

Een fase 1, open-label, multicenter, geneesmiddelinteractieonderzoek van TAK-788 en midazolam, een gevoelig CYP3A-substraat, bij patiënten met gevorderde niet kleincellige longkanker

Gepubliceerd: 22-07-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelstellingen: De primaire doelstelling van dit onderzoek is om het effect van herhaalde orale toediening van TAK-788 160 mg QD op de enkele orale en IV-dosis FK van midazolam te karakteriseren. Secundaire doelstellingen: De secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49519

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Geneesmiddelinteractieonderzoek

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, longtumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Millenium Pharmaceuticals

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Niet-kleincellige longkanker, Open-Label, TAK-788

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Belangrijkste criteria voor evaluatie en analyses:

De primaire eindpunten van het onderzoek omvatten, maar zijn niet beperkt tot, de volgende midazolam FK-parameters na orale of IV-toediening in de aan- en afwezigheid van TAK-788:

Primaire eindpunten

- * De geometrisch gemiddelde verhoudingen en 90% BI van Cmax en AUC* voor midazolam oraal toegediend met TAK-788 en alleen als midazolam oraal toegediend.
- * De geometrisch gemiddelde verhoudingen en 90% BI van Cmax en AUC* voor midazolam intraveneus toegediend met TAK-788 en alleen als midazolam intraveneus toegediend.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

De secundaire eindpunten van het onderzoek omvatten het veiligheidsprofiel van TAK-788 en zijn als volgt:

- * AE's.
- * Klinische laboratoriumtests (hematologie en klinische chemie).

* Vitale functies.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

TAK-788 is een onderzoeksgeneesmiddel wat betekent dat het nog niet is goedgekeurd door de FDA en/of andere regelgevende autoriteiten over de hele wereld. Het is een nieuw geneesmiddel dat de potentie heeft om de activiteit van een van de tyrosinekinasen - een categorie van eiwitten (enzymen) die een belangrijke rol spelen bij de ontwikkeling van de tumoren waaronder NSCLC (niet-kleincellige longkanker) waaraan u lijdt, aanzienlijk te verminderen. TAK-788 wordt in dit onderzoek getest om de doeltreffendheid te evalueren op recidieven of uitzaaiingen van de soorten NSCLC in andere delen van uw lichaam na de routinebehandeling (zoals chemotherapie of radiotherapie), en die dus worden beschouwd als resistent tegen de soorten behandeling die tot dusver zijn gebruikt.

Midazolam is goedgekeurd door de Amerikaanse FDA (centrale overheidsdienst in VS voor toezicht op genees- en levensmiddelen) voor anesthesie, sedatie, slaapproblemen en ernstige agitatie. In Nederland is het goedgekeurd voor anesthesie, sedatie en slaapproblemen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om het effect van herhaalde orale toediening van TAK-788 160 mg QD op de enkele orale en IV-dosis FK van midazolam te karakteriseren.

Secundaire doelstellingen:

De secundaire doelstelling van dit onderzoek is om de veiligheid en verdraagbaarheid van TAK-788 te beoordelen bij patiënten met gevorderde NSCLC.

Onderzoeksopzet

Onderzoeksopzet:

Dit open-label, multicenter geneesmiddelinteractieonderzoek zal bestaan uit 2 delen: deel A (cyclus 1: FK-cyclus) en deel B (cyclus 2 tot cyclus 24: behandelcycli).

In deel A van het onderzoek zal een ontwerp met een vaste sequentie over een enkele behandelingscyclus van 30 dagen worden gebruikt (cyclus 1: FK-cyclus en cyclus 2 dag 1). Na screening worden geschikte patiënten geïnccludeerd en ontvangen zij een enkele orale dosis midazolam 3 mg op dag 1 en 24 en een enkele IV dosis midazolam 1 mg als een infusie van 5 minuten op dagen 2 en 25.

Patiënten ontvangen ook TAK-788 160 mg QD oraal op dag 3 tot en met 30. Seriële FK-bloedmonsters worden verzameld om de plasmaconcentraties van midazolam en zijn metaboliet 1-hydroxymidazolam te meten in de afwezigheid en aanwezigheid van TAK-788 op onderzoeksdagen 1, 2, 24 en 25. TAK-788 PK-bloedmonsters om de TAK-788-plasmaconcentraties en de actieve metabolieten AP32960 en AP32914 te beoordelen worden vóór de dosis op dagen 24, 25 en 26 van cyclus 1 en dag 1 van cyclus 2 en na de dosis op dag 24 van cyclus 1 verzameld.

Verder worden biomarker-bloedmonsters vóór de dosis verzameld op dag 1 en dag 24 om de plasmaconcentraties van 4*-hydroxycholesterol en cholesterol te meten, naast de monsters die zijn verzameld om het circulerende tumor-DNA te bepalen als onderdeel van cyclus 1, 3, 5 en die zijn verzameld voor beoordelingen van ziekteprogressie.

