

Een fase 1 geneesmiddelinteractiestudie tussen brigatinib en het CYP3A-substraat midazolam bij patiënten met ALK-positieve of ROS1-positieve vaste tumoren

Gepubliceerd: 21-08-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Primaire doelstelling: Het karakteriseren van het effect van toediening van herhaalde doses brigatinib 180 mg eenmaal daags op de FK van een enkelvoudige dosis midazolam. Andere doelstellingen: Veiligheid: Het beoordelen van de veiligheid en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48899

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Brigatinib-1001

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

tumor die ontstaat in een orgaan, vaste tumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ARIAD wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited

Overige ondersteuning: ARIAD; a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALK-positieve of ROS1-positieve vaste tumoren, anaplastische lymfoom kinase, geneesmiddelinteractie, niet-☐kleincellige longkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten en beoordelingen:

* Primair: Midazolam FK-parameters in aanwezigheid en afwezigheid van

brigatinib, waaronder:

* gebied onder de concentratie-tijdcurve vanaf 0 tot oneindigheid (AUC*)

* Maximaal waargenomen concentratie (C_{max})

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

Secundaire uitkomstmaten

Primair: Midazolam FK-parameters in aanwezigheid en afwezigheid van brigatinib,

waaronder:

* gebied onder de concentratie-tijdcurve vanaf 0 tot oneindigheid (AUC*)

* Maximaal waargenomen concentratie (C_{max})

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

Andere eindpunten omvatten veiligheid en verdraagbaarheid.

Statistische overwegingen: Midazolam FK-parameters in aanwezigheid en

afwezigheid van brigatinib worden beschrijvend samengevat. Voor de schatting

van het effect van brigatinib op de PK van midazolam, de verhoudingen van geometrisch gemiddelde midazolam AUC* en Cmax (met vs. zonder gelijktijdig toedienen van brigatinib) en de bijbehorende 2-zijdige 90% CI's worden berekend op basis van de variatie binnen patiënten met behulp van een covariantie-analyse van gemengde effecten. Een tussentijdse analyse wordt uitgevoerd nadat alle patiënten deel A van het onderzoek hebben afgerond.

Beschrijvende statistiek wordt voorgelegd voor continue veiligheidsvariabelen (laboratoriumtestresultaten, vitale functies, gewicht) per geplande tijdstip.

Schuiftabellen voor laboratoriumparameters worden aangemaakt om veranderingen te tonen in graad van National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 4.03, van uitgangswaarde tot de slechtste waarde na de uitgangswaarde.

Rechtvaardiging van de steekproefgrootte: Er wordt verwacht dat ongeveer 20 patiënten zullen worden ingeschreven om ongeveer 15 FK-beoordeelbare patiënten te verkrijgen. De berekening van de steekproefgrootte was gebaseerd op het verwachte 2-zijdige 90% CI voor het verschil tussen het gepaarde, log-getransformeerde AUC*-gemiddelde van midazolam in afwezigheid en aanwezigheid van brigatinib. De variatiecoëfficiënt binnen patiënten voor midazolam AUC* werd geschat als 28% op basis van een samengevoegde analyse van gegevens van 5 onderzoeken naar geneesmiddeleninteractie met midazolam, uitgevoerd bij patiënten met kanker [1-5]. Ervan uitgaande dat de AUC*-verhouding voor midazolam in de aanwezigheid versus afwezigheid van brigatinib

gelijk is aan 1, met een steekproefgrootte van 15, wordt verwacht dat de 90% CI voor de AUC*-verhouding 0,84 tot 1,19 is op basis van de aannames van variatie.

Als de AUC*-verhouding voor midazolam in de aanwezigheid versus afwezigheid van brigatinib gelijk is aan X, met een steekproefgrootte van 15, wordt verwacht dat de 90% CI voor de AUC*-verhouding 0,84X tot 1,19X is op basis van de aannames van variatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In vitro-onderzoeken met humane hepatocyten hebben aangetoond dat brigatinib, in klinisch relevante concentraties van 1 tot 2,5 μ M, een toename van de cytochroom P450 3A (CYP3A4) messenger RNA-niveaus veroorzaakte (zie de Investigator's Brochure voor meer informatie). Daarom kan brigatinib de potentie hebben voor farmacokinetische (PK) geneesmiddelinteracties met substraten van CYP3A door inductie van expressie van dit enzym, mogelijk leidend tot verlaagde systemische blootstellingen van zijn substraten.

