

Een fase I-onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van de Histone Deacetylase Inhibitor CHR-2845 bij patiënten met gevorderde of behandelingsongevoelige hematologische ziekten of lymfoide maligniteiten.

Gepubliceerd: 26-01-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doelstelling:* Beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT), maximaal aanvaardbare dosis (maximum acceptable dose, MAD) en maximaal verdraagbare dosis (maximum tolerated dose,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33977

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CHR-2845-001

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG
- Lymfomen NEG

Synoniemen aandoening

Bloedkanker, kanker van het lymfevatenstelsel

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Chroma Therapeutics Ltd.

Overige ondersteuning: Chroma Therapeutics Ltd (Sponsor) will finance this clinical trial.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase I, Hematologische ziekten, Lymfoide maligniteiten, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire studie parameter is het definiëren van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en de maximaal aanvaardbare dosis (MAD).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire studie parameters zijn het definiëren van farmacokinetiek/farmacodynamiek van oraal toegediend CHR-2845.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CHR-2845 is een nieuw type histondeacetylaseremmer (HDACi) voor gebruik bij kanker die niet alleen een breed spectrum aan antiproliferatieve activiteit tegen getransformeerde cellen heeft, maar tevens is ontwikkeld om een vergroot therapeutisch venster te hebben tegen aandoeningen waarbij cellen van monocytische/macrofage oorsprong een rol spelen. Er zijn verschillende HDACi's in klinische ontwikkeling en één daarvan, SAHA (Vorinostat, Zolinza®), is onlangs goedgekeurd voor gebruik bij de behandeling van cutaan T-cellymfoom. CHR-2845 is een celdoordringende ester die zodanig wordt gemetaboliseerd dat een actief zuur ontstaat, CHR-2847. Dit gebeurt door de werking van een intracellulair esterase (humaan carboxylesterase-1) dat alleen wordt aangetroffen in cellen van monocytische oorsprong. Omdat CHR-2847 een geladen molecuul is, kan het cellen niet makkelijk verlaten, waardoor het zich selectief ophoopt in monocyten en macrofagen. Dit resulteert in een 20- tot 100-voudige toename in de antiproliferatieve potentie van CHR-2845 voor

monocytische ten opzichte van niet-monocytische tumorcellen. Deze selectiviteit zou moeten leiden tot een vergroot therapeutisch venster bij hematologische maligniteiten waarbij cellen van monocytische oorsprong een rol spelen (AML M4, AML M5 en CMML). Daarnaast zijn er steeds meer aanwijzingen dat macrofagen die gepaard gaan met een aantal hematologische tumoren (tumour-associated macrophages, TAM*s) een ondersteunende rol spelen bij de groei en verspreiding van de tumor. Dit klinische onderzoek richt zich op hematologische en lymfoïde maligniteiten en is bedoeld om de veiligheid en verdraagbaarheid van CHR-2845 te beoordelen. Daarnaast zal de respons bij patiënten bij wie monocyten/macrofagen belangrijke ziekteveroorzakers zijn worden vergeleken met de respons bij andere patiënten. Hierdoor zal vroegtijdig kunnen worden bepaald welke potentiële verbetering in therapeutisch venster de tegen monocyten/macrofagen gerichte HDACi-activiteit oplevert die resulteert uit de intracellulaire ophoping van de actieve metaboliet CHR-2847. Dit in vergelijking met de pancellulaire HDACi-activiteit van het moedermolecuul * CHR-2845.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- * Beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT), maximaal aanvaardbare dosis (maximum acceptable dose, MAD) en maximaal verdraagbare dosis (maximum tolerated dose, MTD) van CHR-2845 wanneer dit oraal wordt toegediend aan patiënten met gevorderde of behandelingsongevoelige hematologische of lymfoïde maligniteiten

Secundaire doelstellingen:

- * Bepalen van de farmacokinetische parameters van CHR-2845 en de actieve metaboliet CHR-2847
- * Uitvoeren van een voorlopige beoordeling van de ziektebestrijdende activiteit van CHR-2845 bij aandoeningen waarbij van monocyt afgeleide cellen een belangrijke rol spelen ten opzichte van algemene hematologische maligniteiten

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een openlabel-, dosisescalatie-, niet-gerandomiseerd, multicentrisch, fase-I-onderzoek naar orale CHR-2845 die gedurende een 28-daagse behandeling eenmaal per dag wordt toegediend. Cohorten van 3 tot 6 patiënten worden met toenemende dosisniveaus behandeld om de maximaal verdraagbare dosis (MTD) vast te stellen op basis van het optreden van DLT*s. Het onderzoek omvat twee fases om het dosisniveau te beoordelen: (1) dosisescalatie gedurende 28 dagen totdat de MTD is bereikt; en (2) beoordeling van de behandeling van maximaal 12 patiënten met de MAD. De MTD wordt gedefinieerd als de dosis waarbij DLT bij twee of meer patiënten optreedt. De dosis onder de MTD wordt aangeduid als de maximaal aanvaardbare dosis (MAD). Met bloedmonsters die bij alle patiënten in alle cohorten worden afgenomen,

worden farmacokinetische (FK) analyses uitgevoerd. Met monsters die bij alle patiënten in alle cohorten worden afgenomen, worden farmacodynamische (FD) analyses uitgevoerd.

Maximaal zal bij elke patiënt tijdens een periode van één maand voor veiligheids-, farmacokinetische en farmacodynamische beoordeling 250 ml bloed worden afgenomen.