Na voltooiing van deel A kunnen patiënten doorgaan naar deel B om de behandeling met TAK-788 voort te zetten (cyclus 2 tot cyclus 24: behandelcycli). Patiënten die niet FK-evalueerbaar zijn vanwege onvolledige FK-monsterverzamelingen in deel A zijn geschikt om door te gaan naar deel B. Deel B van het onderzoek zal bestaan uit behandelingscycli van 28 dagen waarin patiënten TAK-788 QD tot maximaal 23 maanden (d.w.z. cyclus 24) zullen blijven ontvangen of totdat progressieve ziekte, onverdraagbare toxiciteit of een ander stopzettingscriterium is bereikt, welke eerder optreedt.

De TAK-788 dosis kan worden verlaagd op basis van richtlijnen voor dosisaanpassing tijdens het onderzoek, zoals gedefinieerd in het protocol.

Veiligheid en verdraagbaarheid zullen tijdens het onderzoek worden geëvalueerd door AE-monitoring, klinische laboratoriumtests, vitale functies en lichamelijk onderzoek. Het onderzoek zal een follow-upperiode van 30 dagen na EOT omvatten voor het melden van bijwerkingen.

Verkennde radiologische ziektebeoordelingen zullen worden uitgevoerd door contrastversterkte computertomografie (CT) en/of magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) (tenzij contrastmiddel gecontra-indiceerd is) met tussenpozen van 8 weken tijdens de behandeling tot en met cyclus 14; radiologische beoordelingen worden daarna elke 12 weken (d.w.z. elke 3 cycli) en bij EOT uitgevoerd. Beeldvorming van de hersenen (contrastversterkte MRI heeft de voorkeur) is vereist bij screening voor alle patiënten en zal na baseline herhaald worden voor patiënten met CZS-metastasen op baseline.

Onderzoeksproduct en/of interventie

/

Inschatting van belasting en risico

zie sectie E9.

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. Mannelijke of vrouwelijke patiënten *18 jaar.
2. Histologisch of cytologisch bevestigde lokaal geavanceerde NSCLC waarbij de patiënt geen kandidaat is voor definitieve therapie; of, de patiënt heeft een recurrenente of metastatische (stadium IV) ziekte.
3. Refractair of intolerant voor beschikbare standaardtherapieën.
4. Status 0-1 volgens de ECOG-prestatiestatus (Eastern Cooperative Oncology Group).
5. Minimale levensverwachting van 3 maanden of meer.

