

Een fase 1 open-label onderzoek ter beoordeling van de relatieve biologische beschikbaarheid, het effect van voedsel en modificatie van de pH in de maag op de farmacokinetiek van TAK-931 bij patiënten met gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 17-08-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstellingen: Deel 1- Schatten van de relatieve biologische beschikbaarheid van de TAK-931 tabletformulering ten opzichte van de PIC-formulering. Deel 2- Beoordelen van het effect van een maaltijd met hoog vetgehalte op de PK van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45823

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TAK-931-1003

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

gevorderde kanker, Gevorderde solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Millenium Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Millennium Pharmaceuticals; Inc; a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1

* Ratio van geometrisch gemiddelde van de volgende PK-waarden voor TAK-931 als

tablet ten opzichte van PIC en bijbehorende 90% BI's:

* Maximaal waargenomen concentratie (C_{max}).

* AUC van tijdstip 0 tot tijdstip van laatste kwantificeerbare concentratie

(AUC_{laatst}).

* AUC van tijdstip 0 tot oneindig (AUC^{*}).

Deel 2

* Ratio van geometrisch gemiddelde van de volgende PK-waarden voor TAK-931 als

tablet in gevoede en nuchtere toestand en bijbehorende 90% BI's:

* C_{max} .

* AUC_{laatst}.

* AUC^{*}.

* Ratio van geometrisch gemiddelde van de volgende PK-waarden voor TAK-931 als

tablet bij aanwezigheid en afwezigheid van esomeprazol en bijbehorende 90% BI's:

* C_{max}.

* AUC_{laatst}.

* AUC*.

* Samenvattende statistieken van de volgende PK-waarden voor TAK-931:

* C_{max}.

* AUC_{laatst}.

* AUC*.

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1

* PK-waarden van TAK-931 na enkelvoudige toedieningen als PIC en tabletten aan

80 mg:

* Tijdstip van eerste optreden van C_{max} (t_{max}).

* Ogenscheinlijke klaring na extravasculaire toediening (CL/F).

* Terminale halfwaardetijd dispositiefase (t_{1/2z}).

* Anti-tumor activiteit:

* Totale respons ([Overall response rate, ORR]).

* PFS.

* Ziektecontrolepercentage ([Disease control rate, DCR]).

* Duur van respons ([Disease control rate, DOR]).

* Veiligheid:

* Percentage van ernstige bijwerkingen ([serious adverse events, SAE's]),

tijdens de behandeling optredende bijwerkingen ([treatment-emergent adverse

events, TEAE's]), TEAE's van graad *3, TEAE's die leiden tot stopzetting of

dosisaanpassing en percentage van afwijkende laboratoriumwaarden.

Deel 2

- * PK-waarden:

- * t_{max} , CL/F en $t_{1/2z}$ van TAK-931 als tablet, na toediening van enkelvoudige dosis in nuchtere en gevoede toestand.

- * t_{max} , CL/F en $t_{1/2z}$ van TAK-931 als tablet na toediening van enkelvoudige dosis bij afwezigheid en aanwezigheid van esomeprazol.

- * Anti-tumor activiteit:

- * ORR.

- * PFS.

- * DCR.

- * DOR.

- * Veiligheid:

- * Percentage van ernstige bijwerkingen (SAE's), tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's), TEAE's van graad ≥ 3 , TEAE's die leiden tot stopzetting of dosisaanpassing en percentage van afwijkende laboratoriumwaarden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De sponsor van het onderzoek, Millennium Pharmaceuticals, Inc, een volledige dochteronderneming van Takeda Pharmaceutical Company Limited, betaalt het ziekenhuis en de onderzoeker voor de uitvoering van dit wetenschappelijk onderzoek.

TAK-931, het onderzoeksmiddel, is een experimenteel geneesmiddel. Dit betekent dat het nog niet door de Amerikaanse Inspectie voor voedings- en geneesmiddelen (Food And Drug Administration, FDA), het Europees Geneesmiddelenbureau

(European Medicines Agency, EMA) of andere regelgevende instanties is goedgekeurd voor gebruik door het algemene publiek en nog steeds wordt getest. Dit onderzoek is niet bedoeld om de gezondheid te verbeteren, maar is nodig voor de verdere ontwikkeling van TAK-931.

