

Onderzoek naar de farmacokinetiek, aanvaardbaarheid en veiligheid van Kimozo, een pediatrische suspensie van temozolomide voor oraal gebruik

Gepubliceerd: 07-12-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primaire Onderzoeksdoelstelling Evaluatie van de farmacokinetiek parameters van de suspensie van temozolomide voor oraal gebruik bij pediatrische patiënten ouder dan 1 jaar oud.1 Secundaire Onderzoeksdoelstellingen • Evaluatie van de veiligheid van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50808

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TEMOkids studie

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Pediatrische kankers

Aandoening

pediatric cancers such as malignant glioma and also relapsed or refractory neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, medulloblastoma, and Ewing sarcoma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ORPHELIA Pharma

Overige ondersteuning: ORPHELIA Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Oraal, Pediatrische, Temozolomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten:

De PK-parameters die worden onderzocht, zijn de schijnbare klaring (CL/F), het schijnbare verdelingsvolume (V/F) en de schijnbare absorptiesnelheidsconstante (K_a) van TMZ. Deze PK-parameters worden gebruikt om er belangrijke schattingen van de blootstelling uit af te leiden, zoals het oppervlak onder de TMZ-plasmaconcentratie-tijdcurve tussen 2 toedieningen (AUC_{0-t}), zo mogelijk de maximale TMZ-plasmaconcentratie (C_{max}) voor elke in het onderzoek opgenomen patiënt en de TMZ-eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) en de totale $AUC_{0-\infty}$.

Populatiefarmacokinetische parameters worden geschat op grond van een populatiefarmacokinetische analyse die wordt uitgevoerd met het NONMEM-programma (7.4). Met betrekking tot de PK-parameters wordt er gebruik gemaakt van individuele Bayesiaanse schattingen om de individuele AUC_{0-t} , C_{max} en $t_{1/2}$ te berekenen.

Op dag 1, worden er in totaal 6 bloedmonsters van 1 ml* afgenomen per patiënt.

Deze monsters worden voor toediening, en 0,10-0,20 uur (6-12 min), 0,33-0,66 uur (20-40 min), 0,75-1,5 uur (45-90 min), 2,0-3,0 uur en 6,0-8,0 uur na toediening van de dosis in vooraf gekoelde, K2-EDTA buisjes afgenomen. De toegediende dosis en het exacte afnametijdstip van elk monster worden vastgelegd. Mocht een patiënt nooit met TMZ behandeld wordt, dan is het voorbehandelingsmonster niet nodig.

*voor 2 x 100 µl plasma moet er een monster van minimaal 750 µl bloed worden afgenomen

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- **Aanvaardbaarheid**

De aanvaardbaarheid van de suspensie van temozolomide voor oraal gebruik wordt met een gestandaardiseerd beoordelingsinstrument gemeten: CAST - ClinSearch Acceptability Score Test®. Met dit instrument worden 9 observeerbare bepalende factoren van de aanvaardbaarheid van een geneesmiddel gemeten.

Er wordt een papieren dagboek ingevuld ter beoordeling van de smakelijkheid/aanvaardbaarheid van de suspensie van temozolomide voor oraal gebruik.

- **Veiligheid**

Veiligheidsvoorvallen die door de verzorger in het patiëntendagboek zijn vastgelegd, worden door de hoofdonderzoeker op maandbasis controle gebracht voordat de gegevens in het CRF worden opgenomen.

Follow-up van de veiligheid: 21 of 28 dagen (of tot de volgende cyclus met

temozolomide), inclusief in hoeverre buccale toediening wordt verdragen (op dag 5 en tot dag 21 of 28). Voor de verzameling van deze gegevens wordt er gebruik gemaakt van een patiëntendagboek.

Na afloop wordt de patiënten voorgesteld om Kimozo te ontvangen als een 'compassionate use'-behandeling gedurende 5 extra behandelcycli. Tijdens deze 'compassionate use'-periode worden er gegevens over veiligheid verzameld.

- Activiteit

De klinische activiteit van de suspensie van temozolomide voor oraal gebruik tijdens de 'compassionate use'-periode zal worden beschreven op basis van de standaardfollow-uponderzoeken en -testen (d.w.z. complete of partiële respons, ziekteprogressie, stabiele ziekte)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Temozolomide (TMZ) kreeg in 1999 de vergunning voor het in de Europees handel brengen.

Bij volwassenen wordt TMZ gebruikt voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerd multiform glioblastoom in combinatie met radiotherapie en vervolgens als monotherapie. Het is ook geïndiceerd voor de behandeling van recidiverend (poststandaardtherapie) maligne glioom, zoals multiform glioblastoom of anaplastisch astrocytoma, zowel bij volwassenen als bij pediatrische patiënten ouder dan drie jaar. Bij pediatrische patiënten wordt het ook off-label gebruikt voor de behandeling van tumoren zoals rhabdomyosarcoma, medulloblastoom, sarcoma, Ewing-sarcoma en recidiverend of refractair neuroblastoom (NB).

De efficiëntie en veiligheid van het medicijn in NB zijn aangetoond in meerdere gepubliceerde klinische onderzoeken. Tegenwoordig wordt het beschouwd als de standaard medicatie in veel klinische onderzoeken in Europa en de VS.

TMZ is een pro-drug. Bij fysiologische pH hydrolyseert het spontaan tot 3-methyl-(1,2,4-triazen-5-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC), dat spontaan

fragmenteert in 4-amino-5-imidazole carboxamide (AIC) en methyldiazonium. Methyldiazonium is het alkyleringsmiddel dat methylgroepen overbrengen naar DNA-nucleotiden, waardoor een cytotoxisch effect ontstaat op snel prolifererende cellen.

