

Een enkel centrum, gerandomiseerd, open-label, twee cohorten, twee periodes onderzoek naar de bio-equivalentie van de geoptimaliseerde definitieve alpelisib tablet formulering (FMlopt) en de definitieve alpelisib tablet formulering (FMI) in gezonde vrijwilligers in nuchtere en gevoede toestand

Gepubliceerd: 21-02-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre 2 verschillende productiepartijen (batches) van alpelisib (FMI en FMlopt) in het lichaam worden opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). In dit onderzoek...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46796

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BE Alpelisib FMlopt versus FMI-tablet

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

borstkanker, kanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis Pharma AG

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alpelisib, FMI, FMlopt

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PK parameter: Cmax, AUClast, AUCinf, en Tmax

Secundaire uitkomstmaten

PK parameter: AUC0-96, CL/F, Vz/F, T1/2, en MRTlast

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het onderzoeksmiddel van dit onderzoek is alpelisib, wat een nieuw middel is dat mogelijk gebruikt kan worden bij de behandeling van verschillende soorten kanker, waaronder borstkanker. Alpelisib behoort bij een groep medicijnen genaamd PI3K remmers. Dit betekent dat alpelisib in staat is om te activiteit van het PI3K eiwit te onderdrukken.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is te onderzoeken hoe snel en in hoeverre 2 verschillende productiepartijen (batches) van alpelisib (FMI en FMlopt) in het lichaam worden opgenomen en uitgescheiden (dit wordt farmacokinetiek genoemd). In dit onderzoek wordt bepaald of deze eigenschappen voor beide batches gelijk zijn (dit noemt men ook wel bioequivalentie).

Onderzoekopzet

Het eigenlijke onderzoek bestaat uit 2 periodes waarin de vrijwilliger elke

2 - Een enkel centrum, gerandomiseerd, open-label, twee cohorten, twee periodes onde ... 1-05-2025

periode gedurende 6 dagen (5 nachten) in het onderzoekscentrum in Groningen locatie UMCG zal verblijven. Er zal ten minste 8 dagen zitten tussen de dagen waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend.

In elke periode, is Dag 1 de dag waarop het onderzoeksmiddel wordt toegediend. De vrijwilliger wordt om 09:00 uur op de ochtend voorafgaand aan de dag van de toediening (Dag -1) van het onderzoeksmiddel in het onderzoekscentrum verwacht. In beide periodes verlaat de vrijwilliger het onderzoekscentrum op Dag 5.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De vrijwilliger krijgt alpelisib toegediend als tablet via de mond met 250 mL (kraan-) water. De vrijwilliger moet de tablet doorslikken zonder er op te kauwen. Na inname van het onderzoeksmiddel zullen de handen en mond geïnspecteerd worden door een van de onderzoekers. Elke vrijwilliger krijgt eenmaal alpelisib FMlopt en eemaal alpelisib FMI toegediend. De volgorde waarin de vrijwilliger deze formuleringen krijgt toegediend wordt door loting bepaald, we noemen dit randomiseren. De vrijwilligers worden ook in 2 groepen gerandomiseerd: - Groep 1 krijgt het onderzoeksmiddel toegediend na een vetrijk ontbijt - Groep 2 krijgt het onderzoeksmiddel toegediend zonder ontbijt Wanneer de vrijwilliger in Groep 1 zit, krijgt de vrijwilliger een gestandaardiseerd vetrijk ontbijt met een vaste samenstelling op dagen waarop de vrijwilliger het onderzoeksmiddel krijgt toegediend, 30 minuten voor toediening van het onderzoeksmiddel. Het vetrijk ontbijt moet precies op tijd moet worden begonnen en binnen 30 minuten zijn opgegeten. Er wordt aan de vrijwilliger gevraagd om dit ontbijt in zijn geheel te consumeren. Wanneer de vrijwilliger in Groep 2 zit, krijgt hij/zij alpelisib >s ochtends toegediend terwijl de vrijwilliger nuchter is (minstens 10 uur niet eten). Behandeling A: alpelisib FMI 200 milligram na een vet-rijk ontbijt Behandeling B: alpelisib FMlopt 200 milligram na een vet-rijk ontbijt Behandeling C: alpelisib FMI 200 milligram zonder ontbijt Behandeling D: alpelisib FMlopt 200 miligram zonder ontbijt

