernstige complicaties bij biopsies van de primaire tumor.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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. Histologische of cytologische documentatie van een ongeneeslijke lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide maligniteit waarvoor er geen standaard therapieën (meer) zijn.
2. Patiënten die meedoen met het expansiecohort moeten bereid zijn tumor- en huidbipten te ondergaan, terwijl tumor- en huidbipten optioneel zijn voor patiënten die geïnculeerd zijn in het escalatiecohort. De primaire tumor of een metastase moet toegankelijk zijn voor een biopsie. Botmetastasen zijn uitgesloten als locatie voor het tumorbipt.
3. Evalueerbare ziekte volgens RECIST version 1.1. (zie appendix III; ten minste 1 target of non-target laesie voor patiënten in het escalatiecohort, ten minste 1 target laesie voor patiënten in het expansiecohort).
4. Patiënten moeten radiologisch of klinisch gedocumenteerde progressieve ziekte hebben.
5. Leeftijd $\geq$ 18 jaar.
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status $\leq$ 1 (appendix IV).
7. Normaal 12-afleidingen ECG (klinisch niet-significante afwijkingen zijn toegestaan), en linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) $> 50\%$ geëvalueerd met een multigated acquisition scan (MUGA) of echo cor.
8. Normale of gereguleerde schildklierfunctie - medicijnen voor schildkliersuppletie of - blokkade zijn hierbij toegestaan.
9. Urine analyse: geen klinisch significante afwijkingen.
10. Albumine hoger dan 25 g/L.

11. Adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie zoals vastgesteld m.b.v. de volgende laboratoriumcriteria verricht * 14 dagen van screening:
- a. Hemoglobine * 5,6 mmol/L
 - b. Absoluut neutrofielengetal (ANC) * $1,5 \times 10^9/l$
 - c. Bloedplaatjes * $100 \times 10^9/l$
 - d. Totaal bilirubine * 1.5 x de bovengrens van normaal (ULN). Patienten die de ziekte van Gilbert hebben kunnen worden geïnccludeerd indien zij een bilirubine * 3x ULN hebben.
 - e. ALAT en ASAT * 2.5 x ULN (in het geval van levermetastasen: * 5 x ULN).
 - f. Creatinine * 1.5 x ULN of creatinineklaring * 50 ml/min (gebaseerd op het MDRD).
 - g. PT-INR/PTT < 1.5 x ULN, tenzij coumarinederivaten worden gebruikt.
 - h. APTT < 1.25 x ULN (therapeutische anticoagulantia zijn toegestaan therapy is allowed, als dit onderbroken kan worden voor een biopsie zoals beoordeeld door de behandelend arts).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwijzingen voor een significante, oncontroleerbare bijkomende ziekte zoals een hart- en vaatziekte (bijvoorbeeld een CVA, New York Heart Association Klasse III of IV hartziekte of een myocardinfarct binnen 6 maanden van screening, instabiele ritmestoornissen, klinisch significante hartklepafwijkingen en instabiele angina pectoris); ziekten van het centraal zenuwstelsel, longziekten (zoals COPD of astma), nierziekten, leverziekten, endocriene ziekten, gastrointestinale ziekten of ernstige niet-helende wonden of fracturen.
2. Radiotherapie ter plaatse van buik of thorax of in > 3 wervels (indien er een lang interval bestaat tussen eerdere radiotherapie of indien het radiotherapie van * 3 wervels betrof, zal de mogelijkheid tot inclusie van een patient op individuele basis worden beoordeeld door de hoofdonderzoeker(s).
3. Slecht gereguleerde hypertensie ondanks adequaat gebruik van antihypertensiva. De bloeddruk moet * 160/95 mmHg zijn bij screening (eventueel m.b.v. een stabiel gebruik van antihypertensiva). De bloeddruk moet stabiel zijn bij ten minste 2 aparte metingen.
4. Epileptische aandoeningen waarbij het gebruik van anti-epileptica noodzakelijk is.
5. Grote operaties, anders dan diagnostische operaties, binnen 4 weken voor dag 1 van de studie, waarbij er geen volledig herstel heeft plaatsgevonden.
6. Bekende infecties met bacteriën, virussen, schimmels, mycobacteriën of andere infecties (zoals HIV of atypische mycobacteriën, maar schimmelinfecties van het nagelbed vallen hier niet onder).
7. Bekende hypersensitiviteit voor sorafenib of hulpstoffen in de tabletten.
8. De aanwezigheid van iedere significante aandoening van het CZS of psychiatrische aandoening die de compliantie van de patient belemmert.
9. Drugs- of alcoholmisbruik
10. Iedere aanwijzing voor een ziekte of aandoening die de compliantie met het onderzoeksprotocol, de interpretatie van de onderzoeksresultaten of veiligheid van de patient bij deelname aan het onderzoek zou kunnen belemmeren.
11. Onwil of onvermogen om te voldoen aan de studie en follow-up procedures.
12. Het gebruik van chemotherapie, radiotherapie of biologicals in de afgelopen 4 weken; nitrosoureumderivaten of mitomycin C in de afgelopen 6 weken of experimentele therapieën

in de afgelopen 4 weken.

13. Klinisch significante leverziekte, met inbegrip van virale hepatitis, alcoholabusus, of cirrhose.

14. Onbehandelde of actieve tumoren van het centraal zenuwstelsel (progressief of waarbij anti-epileptica of corticosteroïden noodzakelijk zijn voor de behandeling van symptomen).

15. Patienten met behandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel kunnen worden geïncludeerd mits zij aan alle volgende criteria voldoen:

a. Aanwezigheid van evalueerbare of meetbare ziekte buiten het centraal zenuwstelsel.

b. Radiologische stabiele ziekte na afronden van de laatste behandeling van de metastasen in het centraal zenuwstelsel en geen aanwijzingen voor progressie tussen afronden van de behandeling van de metastasen in het centraal zenuwstelsel en screening voor deze studie.

c. Radiotherapie is * 8 weken voor screening afgerond.

d. Corticosteroïden en anticonvulsiva moeten * 4 weeks voor screening zijn gestaakt.

16. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Bij fertiele vrouwen moet een zwangerschapstest een negatieve uitslag tonen binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de studie. Zowel de mannen als vrouwen die geïncludeerd zijn in deze studie moeten adequate anticonceptiva gebruiken (zoals condoom of pessarium) gedurende de studie.

Alleen orale anticonceptie is in deze studie onvoldoende aangezien door een mogelijke farmacokinetische interactie met de studiemedicatie. Naast orale anticonceptie wordt daarom ook het gebruik van barrière anticonceptie geadviseerd. Anticonceptiva zijn noodzakelijk gedurende minimaal 6 maanden na gebruik van sorafenib.

17. Potentiële pro-arritmogene co-medicatie (zoals sotalol, haloperidol en flecainide) is niet toegestaan tijdens de studie.

NB: Eerder gebruik van sorafenib is geen exclusie criterium.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 05-11-2015

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Nexavar
Generieke naam: Sorafenib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-06-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-10-2017
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	EUCTR2015-001379-37-NL
CCMO	NL53039.029.15