

Een fase 1b studie om het effect te onderzoeken van ketoconazol, een CYP3A4 remmer, op LBH589 (oraal toegediend) en verder informatie te verkrijgen over het effect en de veiligheid van LBH589 (oraal toegediend) bij patiënten met uitgebreide solide tumoren

Gepubliceerd: 09-07-2007 Laatste bijgewerkt: 08-05-2024

Primair: Het effect vaststellen van meerdere doses ketoconazol op de farmacokinetiek van een enkele dosis LBH589. Secundair bij patiënten met uitgebreid carcinoom: Vaststellen van het farmacokinetisch profiel van LBH589 voor toediening van ketoconazol...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30887

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie naar ongewenste interactie tussen LBH589 en ketoconazol

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Uitgebreid of gemetastaseerde kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Financiering door de sponsor Novartis Pharma BV (farmaceutisch bedrijf)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: interactie studie, ketoconazol, LBH589

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De primaire variabelen die onderzocht worden zijn de AUC_{0-tlast}, AUC_{0-*}, en C_{max} van LBH589. Voor de DDI (drug-drug interactie) analyse wordt de gecombineerde therapie (ketoconazol + LBH589) getest.

LBH589 monotherapie zal de referentie zijn.

Secundaire uitkomstmaten

De beste overall respons wordt bepaald door het totaal aantal patiënten met een bevestigde complete respons (CR) of partiële respons (PR) te delen door het aantal patiënten die effectiviteit hebben op de therapie.

Alleen bijwerkingen die optreden na de eerste inname van studiemedicatie en niet later dan 28 dagen na stoppen van de studiemedicatie en klachten/bijwerkingen die voor de eerste inname van de studiemedicatie bestonden en verergeren, zullen worden beschreven.

Laboratorium uitslagen, ECG data, vitale functies en andere verzamelde i

informatie wordt indien van toepassing beschreven.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

LBH589 is een oraal histone deacetylase remmer dat in vitro activiteit in lage concentraties heeft laten zien tegen cutane T-cel lymphomen (CTCL), chronische leukemie, multipole myelomen, prostaat carcinoom, colorectaal carcinoom, long- en mammacarcinoom. LBH589 heeft ook antitumor activiteit laten zien in modellen met weefsels van ratten.

LBH589 is mutageen en kan om die reden niet aan gezonde vrijwilligers worden toegediend. Bij dierproeven blijkt dat de meeste toxiciteit waargenomen werd in het beenmerg, de schildklier en het mannelijke voortplantingssysteem (bij honden). Bij in vitro studies werden signalen van QTc verlenging gezien.

LBH589 is in verschillende fase I studies intraveneus en oraal toegediend.

In een fase I studie waarbij 3 x per week (maandag, woensdag, vrijdag) 15, 20 en 30 mg LBH589 (oraal toegediend) wordt gegeven werd een DLT (Dose Limiting Toxicity) gezien bij een dosering van 30 mg LBH589 (thrombopenie en diarree).

De maximaal verdraagbare dosis werd daarom bepaald op 20 mg 3 x per week.

Andere toxiciteiten die gezien werden zijn misselijkheid, braken en moeheid.

Er is geen duidelijke QTc verlenging waargenomen bij een dosering van 3x per week 20 mg LBH589.

Complete en partiële response werd gezien bij patiënten met cutaan T-cel lymfoom bij een dosering van 20 en 30 mg. Stabiele ziekte werd gezien bij patiënten met andere solide tumoren..

LBH589 wordt afgebroken in de lever door het cytochroom P450s.

CYP3A4 blijkt het belangrijkste enzym (70 * 98%) dat betrokken is bij afbraak van LBH589 in de lever.

Ketoconazol is een middel tegen schimmelinfecties. Het wordt veel gebruikt als een standaard om inhibitie van CYP3A4 te onderzoeken. Ketoconazol is een krachtige CYP3A4 remmer en wordt aanbevolen om CYP3A4 inhibitie te testen.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het effect vaststellen van meerdere doses ketoconazol op de farmacokinetiek van een enkele dosis LBH589.

Secundair bij patiënten met uitgebreid carcinoom:

Vaststellen van het farmacokinetisch profiel van LBH589 voor toediening van ketoconazol.

Veiligheid en verdraagbaarheid onderzoeken van LBH589 bij gelijktijdige inname met ketoconazol.

Veiligheid en verdraagbaarheid van LBH589 onderzoeken bij inname 3 x per week.

Onderzoeken van de beste klinische response van LBH589 bij patiënten met uitgebreid carcinoom.
Het effect onderzoeken van LBH589 op biomarkers bij angiogenese en apoptosis.

Onderzoeksopzet

Een open-label studie om het effect te onderzoeken van ketoconazol, een CYP3A4 remmer, op oraal toegediend LBH589, bij patiënten met uitgebreid carcinoom. De studie bestaat uit een core fase (dag 1 -14) gevolgd door een extensie fase (dag 15 en verder).

