

Een open-label, enkele sequentie, cross-over-onderzoek naar geneesmiddelinteracties waarbij het effect van pexidartinib op de farmacokinetiek van substraten van CYP3A4 en CYP2C9 bij patiënten wordt beoordeeld

Gepubliceerd: 12-09-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstellingen Het beoordelen van de effecten van pexidartinib op de PK-parameters van een enkele dosis midazolam en tolbutamide bij patiënten. Secundaire doelstellingen Evalueren: - Het vaststellen van de totale respons (ORR, overall response...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55479

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PL3397-A-U126

Aandoening

- Botstelselneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

Kanker, neoplasma's

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Daiichi Pharmaceutical
Overige ondersteuning: Daiichi Pharmaceutical

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: farmacokinetiek, midazolam, pexidartinib, tolbutamide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PK-parameters van midazolam en tolbutamide: C_{max}, t_{max} en AUC_{last}. Als de gegevens het toestaan, worden er andere PK-parameters, waaronder t_{1/2} en AUC_{inf}, berekend.

Secundaire uitkomstmaten

PK

- PK-parameters in plasma (C_{max}, t_{max}, AUC_{last}) worden berekend voor pexidartinib en de metaboliet ervan, ZAAD-106a
- PK-parameters in plasma (C_{max}, t_{max}, AUC_{last}) worden berekend voor midazolam-metaboliet, 5-hydroxymidazolam, MPR
- voor 5-hydroxymidazolam en midazolam worden berekend

Werkzaamheid

- Beste objectieve respons volgens RECIST 1.1
- Duur van de respons
- Tijd tot progressie (voor TGCT en andere niet-maligne tumoren)
- Progressievrije overleving (voor maligne tumoren)

Veiligheid

- TEAE's (bijwerking van de behandeling)
- Vitale functies
- Elektrocardiogrammen (ECG's)
- Klinische laboratoriumonderzoeken ASAT/ALAT/totaal bilirubine (TBil)

Verkennde eindpunten

- PGx-biomarkers
- Optioneel: PDy-biomarkers
- Optioneel: Analyse tumorbiomarker

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pexidartinib is een nieuwe orale actieve klein-molecuul tyrosinekinaseremmer die zich richt op koloniestimulerende factor 1 (CSF1) receptor (CSF1R), KIT (de receptor voor stamcelfactor) en oncogene FMS-achtige tyrosinekinase-3 (FLT3), de receptor voor FLT3-ligand. Bij in-vitroscreening tegen een breed panel van 226 kinasen vertoonde pexidartinib krachtige en selectieve remming tegen de beoogde doelen: CSF1R, KIT en geactiveerd FLT3. Pexidartinib blokkeerde eveneens osteoclastdifferentiatie en celgroei van CSF1-afhankelijke cellijnen. Pexidartinib blokkeert CSF1R-activiteit in een verscheidenheid van in-vivomodellen. Pexidartinib toont dosisafhankelijke remming van splenomegalie in een ontwikkeld CSF1R-afhankelijk muismodel. In het collageen-geïnduceerde artritismodel toont pexidartinib aanzienlijke werkzaamheid door de activiteit van macrofagen en osteoclasten die de zieke gewrichten infiltreren te blokkeren, de synoviale ontsteking en kraakbeenvernietiging te verminderen en de klinische scores voor zwelling en roodheid van gewrichten, vingers en tenen te verminderen, zelfs bij de behandeling van gevorderde ziekte.

De effecten van pexidartinib op meerdere aspecten van tumorigenese zijn met cellulaire analyses en in-vivo-analyses getypeerd. De proliferatie van cellijnen die afhankelijk zijn van stamcelfactor (SCF) of endogene FLT-3 interne tandemduplicaties (ITD) wordt geremd bij halfmaximale remmende

concentraties (IC50) lager dan 1 *mol/l. Daarnaast worden CSF-geïnduceerde autofosforylering van CSF1R en SCF-geïnduceerde autofosforylering van KIT sterk geremd door pexidartinib. Tot slot wordt de receptoractivator van NF-kappa B-ligand (RANK-L)- en CSF1-afhankelijke differentiatie van osteoclastprecursors ook sterk geremd door pexidartinib. Deze in-vitroresultaten vertalen de effecten van pexidartinib in verschillende in-vivomodellen voor CSF1R-afhankelijke proliferatie, CSF1R-afhankelijke osteoclastdifferentiatie, FLT3-ITD-afhankelijke tumorgroei en KIT-afhankelijke mestcelproliferatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

Het beoordelen van de effecten van pexidartinib op de PK-parameters van een enkele dosis midazolam en tolbutamide bij patiënten.

