

Een fase I-IIa, open label, mono-center, oplopende dosis studie, waarin de veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek wordt onderzocht van intraveneuze liposomale dexamethason natriumfosfaat als monotherapie bij patiënten met castratie resistente, uitgezaaide prostaatkanker

Gepubliceerd: 08-11-2016 Laatst bijgewerkt: 15-04-2024

Om de verdraagbaarheid, farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van liposomale dexamethason (Oncocort*) bij patiënten met uitgezaaide prostaatkanker te bepalen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45330

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Liposomale Dexamethason bij uitgezaaide prostaatkanker

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

Synoniemen aandoening

Uitgezaaide prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Enceladus Pharmaceuticals B.V.

Overige ondersteuning: Enceladus Pharmaceuticals BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Liposomale dexamethason, prostaatkanker

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Veiligheid en verdraagbaarheid

Gemeten met behulp van adverse event rapportering, standaard klinische maatregelen (vitale functies, ECG), routine laboratorium evaluaties en activatie van complement tijdens de infusie.

Farmacokinetische eindpunten

Uitgebreide PK bemonstering wordt uitgevoerd in elk van de 10 patiënten na de eerste dosis van 10 mg en na de eerste dosis van 20 mg. Eventueel zal extra PK bemonstering worden uitgevoerd op geleide van PK gegevens verkregen in deel I.

Een gevalideerde bioanalytische test wordt gebruikt om de concentraties van liposomaal en vrij dexamethason bepalen in het plasma na toediening Oncocort.

De volgende farmacokinetische variabelen worden berekend, indien mogelijk:

- Oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) van tijdstip 0 tot het tijdstip van de laatste kwantificeerbare concentratie (AUC_{0-t}) en van tijd

0 geëxtrapoleerd tot oneindig (AUC_{0-inf});

- Maximale waargenomen plasma drug concentratie (C_{max});
- Tijd om maximale waargenomen plasma drug concentratie (T_{max});
- Half-life (t_{1/2});
- Het volume van distributie (V_d);
- Clearance.

Farmacodynamische effect eindpunten

- PSA;
- Bone marker (alkalisch fosfatase);
- Cortisol
- Sex steroïden (testosteron, estradiol, FSH, LH en SHBG);
- Nuchtere bloedglucose;
- Aantal lymfocyten;
- Activering van complement (AP en CP)
- Volledigheid van botmetastasen, zoals beoordeeld Scintigrafie / CT / MRI;

Secundaire uitkomstmaten

Not applicable

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Glucocorticoïden zijn steroïde hormonen met anti-inflammatoire en immunosuppressieve werking. Al meer dan 30 jaar worden corticosteroïden gebruikt bij de behandeling van castratie resistente prostaatkanker (CRPC). Aanvankelijk werd monotherapie prednison 7,5-10 mg per dag gebruikt bij de

behandeling van gemetastaseerde CRPC patiënten (mCRPC) en latere studies toonden klinisch voordeel bij deze patiënten. In fase 3 proeven de respons van prostaatspecifiek antigeen (PSA) varieerde prednisolon van 9% tot 33%, en de mediane tijd tot progressie PSA varieerde 2-6,6 maanden.