Inschatting van belasting en risico

In de 2 onderzoeken met alpelisib bij gezonde vrijwilligers waarbij alpelisib was toegediend als enkelvoudige dosering van 400 mg of 300 mg, waren de vaak voorkomende bijwerkingen (in meer dan 10% van de deelnemers): ontsteking in de urinebuis, misselijkheid en verkoudheid (nasofaryngitis). Vaak voorkomende bijwerkingen in meer dan of gelijk aan 1% en minder dan 10% van de deelnemers waren een koortslip en kiespijn.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (die bij 10% of meer van de patiënten voorkomen) die werden waargenomen in klinische onderzoeken met alpelisib die mogelijk worden veroorzaakt door alpelisib, zijn onder meer, maar zijn niet beperkt tot:

- Huiduitslag (uitbarsting en / of roodheid van de huid met of zonder jeuk, die kan worden gegeneraliseerd). Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u veranderingen in uw huid opmerkt.
- Droge huid

- Toename van de bloedsuikerspiegel (hyperglycemie): verhoging van de bloedsuikerspiegel treedt meestal op binnen de eerste twee behandelingscycli en kan al dan niet gepaard gaan met klinische symptomen zoals overmatige dorst, wazig zicht, vermoeidheid, hoofdpijn of frequent urineren. In sommige gevallen kan de eerste manifestatie van zeer hoog niveau zijn die ziekenhuisopname vereist. Bij weinig patiënten zijn verhoogde bloedsuikerspiegels gerapporteerd die als levensbedreigend worden beschouwd. Verslechtering van reeds bestaande diabetes die leidt tot ketoacidose is gemeld bij één patiënt (ketoacidose: wanneer het lichaam geen suiker kan gebruiken als brandstof, breekt het vetten af in chemische stoffen die ketonen worden genoemd.) Een hoge concentratie van ketonen zorgt ervoor dat het bloed zuurder wordt. Dit staat bekend als ketoacidose en kan ziekenhuisopname vereisen). Verhoogde bloedsuikerspiegels worden tijdens het onderzoek nauwlettend gevolgd en worden over het algemeen goed behandeld met orale antidiabetica zoals metformine. Soms kan insuline ook gedurende een korte periode nodig zijn om de verhoogde bloedsuikerspiegel geïnduceerd door alpelisib met succes te beheersen.

- Diarree
- Dyspepsie (maagklachten)
- Misselijkheid en/of braken
- Ontsteking en pijn in de mond (stomatitis)
- Moe voelen / zwak voelen
- Verminderde eetlust
- Gewichtsafname
- Uitdroging
- Veranderingen in smaaksensatie
- Lage aantallen rode bloedcellen (bloedarmoede)
- Buikpijn
- Constipatie
- Zwelling van de ledematen
- Koorts
- Pijn in de ledematen
- Hoofdpijn
- Moeilijkheden om te slapen
- Kortademigheid
- Veranderingen in bloedtestresultaten voor de lever of de nieren
- Lage bloedspiegels van bepaalde mineralen zoals kalium of magnesium

Vaak voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan of gelijk aan 1% en minder dan 10% van de patiënten), waargenomen in klinische onderzoeken met alpelisib die kunnen worden veroorzaakt door alpelisib omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- Afname van het aantal bloedcellen (bloedplaatjes of lymfocyten)
- Droge ogen
- Wazig zicht
- Droge mond, orale pijn
- Ontsteking (zwelling en roodheid) van weefsel dat de lichaamsdelen bekleedt (mucosa)

- Zwelling, vooral rond de ogen
- Dorst
- Allergische reacties
- Veranderingen in bloedtestresultaten voor de alvleesklier - deze kunnen ons vertellen hoe goed uw alvleesklier werkt
- Toename van bepaalde enzymen in het bloed (zoals alkalische fosfatase, een enzym dat wordt gemaakt in de lever, botten en andere weefsels.) Abnormaal hoge bloedspiegels van alkalische fosfatase kunnen wijzen op botziekte, leverziekte of obstructie van de galwegen)
- Wijzigingen in de elektrocardiogram-metingen, die mogelijk een teken zijn van hartproblemen die verdere follow-up met uw arts vereisen
- Lage bloedspiegels van bepaalde mineralen, zoals calcium of fosfaat
- Spierspasmen
- Angst
- Depressie
- Vergeetachtigheid
- Verlies van haar en / of nagels
- Hoge bloeddruk
- Infectie van de long (longontsteking)
- Duizeligheid
- Pneumonitis (ontsteking van de longen). Gevallen van pneumonitis met fatale afloop zijn waargenomen bij patiënten die alpelisib kregen in combinatie met andere geneesmiddelen.