Secundaire doelstellingen

Evalueren:

- Het vaststellen van de totale respons (ORR, overall response rate) bij patiënten met TGCT, melanoom met mutatie in het KIT-gen of andere tumoren
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagzaamheid van pexidartinib alleen en in combinatie met een enkelvoudige dosis midazolam en tolbutamide
- Het vaststellen van de veiligheid van pexidartinib gegeven als monotherapie gedurende langere perioden
- Het evalueren van de PK van pexidartinib en ZAAD-1006a

Verkennde doelstellingen

Evalueren:

- Andere werkzaamheidsmetingen, waaronder:
- Duur van de respons
- Tijd tot progressie (voor TGCT en andere niet-maligne tumoren)
- Progressievrije overleving (voor maligne tumoren)
- Farmacogenomische analyse (PGx-analyse)
- Optioneel (naar het oordeel van de onderzoeker/patiënt): Farmacodynamiek (PDy) van pexidartinib bij behandelde patiënten
- Optioneel (naar het oordeel van de onderzoeker/patiënt): Analyse van tumorbiomarker

Onderzoeksopzet

Dit open-label crossover-onderzoek op basis van een enkele sequentie bestaat uit 2 gedeelten:

Deel 1: Een eerste crossover-gedeelte met een enkele sequentie om het effect van pexidartinib op de PK van midazolam en tolbutamide te evalueren, de DDI-fase (Drug Drug Interaction).

Deel 2: Een evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van pexidartinib bij de behandeling van verschillende soorten tumoren.

De keuring vindt plaats tussen dag -21 en dag -1. De totale duur van deelname (met uitzondering van de keuring) bedraagt voor elke patiënt in deel 1 ongeveer 15 dagen. Behandeling met pexidartinib (800 mg/dag) begint op dag 3. Daarna gaat de behandeling met pexidartinib verder met tweemaal daagse toediening in doses die hieronder staat omschreven om de werkzaamheid en veiligheid te evalueren totdat er geen klinisch voordeel meer is of totdat er aan andere redenen voor stopzetting wordt voldaan.

Deel 1:

- Op dag 1 krijgen patiënten een enkele orale dosis midazolam (2 mg) en tolbutamide (500 mg) en er worden PK-monsters afgenomen na respectievelijk 48 uur.
- Op dag 3 wordt er gestart met een tweemaal daagse dosis pexidartinib (800 mg/dag) en deze blijft gegeven worden tijdens de rest van deel 1 en in deel 2. Op de eerste dag van de behandeling met pexidartinib (dag 3) wordt er tegelijkertijd met de ochtenddosis pexidartinib (400 mg) een enkele dosis midazolam (2 mg) en tolbutamide (500 mg) gegeven, en er worden PK-monsters verzameld na 10 uur (pexidartinib) en 48 uur (midazolam en tolbutamide).
- Op dag 13 wordt er tegelijkertijd met de ochtenddosis pexidartinib (400 mg) een enkele dosis midazolam (2 mg) en tolbutamide (500 mg) gegeven, en er worden PK-monsters verzameld na 10 uur (pexidartinib), 48 uur (midazolam en tolbutamide).

In deel 2 blijven patiënten tweemaal daags pexidartinib ontvangen in een dosis van 800 mg/dag. Patiënten worden beoordeeld op veiligheid en werkzaamheid. Er kan een optioneel tumorbiopsie of gearcheveerd tumormonster onder specifieke geïnformeerde toestemming en/of bloedmonsters voor circulerend tumor DNA worden verzameld bij keuring en tijdens de behandeling met pexidartinib voor een verkennende analyse van tumorbiomarkers naar het inzicht van de onderzoeker/patiënt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