Het primaire doel van deze studie (Brigatinib-1001) is het evalueren van het effect van herhaalde doses brigatinib op de PK van midazolam met een enkele dosis, een gevoelig CYP3A-probesubstraat, om te bepalen of brigatinib, bij therapeutische doses, klinisch betekenisvolle CYP3A-inductie produceert in vivo en als dus, om strategieën te informeren voor het beheer van mogelijke geneesmiddelinteracties (DDI's) tussen brigatinib en substraten van CYP3A.

Midazolam is een gevestigd gevoelig substraat van CYP3A dat vaak wordt gebruikt in klinische geneesmiddelinteractie-onderzoeken om het effect van een gelijktijdig toegediend geneesmiddel op CYP3A-activiteit te evalueren. Orale doses midazolam variërend van 2 tot 7,5 mg zijn over het algemeen gebruikt in klinische geneesmiddelinteractie-onderzoeken. Een 3 mg orale dosis midazolam werd geselecteerd voor gebruik in dit onderzoek om een adequate PK-karakterisering van midazolam na toediening in zowel de afwezigheid (dwz baseline CYP3A-expressieniveaus) en aanwezigheid (dat wil zeggen, mogelijk geïnduceerde CYP3A expressieniveaus) van brigatinib.

Het eerste deel van dit onderzoek (deel A) is bedoeld om het primaire doel van het onderzoek te bereiken. Deel B is verkennend en stelt patiënten in staat om door te gaan met brigatinib tot ziekteprogressie (PD). In aanvulling op

ALK-positieve patiënten met NSCLC, patiënten met ROS1-positieve NSCLC en patiënten met ALK-positieve of ROS1-positieve niet-vaste vaste tumoren - allemaal met lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte - komen in aanmerking voor registratie, in een poging om verkennende werkzaamheidsgegevens te verzamelen in deze patiëntenpopulaties.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Het karakteriseren van het effect van toediening van herhaalde doses brigatinib 180 mg eenmaal daags op de FK van een enkelvoudige dosis midazolam.

Andere doelstellingen:

Veiligheid: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van brigatinib bij patiënten met ALK-positieve of ROS1-positieve vaste tumoren.

Onderzoeksopzet

Opzet van het onderzoek:

Dit onderzoek bestaat uit 2 delen: Deel A (cyclus 1: farmacokinetiek [FK] cyclus) en deel B (cyclus 2 en later: behandelingscycli). Deel A van het onderzoek zal een opzet met een vaste volgorde gebruiken gedurende een enkele behandelingscyclus van 28 dagen. Patiënten krijgen een 3 mg orale dosis van midazolam op dag 1 van deel A, met seriële monsternamen voor FK gedurende 24 uur na het toedienen om de FK van midazolam te karakteriseren in afwezigheid van brigatinib. Brigatinib 90 mg wordt vervolgens eenmaal daags (q.d.) oraal toegediend op dag 2 tot en met 8. Als de 90 mg eenmaal daags dosis brigatinib door de patiënt wordt getolereerd, wordt de dosis brigatinib verhoogd tot 180 mg eenmaal daags, te beginnen op dag 9 en voortgezet tot dag 28 (in overeenstemming met de voorschrijfinformatie in de Verenigde Staten [VS]). Bij patiënten die verhoogd zijn tot brigatinib 180 mg eenmaal daags, wordt een 3 mg orale dosis van midazolam toegediend op dag 21 van deel A, met seriële monsternamen voor FK gedurende 24 uur na het toedienen om de FK van midazolam te karakteriseren in aanwezigheid van brigatinib.

