

Single-center, open-label, niet-gerandomiseerde, niet-placebo-gecontroleerde studie om het metabolisme, uitscheidingspatroon, massabalans, veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek te onderzoeken na eenmalige toediening van 200 mg [¹⁴C] rogaratinib (orale oplossing) bij gezonde mannelijke vrijwilligers

Gepubliceerd: 13-03-2018 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Het doel van dit onderzoek is uit te zoeken hoe snel en in hoeverre rogaratinib in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, omgezet en uitgescheiden (farmacokinetiek). Rogaratinib is gemerkt met koolstof-14 (¹⁴C) en is dus radioactief. Zodoende...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46572

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Rogaratinib (BAY1163877) massabalansonderzoek

Aandoening

- Overige aandoening
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasma's, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Tumoren

Aandoening

tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer AG

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ADME, open-label, Rogaratinib, Tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

-Het bepalen van massabalans en routes van uitscheiding van de totale radioactiviteit na een eenmalige orale dosis van 200 mg [¹⁴C] rogaratinib oplossing.

-Het bepalen van rogaratinib-concentraties in plasma.

-Het bepalen van de totale radioactiviteit in bloed en plasma.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksvariabelen zijn niet van toepassing in deze studie.

Andere onderzoeksvariabelen in deze studie zijn: *

-het verstrekken van plasma- en excreta monsters voor verdere

metaboliëprofilering en identificatie van chemische structuren (afzonderlijk te vermelden) *

-het verstrekken van aanvullende informatie over de veiligheid en

verdraagbaarheid van een enkelvoudige orale dosis 200 mg rogaratinib

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rogaratinib is een nieuw middel dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van tumoren. Fibroblast-groefactoren (FGF) en fibroblast-groefactorreceptoren (FGFR) zijn specifieke eiwitten die een belangrijke rol spelen bij proliferatie (ontwikkeling), overleving en migratie van cellen. Rogaratinib is een remmer van FGFR1, 2, 3 en 4. Op deze manier kan rogaratinib worden gebruikt als een behandeling van tumoren. Rogaratinib is in ontwikkeling en is nog niet geregistreerd als medicijn, maar het is al wel eerder aan mensen toegediend.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is uit te zoeken hoe snel en in hoeverre rogaratinib in het lichaam wordt opgenomen, getransporteerd, omgezet en uitgescheiden (farmacokinetiek). Rogaratinib is gemerkt met koolstof-14 (^{14}C) en is dus radioactief. Zodoende is het mogelijk om rogaratinib te volgen in bloed, urine en ontlasting. Ook zal onderzocht worden hoe veilig rogaratinib is, en hoe goed het verdragen wordt wanneer het wordt toegediend aan gezonde mannelijke vrijwilligers.

Onderzoeksopzet

Het betreft een studie naar de opname, transport, omzetting en uitscheiding (ADME) van rogaratinib in gezonde mannelijke vrijwilligers. Rogaratinib is een nieuw middel ontwikkeld voor de behandeling van tumoren.

De vrijwilliger krijgt een enkelvoudige dosering van 200 mg/3.7 MBq radioactief gemerkt rogaratinib toegediend als een drankje. Daarna dient de vrijwilliger nog eens 100 mL koolzuurvrij water op te drinken.

Het onderzoek bestaat uit 1 periode waarin de vrijwilliger gedurende maximaal 16 dagen (15 nachten) van Dag -1 tot maximaal Dag 15 in het onderzoekscentrum op de locatie van het Martiniziekenhuis zal verblijven.

Dag 1 is de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 14:00 uur op de middag voorafgaand aan de dag (Dag -1) van de toediening van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht.

De duur van het verblijf in het onderzoekscentrum is afhankelijk van de hoeveelheid radioactiviteit die aan het eind van het onderzoek (Dag 15) nog in de urine en ontlasting aanwezig is. De hoeveelheid radioactiviteit in urine en ontlasting wordt vanaf Dag 1 dagelijks gemeten. Als de hoeveelheid radioactiviteit in urine en ontlasting vanaf Dag 8 onder de vooraf vastgestelde grenswaarden ligt, mag de vrijwilliger het onderzoekscentrum eerder verlaten. Dit zal vanaf Dag 8 per persoon en per dag onderzocht en aan de vrijwilliger gemeld worden. Als de hoeveelheid radioactiviteit op Dag 15 nog steeds boven de vooraf vastgestelde grenswaarden ligt, dient de vrijwilliger na 7 dagen terug te komen naar het onderzoekscentrum waarin de vrijwilliger 2 dagen (1 nacht) in het onderzoekscentrum zal verblijven. Voor deze overnachting wordt de vrijwilliger om 11:00 uur in de ochtend in het onderzoekscentrum verwacht en verlaat de vrijwilliger het onderzoekscentrum na 24 uur. Indien nodig zal deze procedure vervolgens om de 7 dagen herhaald worden totdat de hoeveelheid radioactiviteit onder de vooraf vastgestelde grenswaarden ligt. De vrijwilliger zal maximaal 4 keer het onderzoekscentrum bezoeken en per keer 2 dagen (1 nacht) in het onderzoekscentrum verblijven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilliger krijgt een enkelvoudige dosering van 200 mg/3.7 MBq radioactief gemerkt rogaratinib toegediend als een drankje. Daarna dient de vrijwilliger nog eens 100 mL koolzuurvrij water op te drinken.