Er wordt een interim analyse (farmacokinetiek) gedaan nadat 12 patiënten de core fase hebben doorlopen. Afhankelijk van de resultaten wordt het geplande aantal patiënten geïnccludeerd of zal de inclusie worden stopgezet. Alle patiënten die voor de interim analyse ingesloten werden kunnen doorgaan in de extensie fase ongeacht de resultaten van de interimanalyse.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Core fase: Iedere patiënt krijgt op de eerste dag 20 mg LBH589 gevolgd door 5 x 400 mg ketoconazol (dag 5 - 9). Extensie fase: 3x per week (maandag > woensdag > vrijdag) 20 mg LBH589

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van LBH589 en van de combinatie ketoconazol + LBH589.

Er zijn extra controlebezoeken en er worden extra ECG controles gedaan. Deze extra bezoeken en ECG controles zijn noodzakelijk om de veiligheid bij deze groep patiënten goed te bewaken.

Gedurende de 1ste kuur worden er op verschillende tijdstippen voor en na inname van LBH589 en ketoconazol verschillende ECG's gemaakt. Gedurende het vervolg van het onderzoek wordt er nog wekelijks een ECG gemaakt.

Tijdens de 1ste kuur worden 2x per week standaard bloedonderzoeken (hematologie en chemie) om de veiligheid te controleren. Daarna wordt er 1x per week een bloedonderzoek gedaan. Verder wordt 30x extra bloed afgenomen tijdens de eerste 4 weken voor farmacokinetiek. In totaal 150 ml.

Het afnemen van bloed kan een blauwe plek of bloeding veroorzaken op de prikplaats.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Nederland

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
Nederland

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)

- * Histologisch bewezen tumor, uitgebreid of metastase vastgelegd door middel van CT-scan of MRI
- * Patiënten met non-Hodgkin*s lymfoom dienen minimaal 1 meetbare of evalueerbare laesie (definitie Cheson response criteria)
- * Progressieve ziekte tijdens of na behandeling met de bestaande standaard therapieën
- * ECOG performance status * 2.
- * Levensverwachting van * 12 weeks.
- * Patiënten moeten de volgende bloedwaarden hebben:
 - (Absolute) neutro's (ANC) * $1.5 \times 10^9/L$
 - Hb * 9g/dl (=5.58 mmol/l)
 - Thrombo's * $100 \times 10^9/L$
 - AST/SGOT and ALT/SGPT * 2.5 x bovengrens normaalwaarde(ULN); bij levermetastasen T * 5.0 x ULN
 - Serum bilirubin * 1.5 x ULN
 - Calculated creatinine clearance * 50 ml/min

- Normale schildklierfuncties (Vrij T4 en TSH)
- Kalium, Calcium, fosfaat en magnesium * laagste normaalwaarde (LLN)
- * Screening ECG met een QTc * 450 msec.
- * Negatieve zwangerschapstest (serum of urine) < 72 uur voor eerste inname studiemedicatie
- * Baseline LVEF * laagste normaal waarde

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Uitbreiding van de tumor naar het centrale zenuwstelsel of hersenmetastasen.
- * Chronische leverfunctie stoornissen.
- * Verminderde functie van het maagdarmsstelsel of obstructie in het maagdarmsstelsel waardoor de opname van LBH589 significant beïnvloedt wordt.
- * Diarree >CTCAE grade 1
- * Chemotherapie, immunotherapie, of radiotherapie of binnen 4 weken voor start studie of behandeling hiermee tijdens de studie.
- * Behandeling met een HDAC remmer incl. valproïnezuur (depakine) < 14 dagen voor 1ste dosis LBH589.
- * Significante hartziekten, inclusief:
 - aangeboren verlengde QT syndroom, bekend met aanhoudende ventriculaire tachycardie, bekend met ventrikel fibrillatie of torsades de pointes, bradycardie (<50 per min), patiënten met een pacemaker mogen in studie mits ze een hartslag hebben van *50 bpm, riechter bundeltakblok, en linker anterior hemiblok, myocard infarct of instabiele angina pectoris < 6 maanden voor inclusie in de studie, hartfalen (NYHA klasse III or IV)
- * Ongecontroleerde hypertensie
- * Gelijktijdig gebruik van medicatie met een verhoogd risico op "torsades de pointes"
- * Gelijktijdig gebruik van CYP3A4/5 remmers of inducers (alleen core fase)
- * Andere ernstige en ongecontroleerde aandoeningen
- * Chemotherapie of grote operaties * 4 weken voor start studie
- * Targeted therapy * 2 weken of * 5 x halfwaarde tijd van de actieve stof of actieve metabolieten
- * Wide-field radiotherapie * 4 weken of palliatieve radiotherapie * 2 weken voor start studiemedicatie
- * Zwangere vrouwen (positieve zwangerschapstest tijdens screening), vrouwen die borstvoeding geven of vrouwen die geen effectieve anticonceptie gebruiken.
- * Mannen waarvan de (vruchtbare) partner geen effectieve anticonceptie gebruikt
- * HIV of hepatitis C
- * Aktieve of niet gecontroleerde infecties

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 18-10-2007

Aantal proefpersonen: 16

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Nizoral

Generieke naam: ketoconazol

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-10-2007

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-04-2008

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2006-006637-40-NL
CCMO	NL17949.078.07