Alle patiënten in deel A bij wie de FK niet kan worden beoordeeld worden vervangen. Patiënten worden geacht FK-beoordeelbaar te zijn als ze het door het protocol gespecificeerde doseringsschema krijgen tijdens deel A (inclusief de 180 mg eenmaal daags dosis brigatinib) zonder dosisverminderingen of -onderbrekingen gedurende tot en met het voltooien van de monsternamen voor FK (dag 22); geen uitgesloten gelijktijdige medicatie ontvangen tot en met het voltooien van de monsternamen voor FK; en voldoende midazolam concentratie-tijdgegevens hebben om een betrouwbare schatting van de FK-parameters mogelijk te maken door niet-compartmentele analysemethoden. Na het voltooien van deel A, kunnen patiënten doorgaan naar deel B om de mogelijke therapeutische voordelen van brigatinib te ontvangen. Alle patiënten die worden vervangen omdat ze in deel A niet beoordeelbaar zijn, zullen ook in

aanmerking komen om door te gaan met deel B. De startdosis van brigatinib in deel B zal de dosis zijn die door de patiënt werd getolereerd aan het eind van deel A. Deel B van het onderzoek zal een 28 dagen durende behandelingscyclus omvatten waarin brigatinib blijft toegediend eenmaal daags met de hoogst getolereerde dosis (tot 180 mg eenmaal daags) tot ziekteprogressie (PD), onverdraagbare toxiciteit of tot aan een ander stopzettingscriterium wordt voldaan. Patiënten die in deel A niet tot 180 mg eenmaal daags kunnen verhogen blijven op 90 mg eenmaal daags of lager. De beschikbare dagelijkse orale doses brigatinib in deel A en deel B omvatten 180, 120, 90 en 60 mg, waardoor de dosis bij patiënten kan worden verlaagd in geval van onverdraagbaarheid. Ziektebeoordelingen door de onderzoeker, aan de hand van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versie 1.1, en beoordeeld met behulp van computertomografie en/of magnetische resonantie beeldvorming, worden uitgevoerd tijdens de screening; met tussenpozen van 8 weken tijdens de behandeling (d.w.z. op dag 28 [± 3 dagen] van elke even genummerde cyclus) tot en met cyclus 14; en daarna om de 12 weken (d.w.z. om de 3 cycli) en bij het einde van de behandeling (EB). Veiligheid wordt beoordeeld gedurende het hele onderzoek, waaronder melden van bijwerkingen tot en met de opvolgingsperiode van 30 dagen na EB. Daaropvolgende behandeling zal ook worden vastgelegd tijdens de opvolgingsperiode van 30 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel A: Midazolam: 2 enkelvoudige 3 mg doses op dag 1 en dag 21. Brigatinib: 90 mg q.d. x 7 dagen, gevolgd door 180 mg q.d. x 20 dagen. Deel B: Brigatinib met de hoogst getolereerde dosis (180, 120, 90, of 60) q.d. x 28 dagen per cyclus. Tijdens deel B kunnen patiënten tot 23 maanden behandeling ontvangen, of behandeling tot PD, onverdraagbare toxiciteit of tot aan een ander stopzettingscriterium wordt voldaan. Als patiënten na 23 maanden nog steeds voordeel ondervinden, kunnen ze de optie hebben om door te gaan met brigatinib als monotherapie met dezelfde dosis.

Inschatting van belasting en risico

Alle geneesmiddelen hebben de mogelijkheid van complicaties en ongewenste bijwerkingen die op dit moment onbekend zijn en mogelijks kunnen voorkomen.