- Referentiebehandeling met tolbutamide: enkele orale dosis tolbutamide (500 mg) op dag 1.
- Referentiebehandeling met midazolam: enkele orale dosis midazolam (2 mg) op dag 1.
- Testbehandeling met tolbutamide: enkele orale dosis tolbutamide (500 mg) op dag 3 gelijktijdig gegeven met pexidartinib, en op dag 13 na ongeveer 10 dagen tweemaal daagse dosis pexidartinib.
- Testbehandeling met midazolam: enkele orale dosis midazolam (2 mg) op dag 5 gelijktijdig gegeven met pexidartinib, en op dag 13 na ongeveer 10 dagen tweemaal daagse dosis pexidartinib.
- Behandeling met pexidartinib: Pexidartinib wordt oraal toegediend in een totale dagelijkse dosis van 800 mg (400 mg 's ochtends en 400 mg 's avonds in continue cycli van 28 dagen, te beginnen op dag 3).

Inschatting van belasting en risico

Pexidartinib liet een farmacologische activiteit en antitumoractiviteit zien in verschillende in-vitro- en tumormodellen zien. Het wordt momenteel onderzocht in een aantal fase 1-3-onderzoeken voor de behandeling van tumoren en TGCT. Bewijs voor klinische activiteit werd waargenomen bij TGCT.

Veiligheidsgegevens voor pexidartinib zijn afkomstig van niet-klinische en klinische onderzoeken. Levertoxiciteit en myelosuppressie zijn belangrijke geïdentificeerde risico's en embryofetale toxiciteit worden als een belangrijk potentieel risico bij pexidartinib. Levertoxiciteit die werd waargenomen in klinische onderzoeken omvatte gevallen van levercholestase bij behandeling met een enkel middel in het fase 3 PLX108-10-onderzoek. Maatregelen om de risico's te minimaliseren, zoals frequent monitoring tijdens de eerste 8 weken van de behandeling met pexidartinib, zijn in dit protocol opgenomen. Door het protocol vastgestelde dosisverlagingen en stoppen met pexidartinib, meer laboratoriumcontroles en het rapporteren van bevindingen moeten worden gevolgd. Daarnaast moet hernieuwde blootstelling aan pexidartinib eerst worden besproken met de medische monitor van de opdrachtgever. De voordelen en risico's van pexidartinib moeten voor elke potentiële patiënt worden beoordeeld.

Contactpersonen

Publiek

Daiichi Pharmaceutical

Mt Airy Road 211
Basking Ridge NJ 07920
US

Wetenschappelijk

Daiichi Pharmaceutical

Mt Airy Road 211

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. Leeftijd * 18 jaar of * de wettelijk volwassen leeftijd in het land waar de patiënt wordt gekeurd op het moment van het ondertekenen van de geïnformeerde toestemming.
2. histopathologisch gediagnosticeerde tumor als volgt: a. Tenosynoviale gigantische cel tumor (TGCT), die geassocieerd is met ernstige morbiditeit of functionele beperkingen en voor wie chirurgie geen optie is. Voorafgaande pexidartinib is toegestaan voor TGCT-patiënten tenzij deze niet effectief zijn of niet worden verdragen en er een wash-outperiode van ten minste 4 weken is geweest.
b. DKIT-mutante tumor, inclusief melanoom of gastro-intestinale stromale tumor (GIST), waarvoor geen standaard systemische therapie bestaat.
c. Overige vaste tumoren (alle hoeken) waarvoor er geen standaard systemische therapie is en er is een reden voor gebruik van pexidartinib naar goeddunken van de onderzoeker.
3. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben binnen 14 dagen voorafgaand aan insluiting. (Wanneer hierom verzocht wordt door de lokale regelgeving, kan deze test binnen 72 uur voorafgaand aan insluiting vereist zijn.)
4. Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn toegestaan in het onderzoek zolang zij akkoord gaan ervoor te zorgen hun partner niet zwanger te maken of zelf niet zwanger te worden door een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken, zoals hieronder beschreven, tijdens het onderzoek en tot 90 dagen na de afronding ervan. Zeer effectieve anticonceptiemethoden omvatten een spiraaltje (niet-hormonaal en hormonaal), bilaterale tuba-occlusie, vasectomie,