TAK-931 wordt onderzocht als nieuwe medicatie bij mensen met gevorderde solide tumoren. TAK-931 vermindert de activiteit van een chemische stof in het lichaam die CDC7-kinase genoemd wordt en die belangrijk is voor de overleving van kankercellen.

Dit onderzoek is een open-label onderzoek, wat betekent dat zowel de patient als de onderzoeksarts op de hoogte is van de behandeling die de patient ontvangt.

Het onderzoek bestaat uit 2 onderdelen. Er zullen ongeveer 20 patiënten deelnemen aan deel 1 en 24 patiënten aan deel 2 van dit wetenschappelijk onderzoek. De arts zal vertellen of de patient uitgenodigd is voor deelname aan deel 1 of deel 2. Een patient kan niet aan beide onderdelen deelnemen. Het onderzoek wordt alleen in Nederland uitgevoerd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Deel 1

- Schatten van de relatieve biologische beschikbaarheid van de TAK-931 tabletformuleringen opzichte van de PIC-formulering.

Deel 2

- Beoordelen van het effect van een maaltijd met hoog vetgehalte op de PK van de enkelvoudige dosis TAK-931, als tabletformulering toegediend.
- Beoordelen van het effect van esomeprazol, een protonpompremmer ([proton pump inhibitor, PPI]), op de PK van de enkelvoudige dosis TAK-931, toegediend als tabletformulering.

Secundaire doelstellingen:

Deel 1

- Verder karakteriseren van de PK van TAK-931, toegediend als PIC- of tabletformulering.
- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van TAK-931, toegediend als tablet- en PIC-formulering.
- Beoordelen van de anti-tumor activiteit van TAK-931 bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren.

Deel 2

- Verder karakteriseren van de PK van TAK-931, toegediend als tabletformulering

in nuchtere en gevoede toestand.

- Verder karakteriseren van de PK van TAK-931, toegediend als tabletformulering, bij aanwezigheid of afwezigheid van esomeprazol, een PPI.
- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van TAK-931, toegediend als tabletformulering in gevoede en nuchtere toestand.
- Beoordelen van de anti-tumor activiteit van TAK-931 bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren.

Onderzoeksopzet

Deel 1: Beoordeling van relatieve biologische beschikbaarheid van TAK-931 tabletten ten opzichte van poeder in capsule

Er zullen ongeveer 20 patiënten op gekruiste wijze worden gerandomiseerd (om zeker te zijn van 14-16 evalueerbare patiënten voor farmacokinetiek [pharmacokinetics, PK]) om in cyclus 0 een enkelvoudige dosis van 80 mg TAK-931 poeder in capsule (PIC) of tablet op dag 1 en een enkelvoudige dosis van 80 mg TAK-931 met de andere formulering op dag 3 (PIC naar tablet of tablet naar PIC; n ~10/sequentie) te ontvangen. Voorafgaand aan toediening en tot 48 uur na toediening worden op vooraf vastgestelde tijdstippen bloedmonsters afgenomen om de plasmaconcentraties van het geneesmiddel te meten en de relatieve biologische beschikbaarheid van TAK-931 tabletten te evalueren ten opzichte van de PIC-formulering. Op dag 2 of dag 4 zal geen toediening van TAK-931 plaatsvinden. Vanaf dag 5 zullen patiënten gedurende 12 dagen eenmaal daags (q.d.) 50 mg TAK-931 PIC blijven ontvangen, gevolgd door een rustperiode van 7 dagen.

Vanaf cyclus 1 zullen patiënten gedurende 14 dagen q.d. 50 mg PIC ontvangen, gevolgd door een rustperiode van 7 dagen, in behandelingscycli van 21 dagen totdat aan één van de stopzettingscriteria wordt voldaan.