De meest voorkomende bijwerkingen van gecontroleerde klinische studies (gemeld bij 10% of meer patiënten) zijn:

- * Pneumonie of longinfectie; symptomen zijn onder meer hoest, kortademigheid, koorts, koude rillingen, pijn op de borst, hoofdpijn, zweten en zwakte
- * Een laag aantal rode bloedcellen (waardoor de patient zich moe kan voelen)
- * Een laag aantal witte bloedcellen (waaronder totaal aantal witte bloedcellen of een bepaald type witte bloedcellen zoals lymfocyten of neutrofielen) wat het risico op infectie zou kunnen verhogen
- * Hoge bloedsuikerspiegels
- * Hoge insulinespiegels die een lage bloedsuikerspiegel, zwakte, veranderingen

in de mentale toestand en/of gewichtstoename kunnen veroorzaken

- * Verminderde eetlust
- * Laag natrium-, kalium-, magnesium- en fosfaatgehalte in het bloed
- * Hoog calciumgehalte in het bloed
- * Hoofdpijn
- * Perifere neuropathie, een aandoening waarbij zenuwen buiten de hersenen en het ruggenmerg (perifere zenuwen) zijn beschadigd, wat kan leiden tot symptomen zoals gevoelloosheid, tintelingen, stekelig gevoel, zwakte of pijn
- * Duizeligheid
- * Visuele stoornissen
- * Hoge bloeddruk
- * Hoesten
- * Kortademigheid
- * Misselijkheid
- * Diarree
- * Braken
- * Verstopping
- * Buikpijn
- * Ontsteking van de mondslijmvlies, waaronder de wangen, het tandvlees, de tong, de lippen, de keel en het gehemelte of de bodem van de mond
- * Verhoogde leverenzymen (aspartaataminotransferase (AST) verhoogd of alanine-aminotransferase (ALT) verhoogd) hetgeen kan wijzen op schade aan de lever
- * Verhoogd lipase niveau (een enzym dat in het bloed wordt gemeten en dat de functie van de alveesklier aangeeft; verhogingen in lipase kunnen wijzen op ontsteking van de alveesklier)
- * Verhoogd amylase niveau (een enzym dat in het bloed wordt gemeten en dat de functie van de alveesklier aangeeft; verhogingen in amylase kunnen wijzen op ontsteking van de alveesklier)
- * Verhoogd alkalinefosfatase niveau, een enzym in het bloed dat wordt geproduceerd door de lever en andere organen
- * Huiduitslag
- * Jeukende huid
- * Verhoogd creatinefosfokinase niveau (een enzym dat in het bloed wordt gemeten), verhogingen kunnen wijzen op beschadiging of stress van spierweefsel, het hart of hersenen
- * Spierpijn (waaronder spierspasmen)
- * Gewrichtspijn
- * Verhoogd creatinine niveau, hetgeen kan wijzen op nierschade
- * Vermoeidheid of moe zijn
- * Oedeem (ophoping van vocht in het lichaam waardoor het getroffen weefsel kan opzwellen)
- * Koorts ($>38^{\circ}\text{C}$)

Vaak voorkomende bijwerkingen (gemeld bij 1-9% van de patiënten) zijn:

- * vertraagde bloedstolling
- * geheugenproblemen

- * verstoring van de smaakzin
- * versnelde of langzame hartslag
- * infectie van de bovenste luchtwegen, symptomen zijn onder meer neusverstopping, niezen, hoesten, koorts en keelpijn
- * slapeloosheid of geen voldoende hoeveelheid of kwaliteit van slaap kunnen krijgen
- * elektrocardiogram QT verlengd (een verandering in het ecg, een onderzoek van het elektrisch systeem van het hart dat kan wijzen op een verhoogd risico op ernstige afwijkingen in het hartritme)
- * merkbare snelle, sterke of onregelmatige hartslag
- * pneumonitis (ontsteking van de longen) of interstitiële longziekte (ILZ), ziekten die de longen treffen
- * indigestie of maagklachten
- * droge mond
- * winderigheid of ophoping van gas, meestal in overmaat, dat aanwezig is in het darmkanaal en het lichaam verlaat vanuit het rectum
- * verhoogde lactaatdehydrogenase (LDH)-niveau, een enzym dat aanwezig is in veel lichaamsweefsels, vooral hart, lever, nieren, spieren, hersenen, bloedcellen en longen. LDH wordt meestal gemeten om te controleren op weefselbeschadiging
- * droge huid
- * verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht of lampen
- * pijn in de ledematen
- * spier- en botpijn in de borst
- * pijn op de borst die geen verband met het hart houdt
- * pijn
- * ongemak of pijn op de borst
- * gewichtsverlies
- * hoog cholesteralgehalte in het bloed