6. Adequate orgaanfunctie zoals gedefinieerd door de protocolcriteria.
- a) Totaal serumbilirubine $\times 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) ($\times 3 \times$ ULN voor patiënten met Gilbert-syndroom of als leverfunctieafwijkingen het gevolg zijn van onderliggende maligniteit);
 - b) Alanine-aminotransferase en aspartaataminotransferase $\times 2,5 \times$ ULN (of $\times 5 \times$ ULN als afwijkingen in de leverfunctie het gevolg zijn van onderliggende maligniteit);
 - c) Geschatte creatinineklaring $\times 30$ ml/min (berekend met behulp van de Cockcroft-Gault-vergelijking);
 - d) Serum albumine $\times 2$ g/dl;
 - e) Serum lipase $\times 1,5 \times$ ULN; en
 - f) Serumamylase $\times 1,5 \times$ ULN, tenzij het verhoogde serumamylase te wijten is aan speekselisoenzymen.
7. Adequate beenmergfunctie, zoals gedefinieerd door de protocolcriteria.
- a) Absolute neutrofielentelling $\times 1,5 \times 10^9/l$;
 - b) Plaatjestelling $\times 75 \times 10^9/l$; en
 - c) Hemoglobine $\times 9,0$ g/dl.
8. Normaal QT-interval bij screening-ECG, gedefinieerd als QTcF van $\times 450$ ms bij mannen of $\times 470$ ms bij vrouwen. (zoals uitgevoerd en geïnterpreteerd in overeenstemming met lokale institutionele praktijken en bevestigd door hoofdonderzoeker).
9. Alle toxiciteiten van eerdere antikankertherapieën moeten zijn opgelost tot $\times$ Graad 1 volgens de NCI CTCAE-versie 5.0 [1] of tot baseline zijn verdwenen op het moment van de eerste dosis TAK-788. Opmerking: behandelingsgerelateerde graad 2 of 3 alopecia en behandelingsgerelateerde graad 2 perifere neuropathie zijn toegestaan als ze onomkeerbaar worden geacht.
10. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd stemmen in om te voldoen aan protocol-gedefinieerde anticonceptiecriteria of doen aan echte abstinentie.
11. Mannelijke patiënten stemmen in met doeltreffende barrièreanticonceptiemethode tijdens de behandelingsperiode van het gehele onderzoek en tot en met 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of doen aan echte abstinentie.
12. Als vrouw een negatieve zwangerschapstest op serum of urine gedurende de screeningsperiode.
13. Geschikte veneuze toegang voor bloedafname tijdens het onderzoek (d.w.z. onder andere voor FK, farmacodynamica en klinische laboratoriumtests).
14. Bereidheid en het vermogen om te voldoen aan geplande bezoeken en onderzoeksprocedures.
15. De geïnformeerde toestemming die aangeeft dat de patiënt op de hoogte is van alle relevante aspecten van het onderzoek, hebben ondertekend en gedateerd. Er moet vrijwillige schriftelijke toestemming gegeven worden voordat er aan het onderzoek gerelateerde procedures worden uitgevoerd die geen onderdeel zijn van de standaard medische zorg, met dien verstande dat de patiënt op om het even welk moment zijn of haar toestemming mag intrekken zonder dat dit afbreuk doet aan de toekomstige medische zorg.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerder TAK-788 hebben gekregen.
2. Een sterke of matige CYP3A-remmer of sterke of matige CYP3A-inductor hebben gekregen binnen twee weken voorafgaand aan de eerste dosis TAK-788.
3. Antikankertherapie met kleine moleculen gekregen (waaronder maar niet beperkt tot cytotoxische chemotherapie en onderzoeksmiddelen) binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis TAK-788.
4. Antineoplastische monoklonale antilichamen gekregen, waaronder checkpoint-inhibitors binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis TAK-788.
5. Radiotherapie gekregen *14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis TAK-788. Patiënten mogen echter tot 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis een van de volgende behandelingen hebben ondergaan: (a) stereotactische radiochirurgie (SRS), (b) stereotactische lichaamsbestralingstherapie (SBRT), of (c) palliatieve bestraling buiten de borst en hersenen.
6. Grote operatie binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis TAK-788. Kleine chirurgische verrichtingen, zoals katheterplaatsing of minimaal invasieve biopsie, zijn toegestaan.
7. Gediagnosticeerd met een andere primaire maligniteit dan NSCLC behalve voor adequaat behandelde niet-melanoom huidkanker of baarmoederhalskanker in situ; definitief behandelde niet-metastatische prostaatkanker; of een andere primaire maligniteit en definitief terugvalvrij met minstens 3 jaar verstreken sinds de diagnose van de andere primaire maligniteit.
8. Hebben gekende actieve hersenmetastasen (hebben ofwel onbehandelde intracraniële CZS-metastasen of eerder behandelde intracraniële CZS-metastasen met radiologisch gedocumenteerd nieuw of gevorderde CZS laesies). Hersenen metastasen zijn toegestaan als ze zijn behandeld met een operatie en / of bestraling en stabiel zijn gebleven zonder dat corticosteroïden nodig waren om de symptomen onder controle te houden binnen 7 dagen vóór de eerste dosis TAK-788 en hebben geen aanwijzingen voor nieuwe of vergrote hersenmetastasen.
9. Huidige ruggenmerg compressie (symptomatisch of asymptomatisch en gedetecteerd door radiografische beeldvorming) of leptomeningeale ziekte (symptomatisch of asymptomatisch).
10. Onbeheersbare hypertensie hebben. Patiënten met hypertensie moeten onder behandeling zijn tijdens inclusie in het onderzoek om de bloeddruk onder controle te houden.
11. Significante, onbeheersbare of actieve cardiovasculaire aandoening.
12. Behandeling met medicijnen waarvan bekend is dat ze verband houden met de ontwikkeling van torsades de pointes.
13. Huidige of voorgeschiedenis van interstitiële longziekte, bestralingspneumonitis waarvoor steroïdebehandeling nodig was, of geneesmiddelgerelateerde pneumonitis.
14. Lopende of actieve infectie waaronder, maar niet beperkt tot, de vereiste voor IV-antibiotica of een bekende voorgeschiedenis van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus. Testen is niet nodig in de afwezigheid van

voorgeschiedenis. Patiënten die positief zijn voor hepatitis B-oppervlakteantigeen of anti-hepatitis C-virusantilichaam zijn mogelijk geschikt (zie het volledige protocol voor meer informatie).

15. Gastro-intestinale ziekte of stoornis die de orale absorptie van TAK-788 of midazolam zou kunnen beïnvloeden.

16. Een vrouwelijke patiënt die borstvoeding geeft. Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven, zijn geschikt als zij stoppen met het geven van borstvoeding.

17. Voorgeschiedenis van, of vermoedelijke, overgevoeligheid of allergie voor midazolam of zijn excipiënten of voor TAK-788.

18. Iedere aandoening of ziekte die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt in gevaar brengt of de evaluatie van de veiligheid van het onderzoeksgeneesmiddel kan verstoren.

19. Toegeving of bewijs van illegaal geneesmiddelgebruik, drugsmisbruik of alcoholmisbruik.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 15-06-2020

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: midazolam

Generieke naam: na

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: TAK-788

Generieke naam: na

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-07-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

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	EUCTR2019-000725-44-NL
CCMO	NL70465.031.19