

Een Fase 1-onderzoek ter beoordeling van de massabalans en farmacokinetiek van ¹⁴C-guadecitabine bij proefpersonen met AML, MDS of solide tumoren

Gepubliceerd: 30-05-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Dit onderzoek brengt essentiële PK-parameters in kaart voor guadecitabine en vormt een evaluatie van de routes en mate van eliminatie van radioactiviteit en een vaststelling van de metabolieten en metabolische routes.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46860

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADME- en massabalansonderzoek betreffende ¹⁴C-guadecitabine

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

bloed- en beenmergkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astex Pharmaceuticals, Inc

Overige ondersteuning: Astex Pharmaceuticals, Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute myeloïde leukemie (AML), guadecitabine, massabalansonderzoek, myelodysplastisch syndroom (MDS)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstellingen:

De evaluatie van de cumulatieve hoeveelheden en massabalans, en het tijdsverloop voor de uitscheiding van ¹⁴C-radio-actief gelabeld geneesmiddel in urine en feces na subcutane toediening van ¹⁴C-radio-actief gelabelde guadecitabine bij proefpersonen met AML, MDS of solide tumoren.

Het vaststellen van de belangrijkste route(s) voor eliminatie en uitscheiding na subcutane toediening van ¹⁴C-radio-actief gelabelde guadecitabine bij proefpersonen met AML, MDS of solide tumoren.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

Het vaststellen van de totale ¹⁴C-radioactiviteit in volbloed en plasma, bloed/plasma-verhouding en eiwitbinding na subcutane toediening van ¹⁴C-radio-actief gelabelde guadecitabine bij proefpersonen met AML, MDS of solide tumoren.

Het vaststellen van het farmacokinetische profiel van guadecitabine en actief

metabolietdecitabine in plasma na subcutane toediening van ¹⁴C-radio-actief gelabelde guadecitabine bij proefpersonen met AML, MDS of solide tumoren.

Het meten en vaststellen, indien van toepassing, van de metabolieten van guadecitabine (en secundaire metabolieten van decitabine) in plasma, urine en feces bij proefpersonen met AML, MDS of solide tumoren.

De beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid na subcutane toediening van guadecitabine (één keer per dag gedurende een periode van 5 opeenvolgende dagen in een cyclus van 28 dagen) bij proefpersonen met AML, MDS of solide tumoren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De behoefte aan massabalansonderzoeken bij de ontwikkeling van medicijnen tegen kanker is onlangs benadrukt door zowel de Food and Drug Administration en het Europees Geneesmiddelenbureau in de ICH S9-richtlijn betreffende de evaluatie van geneesmiddelen voor bestrijding van kanker. De reden voor dit onderzoek is om te voldoen aan de vereisten van het Geneesmiddelenbureau voor massabalansevaluatie voor guadecitabine.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek brengt essentiële PK-parameters in kaart voor guadecitabine en vormt een evaluatie van de routes en mate van eliminatie van radioactiviteit en een vaststelling van de metabolieten en metabolische routes.

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase 1, open-label, niet-gecontroleerd massabalansonderzoek in een enkel centrum met ¹⁴C-radio-actief gelabelde guadecitabine.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen ontvangen minimaal één cyclus van 45 mg/m² guadecitabine als dagelijkse dosis op dag 1 tot en met 5 in een cyclus van 28 dagen waarvan de 5de en laatste dosis in de eerste cyclus wordt verrijkt met ongeveer 46,25 kBq/mg (1,25 microCi/mg) van ¹⁴C-radio-actief gelabelde guadecitabine. Voor aanvullende cycli wordt niet-gelabelde guadecitabine gebruikt. Voor het vervolgdeel van het onderzoek (cyclus 2 en verder) is een aanpassing van de dosis (hogere of lagere doses) toegestaan afhankelijk van de resultaten met betrekking tot veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid. Proefpersonen met AML of MDS kunnen een dosis ontvangen van 60 mg/m² vanaf Cyclus 2.

Inschatting van belasting en risico

De vermelde ernstige ongewenste voorvallen (SAE's, serious adverse events) bij het gebruik van guadecitabine zijn pancytopenie als gevolg van myelosuppressie met typische uitwerkingen: ongewenste voorvallen (AE's ofwel adverse events) van besmettelijke aard (bijvoorbeeld een infectie die zich ontwikkelt tot sepsis of pneumonie). Andere orgaansystemen kunnen beïnvloed worden door de resulterende hypotensie en hypoxie. In het geval van AML/MDS is het lastig om de risico's die gepaard gaan met het gebruik van guadecitabine te onderscheiden van die van de feitelijke ziekte. Het risico van SAE's indien de ziekte niet wordt behandeld lijkt vrijwel even groot te zijn als dat bij behandeling met guadecitabine. Het voordeel van behandeling van de ziekte overtreft enig incrementeel risico, aangezien er voorlopige gegevens beschikbaar zijn die enkele klinische activiteit aantonen in de populatie van patiënten met AML of MDS.