Zeldzame bijwerkingen (die bij minder dan 1% van de patiënten voorkomen) die werden waargenomen in klinische studies met alpelisib die mogelijk worden veroorzaakt door alpelisib, zijn onder meer, maar zijn niet beperkt tot:

- Plotselinge significante verslechtering van de nierfunctie, ook bekend als acuut nierfalen (afname van hoe goed uw nieren werken)

Andere ernstige of medisch significante aandoeningen die bij sommige patiënten kunnen voorkomen, omvatten maar zijn niet beperkt tot:

- Een verhoging van de alvleesklier-enzymen in het bloed is opgetreden bij patiënten die alpelisib kregen. Weinig patiënten hebben een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) ervaren die mogelijk heeft geleid tot ziekenhuisopname en kan levensbedreigend zijn.
- Anafylactische reactie - een ernstige plotselinge allergische reactie kort na toediening van een geneesmiddel die levensbedreigend kan zijn. Als u moeite heeft met ademen of een beklemd gevoel in de keel, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Ernstige huidreacties, waaronder een ernstige ziekte bestaande uit erythemateuze erupties (een toestand waarbij plotselinge roodkleuring van de huid optreedt) met of zonder verlies en blaarvorming van de huid en betrokkenheid van de slijmvliesmembranen (bijv. mond, ogen en geslachtsorganen) zijn gemeld bij het gebruik van alpelisib. Twee gevallen van Stevens-Johnson-syndroom werden gemeld in combinatie met andere geneesmiddelen (respectievelijk MEK162 en fulvestrant) (Stevens-Johnson-syndroom is een zeldzame, ernstige aandoening en mogelijk levensbedreigend.) Het is meestal een

reactie op een medicijn of een infectie. Stevens-Johnson-syndroom begint met griepachtige symptomen, gevolgd door een pijnlijke rode of paarse vlek die zich verspreidt en blaren, daarna sterft de bovenste laag van de aangetaste huid en werpt. Stevens-Johnson syndroom is een medisch noodgeval dat gewoonlijk ziekenhuisopname vereist. Zeer weinig patiënten hebben erythema multiforme gemeld wanneer alpelisib werd gebruikt in combinatie met fulvestrant (erythema multiforme is een ernstige reactie van de huid en slijmvliezen veroorzaakt door bijvoorbeeld infecties of geneesmiddelen). Een aandoening die bekend staat als tumorlysis-syndroom is gemeld wanneer alpelisib wordt gegeven met een monoklonale antilichaambehandeling die bekend staat als cetuximab. Tumorlysis-syndroom kan optreden wanneer tumorcellen zeer snel afsterven van antikankermedicatie en die meestal optreedt in de eerste paar weken van de behandeling. Wanneer tumorcellen afsterven, geven ze stoffen af in de bloedbaan die schadelijk kunnen zijn voor organen zoals de nieren en het hart. Patiënten die deze combinatie van geneesmiddelen tegen kanker krijgen, lopen mogelijk risico op het tumorlysisyndroom.

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

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma AG

Lichtstrasse Forum 1 Novartis Campus 35
Basel CH-4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis Pharma AG

Lichtstrasse Forum 1 Novartis Campus 35
Basel CH-4056
CH

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 mannelijk en/of vrouwelijke vrijwilligers
- 18-55 jaar. inclusief
- BMI: 18.0-29.9 kg / m², inclusief

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Lijdend aan hepatitis B, hepatitis C, kanker of HIV/AIDS. Indien gedurende de 30 dagen voorafgaand aan de start van dit onderzoek aan een ander geneesmiddelenonderzoek is deelgenomen.

Indien gedurende de 8 weken 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
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 30-05-2018
Aantal proefpersonen: 98
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: alpelisib
Generieke naam: n.v.t.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-03-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-08-2018

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	EUCTR2017-004039-34-NL
CCMO	NL64894.056.18