

Een open-label, fase I onderzoek waarin het effect van itraconazol (CYP3A4 en P-gp-remmer) op de farmacokinetiek van anetumab ravtansine wordt onderzocht en waarin de ECG-effecten, veiligheid en immunogeniciteit van anetumab ravtansine gegeven als monotherapie en in combinatie met itraconazol wordt onderzocht bij proefpersonen met vergevorderde solide kankers met mesotheline-expressie.

Gepubliceerd: 14-08-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Voornaamste doel:- Het bestuderen van het effect van itraconazol, een sterke CYP3A4 en P-gp remmer, op de veiligheid en verdraagzaamheid (inclusief een grondige ECG beoordeling) en farmacokinetiek van anetumab ravtansine bij patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46366

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Geneesmiddelinteractie onderzoek met anetumab ravtansine

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Solide gevorderde kankersoorten met mesotheline expressie

Aandoening

Neoplasma's, maligne en niet-gespecificeerd: lokaal gevorderde of metastatische solide kankersoorten met mesotheline-expressie.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase I, Mesotheline, PK DDI, Solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- ECG-parameters (PR, QRS, QT / QTcF / QTcP intervalduur, abnormale T en U golven, hartslag)
- Cyclus 1+2 AUC (gebied onder de plasmaconcentratie versus tijdcurve van nul tot oneindigheid na single (eerste) dosis) van BAY94-9343 analyten (ADC, TA, DM4 and DM4-Me)
- Cyclus 1+2 AUC (0-tlast) (AUC van tijd nul tot het laatste data punt > LLOQ [ondergrens van kwantificering]) van BAY94-9343 analyten (ADC, TA, DM4 and DM4-Me)
- Cyclus 1+2 Cmax (maximale geneesmiddelconcentratie in plasma na de eerste

dosering) van BAY94-9343 analyten (ADC, TA, DM4 and DM4-Me)

Secundaire uitkomstmaten

- Incidentie van ernstige en niet-ernstige bijwerkingen
- Incidentie van positieve anti-drug antilichaam titer
- Cyclus 3 C_{max,md} (C_{max} na toediening van meervoudige doseringen) van BAY94-9343
- Cyclus 3 AUC(0-tlast)_{md} (AUC(0-tlast) na toediening van meervoudige doseringen) van BAY94-9343
- Incidentie van neutraliserende antilichaamtiter

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

DM4, het cytotoxisch toxophore in anetumab ravtansine, is een substraat van het enzym CYP3A4, en klinisch significante invloed op de plasmaconcentraties van DM4 door sterke CYP3A4 remmers of inductoren kan niet worden uitgesloten. DM4-Me (de metaboliet van DM4) is een P-gp substraat, en invloed op de plasmaconcentraties van DM4-Me door sterke P-gp remmers of inductoren kan niet worden uitgesloten. Daarom is een van de doelen van deze studie om te evalueren wat het effect is van itraconazol als een sterke CYP3A4 remmer op de veiligheid en farmacokinetiek van anetumab ravtansine.

Een ander doel van deze studie is het beoordelen van de ECG effecten van anetumab ravtansine gegeven als monotherapie en in combinatie met itraconazol. De gelijktijdige toediening van anetumab ravtansine en itraconazol als een potente CYP3A4 remmer en een P-gp remmer zou kunnen leiden tot een verhoging van DM4 en DM4-Me plasmaconcentraties; daarom zou deze studie een mogelijkheid bieden om een grondige QT/QTc en geneesmiddelinteractie beoordeling te doen.

Doel van het onderzoek

Voornaamste doel:

- Het bestuderen van het effect van itraconazol, een sterke CYP3A4 en P-gp remmer, op de veiligheid en verdraagzaamheid (inclusief een grondige ECG beoordeling) en farmacokinetiek van anetumab ravtansine bij patiënten met

vergevoerde solide kankers met mesotheline overexpressie.

Secundaire doelen:

- Het bestuderen van de algemene veiligheid en verdraagzaamheid van anetumab ravtansine bij patiënten met vergevoerde solide kankers met mesotheline overexpressie.
- Het bestuderen de farmacokinetiek van anetumab ravtansine na meerdere doseringen bij patiënten met vergevoerde solide kankers met mesotheline overexpressie.
- Het bestuderen van de immunogeniciteit van anetumab ravtansine.

Onderzoeksopzet

Het is een fase I, multi-center, open-label, niet gerandomiseerd, ongecontroleerd, tweedeling geneesmiddelinteractie onderzoek waarin het effect van de CYP3A4 en P-gp remmer itraconazol op de farmacokinetiek van anetumab ravtansine wordt onderzocht, en waarin het ECG effect, de veiligheid en immunogeniciteit van anetumab ravtansine als mono therapie en in combinatie met itraconazol wordt onderzocht bij proefpersonen met vergevoerde solide kankers met mesotheline-expressie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Anetumab ravtansine wordt gegeven als intraveneus infuus gedurende 1 uur: Op Dag 1 van elke cyclus (elke cyclus duurt 21 dagen) Deel 1: Cyclus 1 Dag 1: 6.5 mg/kg lichaamsgewicht Cyclus 2 Dag 1: 0.6 mg/kg lichaamsgewicht Deel 2: Cyclus 1 Dag 1: 6.5 mg/kg lichaamsgewicht Cyclus 1 Dag 1: 6.5 mg/kg lichaamsgewicht Verdere behandeling: Cycli ≥ 3 Dag 1: 6.5 mg/kg lichaamsgewicht elke 3 weken (Q3W) Itraconazol/Sporanox, 100 mg orale capsules gegeven per os (mond): Deel 1 + 2: Cyclus 1 (Dag 18): 200 mg tweemaal daags (BID) (Dag 19 - 21): 200 mg eenmaal daags (QD) Cyclus 2 (Dag 1-8) 200 mg QD 12 dagen in totaal (deel 1 en 2)

Inschatting van belasting en risico

De behandeling met anetumab ravtansine zou enig therapeutisch effect kunnen hebben, echter kan dit niet worden gegarandeerd.