Voor patiënten met solide tumoren is enige klinische activiteit aangetoond bij het gebruik van hypomethylerende stoffen en guadecitabine wordt momenteel geëvalueerd bij zowel hepatocellulaire carcinomen als ovariumcarcinomen.

Het gebruik van guadecitabine in combinatie met andere myelosuppressieve middelen verhoogt de kans op de momenteel verwachte AE's/SAE's.

Radioactief gelabelde moleculen worden doorgaans gebruikt voor het verkrijgen van informatie over de eliminatieroutes en het metabolisme van een verbinding. De effectieve stralingsbelasting na een enkele dosis SC-radioactiviteit van 3,7 MBq ¹⁴C radioactief gelabelde SGI-110 is geschat op ongeveer 0,05 mSv, met behulp van veronderstellingen op basis van absorptie, distributie, metabolisme en uitscheiding en kwantitatieve gegevens betreffende autoradiografie over het gehele lichaam in cynomolgusapen. Ongeveer 85% van deze dosis wordt aan het beenmerg gegeven.

Voor biomedisch onderzoek in kleine groepen van menselijke vrijwilligers wordt een effectieve dosis van minder dan 0,1 mSv als triviaal beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Astex Pharmaceuticals, Inc

4420 Rosewood Drive Suite 200
Pleasanton CA 94588
US

Wetenschappelijk

Astex Pharmaceuticals, Inc

4420 Rosewood Drive Suite 200
Pleasanton CA 94588
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)

Proefpersonen moeten om in aanmerking te komen voor deelname aan de volgende voorwaarden voldoen:;1. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen die ten tijde van de screening minimaal 18 jaar oud zijn;2. Body Mass Index (BMI) van 19,0 tot 32,0 kg/m², inclusief. Gewicht van ten minste 50 kg;3. Alleen voor proefpersonen met AML, MDS;;a. Cytologisch of histologisch bevestigde diagnose van AML (behalve M3 acute promyelocytenleukemie) of MDS volgens de classificatie van de WHO (World Health Organization) van 2008 waarbij de ziekte refractair is gebleken of recidiveerde na standaard