De meest gebruikte pediatrische regimes van TMZ zijn:

- Als monotherapie: 150 mg / m² / dag gedurende 5 dagen, met dosisverhoging tot 200 mg / m² / dag bij afwezigheid van significante myelosuppressie, elke 28 dagen.
- In combinatie met topotecan: 150 mg / m² / dag gedurende 5 dagen, elke 28 dagen.
- In combinatie met irinotecan: 100 mg / m² / dag gedurende 5 dagen, elke 21 dagen.

ORPHELIA Pharma ontwikkelt Kimozo, een nieuwe formulering van temozolomide (TMZ), bedoeld voor gebruik bij kinderen vanaf de één jaar.

Doel van het onderzoek

Primaire Onderzoeksdoelstelling

Evaluatie van de farmakokinetiek parameters van de suspensie van temozolomide voor oraal gebruik bij pediatrische patiënten ouder dan 1 jaar oud.

1 Secundair Onderzoeksdoelstellingen

- Evaluatie van de veiligheid van de suspensie van temozolomide voor oraal gebruik;
- Evaluatie van de aanvaardbaarheid van de suspensie van temozolomide voor oraal gebruik;
- Beschrijving van de activiteit van de suspensie van temozolomide voor oraal gebruik (complete of partiële respons, ziekteprogressie) gedurende een behandelperiode van 6 maanden op basis van de standaard follow-uponderzoeken en -testen die voor elke indicatie worden aanbevolen. "

Onderzoeksopzet

Niet-gerandomiseerd, internationaal, multicenter, open-label, eenarmig onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Op dag 1, worden er in totaal 6 bloedmonsters van 1 ml afgenomen per patiënt. Deze monsters worden voor toediening, en 0,10-0,20 uur (6-12 min), 0,33-0,66 uur (20-40 min), 0,75-1,5 uur (45-90 min), 2,0-3,0 uur en 6,0-8,0 uur na toediening van de dosis in vooraf gekoelde, K2-EDTA buisjes afgenomen.

Inschatting van belasting en risico

Risico's en voordelen worden beschreven in paragraaf E 9 van het ARB-formulier.

Contactpersonen

Publiek

ORPHELIA Pharma

Boulevard Saint-Michel 85
Paris 75005
FR

Wetenschappelijk

ORPHELIA Pharma

Boulevard Saint-Michel 85
Paris 75005
FR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Pediatrische patiënten die reeds een commercieel beschikbare behandeling met temozolomide ondergaan of naïeve pediatrische patiënten die een behandeling met

temozolomide nodig hebben volgens de beslissing van de onderzoeker (alle indicaties met een 5 dagen durende behandeling per cyclus van 21 of 28 dagen). De indicaties omvatten de indicaties die beschreven staan in de Temodal SmPC (d.w.z. maligne glioom zoals glioblastoom en anaplastisch astrocytoma). Voor patiënten zonder therapeutische alternatieven mag het IMP worden gebruikt in off-label indicaties overeenkomstig de huidige behandelprotocollen die worden aanbevolen door Europese en internationale medische verenigingen (zoals SIOPEL, EPSSG, COG, Europese ITCC, SIOP, ...). Dergelijke indicaties omvatten, maar zijn niet beperkt tot, primair neuroblastoom, medulloblastoom en ook rhabdomyosarcoma of Ewing-sarcoma.

- Mannelijke en vrouwelijke patiënten met een leeftijd van 1 jaar en ouder en jonger dan 18 jaar
- Patiënten die de geïnformeerde toestemming hebben ondertekend of voor wie beide ouders of de wettelijk voogd (afhankelijk van de lokale wetgeving), de geïnformeerde toestemming hebben ondertekend.
- Patiënten die over een ziektekostenverzekering beschikken
- Levensverwachting ≥ 3 maanden
- Adequate hematologische functie:
 - o Hemoglobine ≥ 80 g/L (transfusie-ondersteuning toegestaan)
 - o Aantal neutrofielen $\geq 1.0 \times 10^9$ cellen/L
 - o Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9$ cellen/L (zonder transfusie-ondersteuning)
 - o Ingeval van betrokkenheid van beenmerg: neutrofielen $\geq 0,5 \times 10^9$ cellen/L en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9$ cellen/L
- Adequate nierfunctie:
 - o Creatinineklaring ≥ 60 mL/min. $1,73\text{m}^2$ volgens de Schwartz-formule of in zijn gewijzigde vorm
- Adequate leverfunctie:
 - o Bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$
 - o AST en ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (AST, ALT $5 \times \text{ULN}$ in geval van levermetastasen)
- Lansky-score $\geq 70\%$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die binnen twee weken voorafgaand aan de toediening van Kimozo met natriumvalproaat worden behandeld of patiënten die op de eerste dag van Kimozo-toediening worden toegediend met natriumvalproaat omdat dit de klaring van temozolomide vertraagt.
- Patiënten bij wie Kimozo via een (neus)maagsonde zou moeten worden toegediend gedurende de eerste behandelcyclus.
- Patiënten die reeds deelnemen aan onderzoeken naar temozolomide of andere nieuwe geneesmiddelen voor onderzoek.
- Een postmenarche vrouwelijke patiënt met een positieve zwangerschapstest via bloed of urine op moment van inclusie
- Bekende contra-indicatie of overgevoeligheid voor temozolomide of een andere

chemisch gerelateerde substantie.

- Personen die wonen in een instelling op bevel van een rechtbank of een administratieve beschikking.
- Patiënten geïnfecteerd met een SARS-CoV-2-variant

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-09-2022
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KIMOZO
Generieke naam:	TEMOZOLOMIDE

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2022
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	EUCTR2020-003733-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04610736
CCMO	NL75513.041.21

Resultaten

Einddatum onderzoek:	23-02-2023
Totaal aantal deelnemers:	1