seksuele onthouding (alleen als dit past binnen de huidige leefstijl van de patiënt) of barrièremethodes (bijv. condoom of pessarium) in combinatie met hormonale methoden die de ovulatie remmen. Vrouwen die niet in de vruchtbare leeftijd zijn kunnen worden ingesloten als ze gesteriliseerd zijn of al * 1 jaar postmenopauzaal zijn. Vrouwen bij wie gedocumenteerd is dat ze ten minste 12 maanden spontane amenorroe hebben en een follikelstimulerend hormoonniveau > 40 mIU/ml worden als postmenopauzaal beschouwd. De grenswaarde voor het uitvoeren van een follikelstimulerend hormoononderzoek is * 50 jaar oud.

5. Adequate hematologische, lever- en nierfunctie gedefinieerd door:

* Absoluut aantal neutrofielen * $1,5 \times 10^9/l$.

* Hemoglobine > 10 g/dl.

* Aantal bloedplaatjes * $100 \times 10^9/l$.

* Aspartaataminotransferase (ASAT) en alanine-aminotransferase (ALAT) * bovengrens van normaal (ULN)

* Totaal bilirubine (TBil) en directe bilirubin (DBil) * ULN met uitzondering van patiënten met bevestigd syndroom van Gilbert. Voor patiënten met bevestigd syndroom van Gilbert moet het totaal bilirubine * $1,5 \times ULN$ zijn.

* Creatinine in het serum * $1,5 \times ULN$.

6. Bereidheid en vermogen om een schriftelijk geneesmiddelendagboek bij te houden.

7. Bereidheid en vermogen om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven voordat er onderzoeksgelateerde procedures worden uitgevoerd en bereidheid en vermogen om te kunnen voldoen aan alle onderzoeksvereisten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekend actief of chronisch humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of hepatitis C-virusinfectie (HCV), of positief hepatitis-B-oppervlakteantigeen (HepB). Een eerdere hepatitis-infectie die is behandeld met een zeer effectieve behandeling zonder tekenen van resterende infectie en met een normale leverfunctie (ALT, AST, totaal en direct bilirubine * ULN) is toegestaan.

2. Bekende actieve tuberculose.

3. Hepatobiliaire aandoeningen waaronder ziekte van de galwegen, auto-immune hepatitis, ontsteking, fibrose, levercirrose veroorzaakt door een virale reden, alcohol of een genetische reden.

Syndroom van Gilbert is toegestaan als TBil * $1,5 \times ULN$ is.

4. Vrouwen die borstvoeding geven.

5. Patiënten met een slechte metaboliestatus van cytochroom P450 (CYP) 2C9.

6. Patiënten die krachtige inductoren en remmers van CYP2C9, CYP3A4 en uridine 5'-difosfo-glucuronosyltransferase UGT1-familie (UGT1A4) en krachtige remmers en inductoren van P-glycoproteïne (P-gp) gebruiken, tenzij deze geneesmiddelen ten minste 14 dagen vóór de toediening van het onderzoeksmiddel zijn stopgezet. Voedsel en dranken die remmers van CYP3A4/5 bevatten (bijv. grapefruit, granaatappel en stervrucht) moeten tijdens het hele onderzoek worden vermeden.

7. Anti-tumor of onderzoekstherapie binnen 4 weken voorafgaand aan Dag 1.
8. Een gecorrigeerd QT-interval (QTcF) met formule van Fridericia van * 450 ms (mannen) of * 470 ms (vrouwen) bij keuring.
9. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een van de onderzoeksmiddelen, inclusief de hulpstoffen ervan.
10. Onvermogen om capsules door te slikken.
11. Onvermogen om de onderzoeksprocedures te voltooien.
12. Patiënten op tolbutamide of midazolam en kunnen niet wisselen naar alternatieve therapie. Eerdere behandeling met tolbutamide of midazolam is toegestaan met een uitwasperiode van ten minste 4 weken.
13. Patiënten met contra-indicaties voor tolbutamide of midazolam

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-08-2018
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE SYRUP
Generieke naam:	MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE SYRUP
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pexidartinib

Generieke naam:	Pexidartinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tolbutamide
Generieke naam:	Tolbutamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-08-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-08-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-12-2020
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2017-001687-38-NL
CCMO	NL62531.058.17