Deel 2: Beoordeling van het effect van voedsel en esomeprazol, een protonpompremmer, op de PK van TAK-931 als tablet
Nadat de voorlopige PK-gegevens uit deel 1 geanalyseerd zijn om de relatieve biologische beschikbaarheid van de tabletformulering ten opzichte van PIC te schatten, zal de dosis van TAK-931 als tablet worden berekend om de totale blootstelling (gebied onder de concentratie-tijdcurve [area under the concentration-time curve, AUC]) te verkrijgen in vergelijking met de dosis van 80 mg PIC. In deel 2 zullen ongeveer 24 patiënten op gekruiste wijze worden gerandomiseerd (om zeker te zijn van 14-16 evalueerbare patiënten voor PK) om in cyclus 0 een enkelvoudige dosis van de TAK-931 tabletformulering te ontvangen met of zonder een normaal ontbijt met hoog vetgehalte op dag 1, met de andere voedselinnametoestand en dosis op dag 3 (nuchter naar gevoed of gevoed naar nuchter; n van ~12/sequentie). Voorafgaand aan toediening en tot 48 uur na toediening worden op vooraf vastgestelde tijdstippen bloedmonsters afgenomen om de plasmaconcentraties van het geneesmiddel te meten en het effect van voeding op het PK-profiel van TAK-931 tabletten te karakteriseren. Van dag

5 tot en met dag 13 ontvangen patiënten q.d. 40 mg esomeprazol. Op dag 12 zal elke patiënt een enkelvoudige dosis van de TAK-931 tabletformulering ontvangen en zullen er tot 48 uur na toediening (op dag 14 voorafgaand aan toediening) PK-monsters worden afgenomen. Vanaf dag 14 zullen patiënten gedurende 11 dagen TAK-931 tabletten blijven ontvangen aan een dosis die naar verwachting vergelijkbare blootstelling bereikt als q.d. 50 mg PIC, gevolgd door een rustperiode van 7 dagen, totdat aan een stopzettingscriterium wordt voldaan.

Vanaf cyclus 1 zullen patiënten gedurende 14 dagen de TAK-931 tabletformulering ontvangen aan een dosis die naar verwachting vergelijkbare blootstelling bereikt als q.d. 50 mg PIC, gevolgd door een rustperiode van 7 dagen, in behandelingscycli van 21 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: Enkelvoudige dosis van 80 mg op dag 1 en dag 3, telkens gevolgd door q.d. 50 mg.
Deel 2: Enkelvoudige tablet-dosis die een AUC oplevert die vergelijkbaar is met de enkelvoudige dosis van 80 mg PIC, op dag 1, dag 3 en dag 12, gevolgd door een q.d. tablet-dosis die een AUC oplevert die vergelijkbaar is met de dosis van 50 mg PIC.

Inschatting van belasting en risico

Tijdens het onderzoek kan de patient ongemakken en risico's ervaren van TAK-931 en de onderzoeksprocedures. De meeste daarvan worden hier genoemd, maar er kunnen andere zijn die we niet kunnen voorspellen.

Ongemakken en risico's kunnen van persoon tot persoon verschillen. Iedereen die aan het onderzoek deelneemt, wordt zorgvuldig gecontroleerd op bijwerkingen; de artsen kennen echter niet alle ongemakken en risico's die kunnen optreden. De mogelijkheid bestaat altijd dat een onbekend risico voorkomt. Deze kunnen licht zijn of zeer ernstig, en in sommige gevallen zeer ernstig, langdurig, of zelfs een bijwerking die nooit overgaat. Er is ook een risico op overlijden. Na hervatting van behandeling met TAK-931 kunnen er ernstige bijwerkingen optreden, zelfs na dosisverlaging of dosisonderbreking. Treden er ongemakken of risico's op, dan moet de patient altijd de onderzoeksarts op de hoogte brengen.

Mogelijk schrijft de arts de patient geneesmiddelen voor om sommige ongemakken en risico's te verlichten. Als er een ernstige reactie op TAK-931 optreedt, kan de arts TAK-931 stopzetten.

TAK-931 is al aan enkele patiënten verstrekt, maar de exacte effecten zijn onbekend.

De volgende ongemakken en risico's zijn gemeld bij het beperkte aantal patiënten dat TAK-931 gebruikte in klinisch onderzoek waarin het als

enkelvoudig middel op mensen werd onderzocht:

Zeer vaak voorkomend (incidentie 10% en meer)

- * Afname van het aantal witte bloedcellen, wat kan leiden tot verhoging van het risico op infectie en in verband kan worden gebracht met koorts
- * Afname van het aantal rode bloedcellen, wat kan leiden tot vermoeidheidsgevoel of verlies van energie, bleke huid of kortademigheid en een snellere hartslag.
- * Haaruitval
- * Misselijkheid
- * Braken
- * Verminderde eetlust
- * Diarree: waterige en frequente stoelgang
- * Vermoeidheid
- * Koorts
- * Lage waarden van een bloedeiwit genaamd albumine, wat kan leiden tot algemene zwelling
- * Zwelling van armen of benen
- * Verstopping
- * Een vaag gevoel van lichamelijk ongemak

