

Een onderzoek naar de massabalans, farmacokinetiek, excretie en metabolisme van [14C]-Nanatinostat bij patiënten met gevorderde solide tumoren: een fase 1, open-label onderzoek

Gepubliceerd: 29-06-2022 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Primaire doelstelling: • De massabalans van nanatinostat beoordelen (dwz klaringmechanismen van nanatinostat en geneesmiddelgerelateerde metabolieten evalueren) na een enkelvoudige orale dosis [14C]-nanatinostat bij patiënten met gevorderde kanker....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51840

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CS0383-210288

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

gevorderde kanker

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Viracta Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Viracta Therapeutics Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: excretie, farmacokinetiek, massabalans, metabolisme

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

- De hoeveelheid radioactiviteit die wordt uitgescheiden in urine en feces met als doel $\geq 90\%$ van de radioactief gelabelde nanatinostat terug te winnen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Concentratie-tijdprofiel en PK-parameters van totale radioactiviteit uit analyse van plasma, urine en feces verzameld op vastgestelde tijdstippen.
- PK-parameterschattingen voor nanatinostat en metabolieten M1 en M2 in plasma.
- De hoeveelheid radioactiviteit in plasma en volbloed, inclusief de erythrocytentransferratio (ETR) en erythrocyt/plasmapartitiecoëfficiënt (EPPC).
- [14C]-metabool profiel en identificatie van metabolieten in plasma en/of bloed
- Belangrijke radioactieve piek/metabolieten in de urine en fecale radiochromatogrammen als percentage van de radioactieve dosis.
- Incidentie en ernst van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's). Bijwerkingen (AE's) worden beoordeeld volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) van het National Cancer Institute (NCI),

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nanatinostat (ook bekend als VRx-3996 en CHR-3996) is een oraal toegediende, klasse-I selectieve histondeacetylase (HDAC)-remmer op basis van hydroxaminezuur die momenteel in ontwikkeling is in combinatie met het antivirale geneesmiddel valganciclovir voor de behandeling van patiënten met geavanceerde Epstein-Barr-virus (EBV)-geassocieerde maligniteiten.

De veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek (PK) van nanatinostat werden aanvankelijk geëvalueerd in een fase 1-veiligheidsonderzoek met dosisesescalatie bij 39 patiënten met gevorderde solide tumoren. Nanatinostat werd over het algemeen goed verdragen en voorlopige klinische activiteit werd aangetoond; een gedeeltelijke respons werd gezien bij één patiënt met gemetastaseerd acinair pancreascarcinoom, en 9 patiënten hadden de beste respons van stabiele ziekte.

De combinatie van nanatinostat en valganciclovir (VALCYTE®), een orale prodrug van ganciclovir, wordt momenteel onderzocht in 3 lopende onderzoeken, waaronder een fase 1b/2-onderzoek (VT3996-201) bij patiënten met recidiverend/refractair EBV-positief (EBV+) lymfoom, een fase 2-onderzoek (VT3996-202) bij patiënten met recidiverende EBV+/refractaire lymfomen, en een fase 1b/2-onderzoek (VT3996-301) bij patiënten met gevorderde solide tumoren van EBV+.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- De massabalans van nanatinostat beoordelen (dwz klaringsmechanismen van nanatinostat en geneesmiddelgerelateerde metabolieten evalueren) na een enkelvoudige orale dosis [14C]-nanatinostat bij patiënten met gevorderde kanker.

Secundaire doelstellingen:

- Evaluatie van de farmacokinetiek (PK) van nanatinostat en metabolieten M1 (NT-IM-1, hydrolyseproduct) en M2 (NT-IM-2, N-hydroxylreductieproduct) in plasma.
- Voor het screenen en identificeren voor profileringsdoeleinden potentiële metabolieten van nanatinostat in geselecteerde en samengevoegde plasma-, feces- en urinemonsters.
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van [14C]-nanatinostat te beoordelen bij patiënten met gevorderde kanker.