Inschatting van belasting en risico

De toediening van een enkele dosis van 200 mg rogaratinib zal naar verwachting geen klinisch relevante bijwerkingen veroorzaken, maar ze kunnen niet volledig worden uitgesloten.

De bijwerkingen die hieronder worden beschreven, zijn waargenomen na toediening van meerdere en hogere doseringen van rogaratinib in studies met dieren (die slechts in beperkte mate naar mensen kunnen worden vertaald) of in de 2 klinische onderzoeken bij proefpersonen (studies 16443 en 16958) waarin tot nu toe 118 patiënten met kanker zijn behandeld.

In studies met dieren werd waargenomen dat het gebruik van rogaratinib abnormale calciumafzettingen in zachte weefsels van het lichaam kan veroorzaken (bijvoorbeeld in de longen, de maag, de luchtpijp, de huid en het kraakbeen). Dit staat bekend als mineralisatie van zacht weefsel en dit is het belangrijkste potentiële risico dat gepaard gaat met het gebruik van rogaratinib.

Hoewel bij geen enkele patiënt, die met rogaratinib werd behandeld, mineralisatie van zacht weefsel is waargenomen, is bekend dat het risico hierop toeneemt met abnormaal hoge concentraties van fosfaat en calcium in het bloed. Daarom zal de verantwoordelijke arts de concentraties van fosfaat en calcium in het bloed en de algehele gezondheid vrijwilliger volgen terwijl hij rogaratinib krijgt.

Als het fosfaatgehalte in het bloed van de vrijwilliger hoger is dan normaal, kan het nodig zijn om vaker dan éénmaal per week bloedmonsters af te nemen, zolang het fosfaatgehalte in het bloed hoog blijft. De verantwoordelijke arts kan de vrijwilliger ook andere geneesmiddelen zoals "fosfaatbinders" geven om het fosfaatgehalte in het bloed te verlagen. Dit zou het risico op mineralisatie van zacht weefsel verminderen.

Er worden ook extra ECGs (hartfilmpje) gemaakt om de hartfunctie te controleren als het calciumgehalte in het bloed van de vrijwilliger abnormaal is. De resultaten van bloedmonsters en ECGs die tijdens het onderzoek zijn afgenomen of gemaakt, ondersteunen de verantwoordelijke arts om te bepalen of de vrijwilliger risico loopt op mineralisatie van zacht weefsel of op bijwerkingen van het hart.

In de klinische onderzoeken bij mensen werden tijdens de behandeling met rogaratinib meestal lichte of matige bijwerkingen waargenomen bij patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen (> 10% van de behandelde patiënten) waren:

- Een abnormaal hoog fosfaatgehalte in het bloed
- Maag-darmklachten zoals diarree, misselijkheid en obstipatie
- Nagelaandoeningen (nagelvervorming, verkleuring en nagelverlies)
- Verminderde eetlust
- Moe voelen (vermoeidheid)
- Anemie (afname van de totale hoeveelheid rode bloedcellen of hemoglobine in het bloed)

Van het hoge fosfaatgehalte in het bloed, de diarree en nagelaandoeningen wordt aangenomen dat ze veroorzaakt worden door rogaratinib.

Verder werd loslating van het pigmentepitheel van het netvlies (een laag van de lichtgevoelige structuur in het oog) waargenomen bij sommige patiënten die met rogaratinib werden behandeld. Daarom worden oogonderzoeken uitgevoerd voorafgaand aan en na deelname aan het onderzoek om de ogen van de vrijwilliger te controleren.

De tot nu toe bij de 118 patiënten verzamelde gegevens wijzen erop dat rogaratinib slechts in kleine hoeveelheden via de urine uit het lichaam wordt verwijderd. Daarom wordt niet verwacht dat rogaratinib zich in het lichaam zal ophopen bij patiënten met een verstoorde nierfunctie. Tot op heden hebben 2 patiënten een verminderde nierfunctie gehad, die binnen enkele dagen na voldoende vochtinname weer normaal werd. Bij deze patiënten trad geen nierfunctiestoornis meer op nadat de behandeling met rogaratinib werd hervat.

Momenteel wordt geen verschil in gedrag van rogaratinib in het lichaam verwacht bij patiënten met milde of matige nierstoornis versus patiënten met gezonde nieren. De verantwoordelijke arts zal de waarden die gerelateerd zijn aan de nierfunctie en de algehele gezondheid van de vrijwilliger regelmatig controleren met bloedmonsters en urinetesten.