Contactpersonen

Publiek

Millenium Pharmaceuticals

Landsdowne Street 40
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Millenium Pharmaceuticals

Landsdowne Street 40
Cambridge MA 02139
US

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 histologisch of cytologisch bevestigde gemetastaseerde of lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren, voor wie geen standaardbehandeling met bewezen overlevingsvoordeel beschikbaar is, voor wie deze behandeling niet geïndiceerd is of waarbij de behandeling door de patiënt geweigerd is.
2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus van 0 tot 1.
3. Adequate beenmergreserve en nier- en leverfunctie, gebaseerd op de volgende laboratoriumwaarden:
 - Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$, aantal bloedplaatjes $\geq 75,0 \times 10^9/l$ en hemoglobine ≥ 85 g/l.
 - Totaal bilirubine $\leq 1,5$ keer de institutionele bovengrens van de normale waarde (ULN) of totaal bilirubine $< 3,0$ keer ULN bij patiënten met goed gedocumenteerd syndroom van Gilbert.
 - Alanine-aminotransferase of aspartaataminotransferase in het serum $\leq 3,0$ keer ULN (< 5 keer ULN als verhoging van leverenzymen te wijten is aan hepatocellulaire kanker, kanker van de galwegen of gemetastaseerde ziekte in de lever).
 - Creatinine $< 1,5$ keer de ULN van de institutionele of geschatte creatinineklaring aan de hand van de Cockcroft-Gaultformule ≥ 30 ml/min voor patiënten met serum creatinineconcentraties boven institutionele limieten.
4. Linkerventrikel ejectiefractie $\geq 50\%$, binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel gemeten aan de hand van echocardiogram of radionuclide ventriculografie ([multiple gated acquisition scan]).
5. Herstel tot graad 1 of uitgangswaarde van alle toxische effecten van eerdere behandeling (met uitzondering van haaruitval of neuropathie).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten bij wie doorlopend gebruik van PPI's of histamine-2-receptor antagonisten noodzakelijk is en patiënten die binnen 5 dagen voorafgaand aan de eerste dosis

onderzoeksmiddel PPI's nemen.

2. Behandeling met klinisch significante enzymremmers, zoals fenytoïne, carbamazepine, enzalutamide, mitotaan, ritonavir, rifampine of sint-janskruid, binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.

3. Behandeling met systemische middelen tegen kanker of enig onderzoeksproduct, binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel of 5 halfwaardetijden, dat wat korter is.

4. Patiënten met hypertensie die instabiel of niet gecontroleerd is, ondanks gepaste medische behandeling.

5. Patiënten met behandelde hersenmetastasen komen in aanmerking als er geen aangetoonde progressie bestaat gedurende ten minste 4 weken na de op het centraal zenuwstelsel gerichte behandeling, vastgesteld door klinisch onderzoek en beeldvorming van de hersenen (magnetische resonantiebeeldvorming of computertomografie) tijdens de screeningperiode.

6. Bekende voorgeschiedenis van hiv-infectie.

7. Bekend seropositief voor hepatitis-B (HBV-)oppervlakteantigeen of detecteerbare hepatitis C-virusinfectielast. Opmerking: Patiënten met positief hepatitis B-kernantilichaam of antilichaam tegen hepatitis B-oppervlakteantigeen kunnen worden ingeschreven, maar mogen geen detecteerbare hepatitis-B-viruslast hebben.

8. Bekende gastro-intestinale (GI) aandoening of GI-procedure die de GI-absorptie van het onderzoeksmiddel kan verstoren, zoals totale gastrectomie of GI-aandoeningen die overdracht van pH van de maag of GI transit aanzienlijk kunnen modifieren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	10-04-2019
Aantal proefpersonen:	44
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TAK-931
Generieke naam:	TAK-931

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2017-004629-34-NL
CCMO	NL66709.091.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 03-12-2019

Datum resultaten gemeld: 06-01-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

10-09-2020