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase 1, single-center, open-label, massabalans onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

radiolabeled nanatinostat: [14C]-Nanatinostat

Inschatting van belasting en risico

De voorgestelde klinische proef is een humane massabalansstudie van een geneesmiddel voor onderzoek dat behoort tot de goed gekarakteriseerde klasse van HDAC-remmers. De risico's van HDAC-remmers worden ethisch aanvaardbaar geacht in de voorgestelde onderzoekspopulatie, patiënten met gemetastaseerde of gevorderde solide tumoren die ongevoelig zijn voor standaardtherapie, hoewel een potentieel behandelingsvoordeel onwaarschijnlijk is na een enkele dosis nanatinostat-monotherapie.

De algehele risicobeoordelingen zijn acceptabel in deze patiëntenpopulatie met een dosisniveau van 40 mg orale dosis nanatinostat, die 88 µCi [14C]-nanatinostat bevat, gezien de beschikbare klinische gegevens en met de supervisie en medische monitoring van deelnemers tijdens de onderzoeksperiode in de eenheid.

Nanatinostat is in klinische ontwikkeling geweest, zowel als monotherapie als in combinatie, is oraal en meer dan 100 patiënten hebben dit medicijn gekregen, en het veiligheidsprofiel ervan is dus goed vastgesteld. Verder wordt het getolereerd bij veel grotere dagelijkse doses, waarbij bijna alle toxiciteiten omkeerbaar zijn gezien de korte halfwaardetijd, waardoor het weinig risico met zich meebrengt in een onderzoek met een enkele dosis. De resultaten van deze fase 1-studie zullen de verdere ontwikkeling van nieuwe therapieën ondersteunen voor kankerpatiënten die op dit moment mogelijk geen andere opties voor therapie hebben.

Contactpersonen

Publiek

Viracta Therapeutics, Inc.

S. Coast Hwy 101, Suite 210 2533
Cardiff CA92007
US

Wetenschappelijk

Viracta Therapeutics, Inc.

S. Coast Hwy 101, Suite 210 2533
Cardiff CA92007
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. Mannen of vrouwen die ten minste 18 jaar oud zijn op het moment van geïnformeerde toestemming.
2. Heeft histologisch bevestigde gemetastaseerde of gevorderde solide tumoren die ongevoelig zijn voor standaardtherapie en voor wie geen standaard curatieve therapie bestaat.
3. Prestatiestatus van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): 0-2.
4. Adequate laboratoriumparameters (bij afwezigheid van transfusieondersteuning binnen drie weken of groeifactor binnen twee weken na screening), waaronder:
Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3 = 1,5 \times 10^9/\text{L}$.
Aantal bloedplaatjes $\geq 90.000/\text{mm}^3 = 90 \times 10^9/\text{L}$.
Hemoglobine $\geq 9,0 \text{ g/dL}$.
Aspartaataminotransferase (AST), alanineaminotransferase (ALAT) $\leq 2,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN), of $< 5 \times \text{ULN}$ in aanwezigheid van levermetastasen.
Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ tenzij overwogen vanwege het syndroom van Gilbert, in welk geval $\leq 3,0 \times \text{ULN}$.
Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) $\geq 60 \text{ ml/min}$ volgens CKD-EPI-vergelijking.
Serumkalium, magnesium en gecorrigeerd calcium buiten de normale limieten voor instellingen die door de onderzoeker als klinisch significant worden

beoordeeld, moeten worden behandeld om afwijkingen te corrigeren met bevestiging op herhaalde laboratoriumonderzoeken.

5. Levensverwachting >3 maanden, zoals bepaald door de behandelend arts.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende voorgeschiedenis van centraal zenuwstelsel en/of leptomeningeale ziekte.
2. Eerdere behandeling met [14C]-nanatinostat of voorgeschiedenis van allergische reacties toegeschreven aan verbindingen van vergelijkbare chemische of biologische samenstelling als [14C]-nanatinostat.
3. Onvermogen om orale medicatie in te nemen of te verdragen.
4. Elke gastro-intestinale, lever- of nieraandoening die de absorptie en het metabolisme van geneesmiddelen kan beïnvloeden.
5. Neemt momenteel deel aan of heeft deelgenomen aan een interventioneel onderzoek naar een middel voor onderzoek of heeft een hulpmiddel voor onderzoek gebruikt binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan dosering, afhankelijk van wat langer is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Nap.

Generieke naam: [14C]-Nanatinostat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-06-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-08-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-11-2022

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	EUCTR2022-001630-11-NL
CCMO	NL81579.056.22