Meest voorkomende bijwerkingen van anetumab ravtansine zijn misselijkheid, vermoedheid, braken, verminderde eetlust, diarree, perifere neuropathie, verhoogde ALAT en ASAT waarden in het bloed en oogtoxiciteit.

Participatie aan de studie omvat dagelijkse/wekelijkse/driewekelijkse bezoeken met bloedafnamen en lichamelijke onderzoeken. Bloedsamples voor farmacokinetiek zullen 14 maal (waarvan 9 maal op Dag 1 van elke cyclus) tijdens de eerste 3 cycli worden afgenomen.

Ononderbroken (Holter) ECG monitoring gedurende 11 uur zal 5 maal gedaan worden

tijdens de eerste 3 behandelcycli.

Bezoeken zullen doorgaan tot er progressie van de ziekte of ondraaglijke toxiciteit is opgetreden. Follow-up wordt gedaan een maand na de laatste inname van anetumab ravtansine.

Onderzoeken inclusief oogonderzoeken, ECG en tumor beoordelingen zullen plaatsvinden tijdens specifieke bezoeken.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Energieweg 1
Mijdrecht 3641 RT
NL

Wetenschappelijk

Bayer

Energieweg 1
Mijdrecht 3641 RT
NL

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)

Patiënten moeten histologisch bevestigde, lokaal vergevorderde of metastatische solide kankers hebben van de volgende histologische typen:

- A.) Voornamelijk epitheliaal ($\geq 50\%$ tumorcomponent) pleuraal of peritoneaal mesothelioom
- B.) Epitheliale eierstokkanker (eileider en primaire peritoneale kankers komen in aanmerking)
- C.) Adenocarcinoom van de pancreas,
- D.) Triple negatief adenocarcinoom van de borst
- E.) Niet-kleincellig adenocarcinoom van de long
- F.) Maagkanker (inclusief gastro oesofageale junction)
- G.) Dikke darmkanker
- H.) Cholangiocarcinoom
- I.) Thymuscarcinoom; - Er is geen standaard therapie beschikbaar voor de patiënt, of de patiënt heeft standaard therapie actief afgewezen, of de behandeling in deze studie is volgens de onderzoeker klinisch en ethisch acceptabel voor de patiënt.; - Patiënten moeten gearchiveerd tumorweefsel beschikbaar stellen om te kunnen verzamelen en te versturen op elk moment tijdens de studie. ; - Patiënten moeten een positieve mesotheline expressie hebben in het gearchiveerde tumorweefsel, gedefinieerd als de membraan intensiteitsscore van 1+, 2+ of 3+ (op een 0-3 schaal) tot expressie komend op het membraan van $\geq 5\%$ van de gecombineerde tumorcellen. ; - Levensverwachting van tenminste 12 weken.; - ECOG performance status van 0 of 1.; - Patiënten moeten een adequate beenmerg-, nier- en leverfunctie, en stolling hebben.; - Patiënten moeten een normale of klinisch niet-significante ECG tijdens screening hebben.; - Negatieve zwangerschapstest voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd.; - Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten toestemmen met het gebruik van adequate anticonceptie volgens protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere of gelijktijdige kanker die verschilt in primaire locatie of histologie van de kanker die in deze studie wordt onderzocht, behalve cervixcarcinoom in situ, behandeld basaalcelcarcinoom, oppervlakkige niet-invasieve blaastumoren of een eerdere kanker die curatief behandeld is meer dan of gelijk aan 3 jaar voor de start met anetumab ravtansine.; - Nieuwe of progressieve hersen- of meningale of spinale metastasen.; - Slechte CYP2D6-metaboliseerders op basis van de screeningstest voor CYP2D6 genetische polymorfismen.; - Hoornvliesbeschadiging of elke andere oogaandoening die de patiënt vatbaar maakt voor geneesmiddel geïnduceerde hoornvliesbeschadiging, of een aandoening die volgens de oogarts of onderzoeker kan interfereren met de diagnose van tijdens de behandeling opgetreden hoornvliesbeschadiging. ; - Voorgeschiedenis of huidig bewijs van:
 - biliaire cirrose
 - Maligne galwegobstructie tenzij de galstroom naar het maagdarmkanaal is gehandhaafd door een volledig operationele biliaire stent.
 - CTCAE (gebruikelijke terminologie criteria voor bijwerkingen) graad ≥ 2 bloedingsstoornis

binnen 4 weken voor de start van anetumab ravtansine.

-- Ongecontroleerde hart- en vaatziekten of ongecontroleerde hypertensie.

-- Lange-QT-syndroom (LQTS)

-- HIV infectie

-- Hepatitis B of C infectie;- Linker Ventrikel Ejectiefractie (LVEF) <50% tijdens screening.;

Een QTc >450 ms of een hartslag van >=100 bpm of <=45 bpm tijdens screening.;

Solide orgaan- of beenmergtransplantatie.;

Grote operatie of significant trauma binnen 4 weken voor de start van anetumab ravtansine.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 11-12-2017

Aantal proefpersonen: 8

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: nvt

Generieke naam: Anetumab Ravtansine

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: SPORANOX

Generieke naam: Itraconazol

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-08-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-01-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-02-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Afgewezen	
Datum:	14-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2017-001978-42-NL
CCMO	NL62577.031.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-01-2022

Datum resultaten gemeld: 31-07-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

16-07-2020