Tot voor kort werd dexamethason minder goed bestudeerd bij de behandeling van CRPC. Bij fase 2 studies met dagelijkse lage doses dexamethason is iets hogere PSA responses (50-60%), met een mediane tijd tot progressie van PSA 7-8 maanden gerapporteerd. De twee grootste studies, met inbegrip van een totaal van 237 patiënten behandeld met dexamethason als enige middel, meldde een PSA respons van ongeveer 50%. Een recent gerapporteerde studie, van de groep Parker en De Bono, een single-center gerandomiseerde fase 2 trial met dexamethason en prednisolon met die de hypothese dat dexamethason actiever is dan prednisolon in de behandeling van CRPC heeft verkent. Intention to treat analyse toonde een bevestigde PSA respons in 41% van de patiënten met dagelijks dexamethason behandeling versus 22% met dagelijks prednisolon ($p = 0,08$). Bij geevalueerde patiënten was de PSA respons 47% versus 24% respectievelijk voor dexamethason en prednisolon, ($p = 0,05$). De mediane tijd tot PSA progressie was 9,7 maanden op dexamethason versus 5,1 maanden prednisolon (hazard ratio: 1,6; 95% betrouwbaarheidsinterval, 0,9-2,8). Bij 43 patiënten met meetbare ziekte, was de respons door RECIST 15% en 6% respectievelijk van dexamethason en prednisolon, ($p = 0,6$). Van 23 patiënten op prednisolon met PSA progressie overgestapt zijn op dexamethason, hadden 7 van de 19 evalueerbare patiënten (37%) een bevestigde PSA reactie op dexamethason. Klinisch significante toxiciteiten waren zeldzaam. Deze gegevens suggereren dat dexamethason effectiever is, met eenzelfde bijwerkingen profiel en de meest doeltreffende corticosteroïde monotherapie kan zijn bij CRPC patiënten. De hogere anti-tumoractiviteit voor dexamethason ondersteunt het gebruik ervan in de kliniek in mCRPC patiënten en dagelijkse doses van 0,5 mg dexamethason zijn standaard voor CRPC patiënten bij wie corticosteroïden monotherapie nodig geacht is.

De verklaring voor de superieure activiteit van dexamethason blijft onzeker. Het is echter aannemelijk dat differentiële anti-inflammatoire activiteit en/of betere onderdrukking van tumor-geassocieerde macrofagen een rol spelen. De inflammatoire tumor micro-omgeving, meer specifiek de tumor-geassocieerde macrofagen, speelt een essentiële rol in de ontwikkeling en progressie van prostaatkanker tot botmetastasen. Dit kan verder uitgebreid worden met liposomale formuleringen die de zogenaamde verbeterde permeabiliteit en retentie (EPR)-effect gebruiken. Tumoren worden vaak gekenmerkt door een lekkende vasculatuur, die - samen met de verlengde circulatietijd van liposomen - leidt tot efficiënte tumor-lokalisatie van deze geneesmiddeldragers, via de zogenaamde versterkte permeabiliteit en retentie (EPR)-effect. In de afgelopen decennia is tumor gerichte liposomaal drug delivery een nieuwe therapeutische strategie. Voor specifiek langdurig circulerende liposomen is aangetoond dat intraveneuze toediening resulteert in ophoping in tumorweefsel door het EPR-effect.

De antikankeractiviteit en nut van liposomaal ingekapseld dexamethason versus vrij dexamethason werd bestudeerd in een preklinisch model van menselijke prostaatkanker in gemetastaseerd bot. Intraveneuze liposomen bleken efficiënt in lokaliseren van botmetastasen in vivo en behandeling van aangetoonde botmetastasen (liposomaal) dexamethason resulteerde in een significante remming van tumorgroei tot 26 dagen na aanvang van de behandeling. Verder bleek 1,0 mg/kg liposomale dexamethason aanzienlijk beter dan 1,0 mg/kg vrij dexamethason, en bleek het goed te worden verdragen bij klinisch relevante doseringen die effectieve antitumor werkzaamheid geven. Liposomale afgifte van het dexamethason remt de groei van kwaadaardige botletsels en biedt een veelbelovende nieuwe behandeling voor gevorderde, metastatische prostaatkanker die verdere klinische evaluatie ondersteunt.

Doel van het onderzoek

Om de verdraagbaarheid, farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van liposomale dexamethason (Oncocort*) bij patiënten met uitgezaaide prostaatkanker te bepalen.

Onderzoeksopzet

Een verkennende, non-comperative, monocenter, open-label, prospectieve stadium I-IIa, dosis escalatie studie van intraveneuze gepegyleerde liposomale dexamethason natriumfosfaat (Oncocort*) monotherapie bij patiënten met uitgezaaide prostaatkanker met het doel om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek te beoordelen, en farmacodynamische eigenschappen na kortdurende behandeling met herhaalde infusies.