Soms voorkomende bijwerkingen (bij minder dan 1% van patiënten):

- * Spier- en/of botstijfheid

Mogelijke risico's van midazolam

De mogelijke risico's die gepaard gaan met het gebruik van brigatinib en midazolam in combinatie zijn niet bekend. Raadpleeg uw arts voor meer informatie over voorzorgsmaatregelen, waarschuwingen, contra-indicaties en bijwerkingen die verband houden met behandeling met midazolam of bekijk de voorschrijfinformatie van midazolam.

*

Het onderzoeksgeneesmiddel kan een risico vormen voor zich ontwikkelende foetussen of voor baby's die borstvoeding krijgen. Omdat het onderzoeksgeneesmiddel invloed kan hebben op een ongeboren baby, mogen vrouwelijke deelnemers tijdens dit onderzoek niet zwanger worden en moeten mannelijke deelnemers tijdens dit onderzoek niet proberen een kind te verwekken bij hun

vrouwelijke partner(s).

Contactpersonen

Publiek

ARIAD wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited

Landsdowne Street 40
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

ARIAD wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited

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. Lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren, die aan één van de 4 volgende criteria voldoen:
-Met lokaal gevorderde of gemetastaseerde ALK-positieve NSCL die progressive of onverdraagbaarheid toonden bij behandeling met ten minste 1 andere ALK-remmer.;- Met

ALK-positieve niet-longgerelateerde solide tumoren, lokaal gevorderd, voor wie geen niet-experimentele standaardbehandeling beschikbaar.;- Met lokaal gevorderde of gemetastaseerde ROS1-positieve NSCLC die progressie toonden bij behandeling met crizotinib of onverdraagbaarheid toonden voor crizotinib, of;- Met ROS1-positieve niet-longgerelateerde lokaal gevorderde solide tumoren voor wie geen niet-experimentele standaardbehandeling beschikbaar is.;2. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 of 1.;3. Tenminste 1 doelwitlaesie volgens Reponse Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versie 1.1;4. Hertsteld zijn van toxiciteiten die verband houden met eerdere antikankertherapieën volgens het Common Cancer Institute terminologiecriteria voor bijwerkingen (NCI CTCAE) versie 4.03 Grade minder dan of gelijk aan (& lt; =) 1;5. Geschikte veneuze toegang, voor de afname van onderzoek vereiste bloedmonsters (dat wil zeggen, inclusief PK en laboratoriumveiligheidstests).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Systemisch behandeling met sterke of matige cytochroom P450-3A-remmers of inductoren binnen 14 dagen vóór de inschrijving.;2. Eerdere behandeling met brigatinib. ;3. ALK-remmertherapie ontvangen binnen 7 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.;4. Behandeld met een antikanker onderzoeksgeneesmiddel tegen kanker binnen 14 dagen of 5 halfwaardetijden, welke dat ook is langer, vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.;5. Chemotherapie of bestraling ontvangen binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, behalve voor stereotactische radiochirurgie (SRS) of stereotactische radiotherapie van het lichaam.;6. Antineoplastische monoklonale antilichamen ontvangen binnen 30 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel;7. Een grote operatie ondergaan binnen 30 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Kleine chirurgische ingrepen, zoals plaatsing van de katheter of minimaal invasieve biopsieën zijn toegestaan.;8. Compressie van het ruggenmerg hebben (symptomatisch of asymptomatisch en gedetecteerd door radiografische beeldvorming). Patiënten met gemetastaseerde ziekte en die geen compressie van het ruggenmerg hebben, zijn toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 05-07-2019
Aantal proefpersonen: 4
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: brigatinib
Generieke naam: n.a.
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: midazolam
Generieke naam: n.a.
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-08-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-02-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-03-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-08-2019
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
Ander register	NCT03420742
EudraCT	EUCTR2018-001624-19-NL
CCMO	NL66230.031.18