Aangezien rogaratinib een experimenteel geneesmiddel is, is het ook mogelijk dat er meer en/of andere bijwerkingen kunnen optreden bij mensen die nog niet eerder zijn waargenomen.

Tijdens het onderzoek kan de vrijwilliger mogelijk diarree krijgen of moeten overgeven. Daarom wordt het drinken van voldoende water aanbevolen.

Het onderzoeksmiddel bevat lactose als een vulmiddel, maar in zo'n kleine hoeveelheid dat er geen bijwerkingen worden verwacht bij patiënten met lichte of matige lactose-intolerantie. Als de vrijwilliger lijdt aan lactose-intolerantie zal de vrijwilliger de verantwoordelijke arts daarover moeten inlichten. De arts zal dan beslissen of de vrijwilliger rogaratinib toegediend kan krijgen.

Tot nu toe zijn resultaten bekend van 135 patiënten met kanker, die meervoudige doseringen tussen de 50 en 800 mg rogaratinib tweemaal per dag kregen. Bij deze patiënten werden de volgende klachten en afwijkingen gezien: een stijging van de concentratie fosfaat in bloed, diarree, afname van de eetlust, moeheid, misselijkheid, constipatie, bloedarmoede en een droge mond. Enkele keren werden stijgingen van leverenzymen in het bloed, daling van de concentratie van natrium in het bloed, daling van het aantal neutrofielen (een subgroep van de witte bloedcellen) in het bloed, longinfectie, urineweginfectie, toename haaruitval, gewrichtspijn, een nare smaak en ontsteking van het mondslijmvlies gerapporteerd. Bij 4 patiënten werden afwijkingen aan het netvlies gezien. Omdat het in deze onderzoeken om patiënten met vaak gevorderde kanker ging, is het vaak niet goed te zeggen in hoeverre en in welke mate klachten en afwijkingen aan dit onderzoeksmiddel te wijten zijn, of aan de ziekte en andere gebruikte medicijnen. Omdat in dit onderzoek het onderzoeksmiddel éénmalig gegeven zal worden, lijkt de kans op bovenstaande of andere klachten niet groot, maar het is zeker niet uit te sluiten.

Metingen

Bloedafnames en/of het inbrengen van een verblijfscanule kunnen pijn doen of een bloeditstorting geven. Alles bij elkaar nemen we ongeveer 505 milliliter bloed bij de vrijwilliger af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: bij de bloedbank wordt 500 milliliter bloed per keer afgenomen.

Voor het bewaken van het hartritme van de vrijwilliger worden elektroden (kleine, plastic pleisters) op bepaalde locaties op de borst en de armen en benen geplaatst. Langdurige toepassing van deze elektroden kan huidirritatie

(huiduitslag en jeuk) veroorzaken.

Stralingsbelasting

In deze studie zal radioactief gemerkt rogaratinib gebruikt worden. De extra hoeveelheid aan straling waaraan de vrijwilliger in dit onderzoek wordt blootgesteld is 3.7 MBq (MBq = megaBecquerel, een maat voor de hoeveelheid radioactiviteit in het onderzoeksmiddel). De gemiddelde stralingsbelasting ten gevolge van natuurlijke bronnen in Nederland is ongeveer 2.5 mSv per jaar (mSv = milliSievert, dit is de eenheid waarin de belasting voor het menselijk lichaam wordt uitgedrukt; dus het effect op het menselijk lichaam van de hoeveelheid toegediende straling). De extra stralingsbelasting in dit onderzoek door de toediening van ongeveer 3.7 MBq radioactief gemerkt rogaratinib is berekend op 0.1 mSv. Dit is ongeveer 4% van de gemiddelde jaarlijkse stralingsbelasting in Nederland.

Procedures: pijn, lichte bloedingen, blauwe plekken, mogelijk een infectie.

Contactpersonen

Publiek

Bayer AG

Müllerstr. 178
Berlin 13353
DE

Wetenschappelijk

Bayer AG

Müllerstr. 178
Berlin 13353
DE

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)

- Gezonde mannelijke vrijwilligers
- 21 tot 65 jaar, inclusief
- BMI 18.5 and 32.0 kg/m² (inclusief)
- Totaal lichaamsgewicht 55 to 100kg (inclusief)
- niet-rokend of lichte rokers (niet meer dan 5 sigaretten per dag)
- Gebruik van adequate anticonceptie tijdens de studie en in de 3 maanden na dosering

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijdend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende de 90 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen. Indien gedurende de 60 dagen voor start van dit onderzoek bloed is gegeven. Indien gedurende de 10 maanden voor de start van dit onderzoek meer dan 1.5 liter bloed is gegeven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 06-04-2018
Aantal proefpersonen: 6
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: n.v.t.
Generieke naam: Rogaratinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-04-2018
Soort: Eerste indiening
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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2017-002777-19-NL

NL65273.056.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 14-06-2018

Datum resultaten gemeld: 29-01-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

14-12-2018

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File