Wij willen tien mCRPC patiënten met botmetastasen behandelen met een enkele dosis van 10 mg en 5 doses van liposomale dexamethason 20 mg (ongeveer equivalent aan de therapeutische dosis van 0,5 mg dexamethason per dag oraal) toegediend tweewekelijkse intervals.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Oncocort>

Inschatting van belasting en risico

De risico's die samenhangen met de toediening van Oncocort voor de mens zijn nog niet geïdentificeerd, omdat deze verbinding nog niet is onderzocht bij de mens. Op basis van gegevens van preklinische onderzoeken, is het belangrijkste doelorgaan van Oncocort beschouwd als zijnde gerelateerd aan de schildklier. Mensen zijn veel minder gevoelig voor veranderingen in schildklierhormonen vanwege hun hogere thyroxine-bindende eiwitten die tot trager metabolisme leiden. Als veiligheidsmaatregel worden schildklierhormonen gecontroleerd in

deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Enceladus Pharmaceuticals B.V.

St. Annastraat 38a
Naarden 1411PH
NL

Wetenschappelijk

Enceladus Pharmaceuticals B.V.

St. Annastraat 38a
Naarden 1411PH
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. Volwassen patiënten met mCRPC en één of meer uitgezaaiingen in het bot, bevestigd door scintigraphy, MRI of CT-scan binnen 6 weken voor de eerste dosering;
2. In staat om deel te nemen en bereid zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en te voldoen aan de studie beperkingen;

3. Body mass index (BMI) van 18 kg/m² of hoger (inclusief) en een minimum gewicht van 50 kg;
4. Niet meer, of nog niet in aanmerking komend voor andere geregistreerde therapie anders dan corticosteroiden.
5. Levensverwachting in goede klinische gezondheid (WHO0-1) en levensverwachting van meer dan 3 maanden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Gelijktijdige ziekte of aandoening die kan interfereren met, of waarvan de behandeling kan interfereren met de uitvoering van het onderzoek, of dat, naar het oordeel van de onderzoeker, een onaanvaardbaar risico zou vormen voor de proefpersoon in deze studie.
2. Contra-indicatie voor glucocorticoiden beoordeeld door de onderzoeker.
3. Gebruik van systemische glucocorticoiden binnen 4 weken voor de eerste dosering, met uitzondering van huid- en inhalatie steroïden;
4. Elke bevestigde klinisch significante allergische reactie (urticaria of anafylaxis; niet-actieve hooikoorts is acceptabel). Allergie of overgevoeligheid voor een medicijn, met inbegrip van alle grondstoffen van de studiemedicatie, biologische therapie of IV contrast vloeistof;
5. Klinisch significante afwijkingen, beoordeeld door de onderzoeker, na een gedetailleerde medische voorgeschiedenis, een lichamelijk onderzoek met vitale tekenen, 12-lead ECG en laboratoriumonderzoek (met inbegrip van de lever en de nieren waarden, complete bloedbeeld, chemie waarden en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen de tests uitgevoerd tijdens screening worden herhaald voor de randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of te bevestigen dat het klinisch niet relevant is.
6. Symptomen van belangrijke ziekten in de voorgeschiedenis, waaronder (maar niet beperkt tot), neurologische-, psychiatrische-, endocriene-, hart-, ademhalings-, maag-, lever-, nier- of aandoening die kunnen verergeren door deelname en de gezondheid van de patiënt in gevaar brengen.
7. Elke infectie binnen 1 maand voor de verwachte doseringsdag.
8. Positieve hepatitis B oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis C antilichaam (HCV Ab), of humaan immunodeficiëntievirus antilichaam (Ab HIV) bij de screening.
9. Geschiedenis van alcohol of middelenmisbruik
10. Gebruik van CYP3A4-remmende medicijnen of voedsel (grapefruit, grapefruitsap, grapefruit-bevattende producten, Sevilla sinaasappels, of pomelo bevattende producten en kinine bevattende dranken binnen 14 dagen voorafgaand aan dag -1.
11. Deelname aan een experimenteel medicijn of apparaat studie binnen de 3 maanden voorafgaand aan de screening.
12. Schenking van meer dan 500 ml bloed binnen de drie maanden voorafgaand aan de screening.
13. Vaccinatie binnen 6 weken voor de start van de behandeling of een geplande vaccinatie tot 90 na de laatste dosis.
14. Onwil of het onvermogen om te voldoen aan de studie protocol om welke reden.

15. Verwacht fulminant verloop van de ziekte.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 16-03-2017

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Oncocort

Generieke naam: PEG-liposomale dexamethason sodium fosfaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-11-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2016-003121-42-NL
CCMO	NL58731.056.16