behandeling;b. Bloedplaatjes $\geq 75.000/\text{mm}^3$;c. Absoluut aantal neutrofiële granulocyten (ANC, Absolute Neutrophil Count) ≥ 1000 cellen/ mm^3 ;4. Alleen voor proefpersonen met solide tumoren;;a. Cytologisch of histologisch bevestigde diagnose van vergevorderde solide tumor die metastatisch of is inoperabel en waarvoor geen standaard levensverlengende maatregelen beschikbaar zijn.;b. Bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$;c. Absoluut aantal neutrofiële granulocyten ≥ 100 cellen/ mm^3 ;5. Proefpersonen met een levensverwachting van minimaal 16 weken;6. Proefpersonen met een prestatiestatus van 0-2 volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);7. Proefpersonen met een acceptabele orgaanfunctie, zoals blijkt uit laboratoriumgegevens;;a. Aspartaataminotransferase (AST) en alanine-aminotransferase (ALT) $< 3 \times$ de bovengrens van de normaalwaarde (ULN, Upper Limit of Normal);b. Totaal serumbilirubine ≤ 2 mg/dl (≤ 35 $\mu\text{mol/l}$);c. Serumcreatinineniveaus $\leq 1,25 \times$ ULN OF berekend met de formule van Cockcroft-Gault ≥ 50 ml/min;d. International normalized ratio (INR) $\leq 2,3$;8. Proefpersonen die een goedgekeurd formulier met weloverwogen toestemming voor het onderzoek ondertekenen;9. Proefpersonen die bereid en in staat zijn te voldoen aan de protocol- en onderzoeksprocedures en meer in het bijzonder bereid zijn om in het ziekenhuis te worden opgenomen en bloed en ontlasting te laten afnemen na behandeling met radio-actief gelabelde guadecitabine;10. Vrouwelijke proefpersonen kunnen worden ingeschreven indien zij;;a. blijkens documentatie chirurgisch steriel of postmenopauzaal zijn (amenorroe >1 jaar en/of FSH ≥ 40 mU/ml);of;b. volledige onthouding praktiseren gedurende ten minste 28 dagen voorafgaande aan de dosering en overeenkomen dit gedurende 3 maanden na de laatste toediening van het geneesmiddel in het onderzoek te blijven doen en een negatief resultaat bij een zwangerschapstest (urineonderzoek) te zien geven bij screening en Dag -1. Onthouding is alleen acceptabel indien dit past bij de gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. Periodieke onthouding (bijv. methoden gebaseerd op de kalender, ovulatie, postovulatie of de sympto-thermale benadering) en terugtrekking zijn geen aanvaardbare methoden voor geboortebeperking.;of;c. 2 vormen van zeer effectieve voorbehoedsmiddelen gebruiken, waarvan er één een fysieke barrière dient te zijn (condoom of pessarium of cervixkapje met zaaddodende middelen) en een andere methode zoals een adequate hormonale methode (bijvoorbeeld anticonceptiestaaftjes, injecteerbare middelen, orale anticonceptiva) of niet-hormonale methoden (bijvoorbeeld een spiraaltje) vanaf de screening of tenminste 28 dagen voorafgaande aan de toediening van het geneesmiddel in het onderzoek (al naar gelang welke datum eerder valt) tot 3 maanden na de laatste toediening van het geneesmiddel in het onderzoek en een negatief resultaat bij een zwangerschapstest (urineonderzoek) te zien geven bij screening en Dag -1. Maatregelen voor geboortebeperking die als zeer effectief kunnen worden beschouwd zijn onder andere gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen (oraal, vaginaal of transdermaal) of hormonale anticonceptiemiddelen met alleen progestageen (oraal, injecteerbaar, implanteerbaar) op basis van ovulatieremming, spiraaltje of een intra-uterien hormoonafgiftesysteem.;11. Mannelijke proefpersonen met partners in de vruchtbare leeftijd kunnen zich inschrijven indien zij;;a. blijkens documentatie al minimaal 6 maanden voor toediening van het geneesmiddel in het onderzoek chirurgisch steriel zijn (vasectomie) ;of;b. overeenkomen gedurende minimaal 3 maanden na de laatste toediening van het geneesmiddel in dit onderzoek volledige onthouding praktiseren (zie ook opname Criterium 10b);of;c. overeenkomen gedurende 3 maanden na de laatste toediening van het geneesmiddel in het onderzoek 2 adequate vormen van zeer effectieve voorbehoedsmiddelen te gebruiken, waarvan er één een fysieke barrière dient te zijn (zie ook opname Criterium 10c).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die voldoen aan één van de volgende uitsluitingscriteria worden uitgesloten van het onderzoek; 1. Proefpersonen van wie bekend is dat ze overgevoelig zijn voor guadecitabine of decitabine; 2. Proefpersonen die ter behandeling bestraald zijn of andere locoregionale therapie hebben gekregen of chemotherapie binnen 4 weken voor de eerste dosis van het geneesmiddel in dit onderzoek. Proefpersonen moeten zijn hersteld van eventuele wezenlijke gevolgen van toxiciteit van eerdere therapieën.; 3. Proefpersonen die eerder hebben deelgenomen aan ADME-onderzoeken bij mensen en die behandeld zijn met een radioactief gelabeld geneesmiddel.; 4. Proefpersonen die medisch gezien risico lopen vanwege andere systemische ziekten of actieve ongecontroleerde infecties; 5. Proefpersonen met een levensbedreigende ziekte, medische aandoening of orgaansysteemstoring, of andere redenen die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de proefpersoon in gevaar zouden kunnen brengen, het metabolisme van guadecitabine zouden kunnen verstoren of de integriteit van de onderzoeksresultaten zouden kunnen aantasten; 6. Proefpersonen met abnormale linkerventrikel-ejectiefractie (<50%) op een echocardiogram of Multiple Gated Acquisition Scan (MUGA); 7. Proefpersonen met ongecontroleerde ischemische hartziekten of een geschiedenis van congestief hartfalen met een ernstniveau ≥ 3 volgens de New York Heart Association (NYHA); 8. Proefpersonen met actieve hepatitis B-infectie dienen een adequate antivirale therapie te volgen; 9. Proefpersonen die eerder kwaadaardige tumoren hebben gehad, behalve afdoende behandelde basaalcel- of plaveiselcelcarcinomen, in situ baarmoederhalskanker, niet-uitgezaaide prostaatkanker met normaal prostaatspecifiek antigeen (PSA) of andere vormen van kanker waarvan de proefpersoon al minimaal drie jaar vrij is; 10. Proefpersonen met een bekende geschiedenis of actieve ziekte van het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of hepatitis B of hepatitis C (HCV), tenzij er bewijs is voor de genezing van hepatitis C; 11. Een geschiedenis van alcoholmisbruik of verslaving aan verdovende middelen (inclusief softdrugs zoals cannabisproducten); 12. Gemiddelde consumptie van meer dan 24 eenheden alcohol per week voor mannelijke proefpersonen en 17 eenheden per week voor vrouwelijke proefpersonen (1 eenheid alcohol staat gelijk aan 10 ml pure alcohol, ofwel ongeveer 250 ml bier, 75 ml wijn of 25 ml sterke drank); 13. Deelname aan een onderzoek naar een geneesmiddel minder dan 60 dagen voor de eerste toediening van het geneesmiddel in dit onderzoek; 14. Donatie of verlies van meer dan 500 ml bloed minder dan 60 dagen voor de eerste toediening van het geneesmiddel in dit onderzoek.; 15. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven en dienen bij screening een negatief resultaat van een zwangerschapstest te hebben.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2016
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	[14C]-Guadecitabine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Guadecitabine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2015-003083-36-NL
CCMO	NL57607.031.16