Aangezien het aantal behandelde patiënten afhangt van de waargenomen toxiciteit, kan de exacte steekproefomvang niet van te voren worden bepaald.

Naar verwachting worden ongeveer 30 tot 36 patiënten opgenomen in het onderzoek. Er zullen in totaal 5 centra deelnemen in Frankrijk, België en Nederland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohorten van 3 tot 6 patiënten worden met toenemende dosisniveaus behandeld om de maximaal verdraagbare dosis (MTD) vast te stellen op basis van het optreden van DLT>s. Het onderzoek omvat twee fases om het dosisniveau te beoordelen: (1) dosisescalatie gedurende 28 dagen totdat de MTD is bereikt; en (2) beoordeling van de behandeling van maximaal 12 patiënten met de MAD.

Inschatting van belasting en risico

De volgende bijwerkingen zouden mogelijk kunnen optreden:

- Tijdens het maken van het hartfilmpje (ECG) kan de patient mogelijk last krijgen van irritatie, een lichte roodkleuring van de huid en jeuk op de plaatsen waar de plakkers, die nodig zijn voor de meting, worden geplaatst.
- Tijdens en nadat de bloed- en beenmergmonsters zijn afgenomen, kan de patient mogelijk last krijgen van pijn of zwellingen op de aanprikplaats van de naald. Het is ook mogelijk dat de patient zich een beetje licht in het hoofd of flauw zal voelen tijdens of na het afnemen van de bloed- en beenmergmonsters, en het is zeldzaam, maar mogelijk dat er een infectie, bloeding of bloedpropje ontstaat.
- Uit de beschikbare gegevens uit veiligheidsonderzoek bij dieren blijkt dat de volgende bijwerkingen kunnen optreden: bloedarmoede, veranderingen in de stolling van het bloed en bijwerkingen van de lever en thymus. Deze bijwerkingen lijken weer vanzelf te verdwijnen als de behandeling tijdig wordt stopgezet.

Belasting:

Tijdens de studie zullen de patienten de volgende tests ondergaan:

- Toestemmingsverklaring ondertekenen
- Lichamelijk onderzoek

- Performance Status
- Vitale functies (incl. lengte, gewicht, hartslag, bloeddruk, temperatuur)
- Hematologie, Coagulatie, Blood chemie
- Urine analyse
- Thorax foto
- Ziekte/tumor metingen
- ECGs
- Afname bloedmonsters voor farmacokinetiek en farmacodynamiek
- Serum zwangenschapstest
- Echocardiografie
- Beenmergaspiraats
- Bijhouden van een dagboekje (incl. tijdstip van inname studiemedicatie, dosering, andere medicatie en ongewone gebeurtenissen).
- De avond voorafgaande aan de eerste toediening van CHR-2845 worden patiënten mogelijk gevraagd om 's nachts in het ziekenhuis te blijven. Na de eerste toediening moeten patiënten tot de tweede behandeldag 's nachts in het ziekenhuis blijven om alle noodzakelijk ECG-metingen en bloedafnames uit te voeren. Tevens hebben patiënten de mogelijkheid om op dag 28 tot aan dag 29 in het ziekenhuis te blijven zodat alle overige bloedmonsters kunnen worden afgenomen.

PK monsters zullen op de volgende tijdstippen worden afgenomen (3 ml voor ieder PK monster):

- dag 1: net voor medicatie inname (2 monsters)
 - dag 1: 20 min., 1 (2 monsters), 2, 4 (2 monsters), 6, 8 uur na medicatie inname
 - dag 2: net voor medicatie inname (is 24 uur na medicatie inname dag 1)
 - dag 28: net voor medicatie inname (2 monsters)
 - dag 28: 20 min., 1 (2 monsters), 2, 4 (2 monsters), 6, 8 uur na medicatie inname
 - dag 29: net voor medicatie inname (is 24 uur na medicatie inname dag 28)
- (eind van de behandeling: 1 PK monster indien de patient zich heeft teruggetrokken met een Adverse Event als reden)

PD monsters zullen op de volgende tijdstippen worden afgenomen (8 ml voor ieder PK monster):

- dag 1: net voor medicatie inname
- dag 1: 1 en 4 uur na medicatie inname
- dag 2: net voor medicatie inname (is 24 uur na medicatie inname dag 1)
- dag 28: net voor medicatie inname
- dag 28: 1 en 4 uur na medicatie inname

Contactpersonen

Publiek

Chroma Therapeutics Ltd.

93 Milton Park
OXON OX 14 4RY, Abingdon
United Kingdom

Wetenschappelijk

Chroma Therapeutics Ltd.

93 Milton Park
OXON OX 14 4RY, Abingdon
United Kingdom

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. Ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming
2. Histologisch of cytologisch bevestigde maligne hematologische aandoening of lymfoïde maligniteit die ongevoelig is voor standaardtherapie of waarvoor geen standaardtherapie bestaat, waaronder acute vormen van leukemie, myelodysplastisch syndroom (MDS), chronische myeloïde leukemie (CML), chronische lymfoïde leukemie (CLL), chronische myelomonocytische leukemie (CMML), multipel myeloom en non-hodgkinlymfomen/ziekte van Hodgkin
3. Patiënten dienen te zijn hersteld van alle acute bijwerkingen van voorafgaande therapieën, met uitzondering van alopecia en neuropathie van graad 1 (waarvan herstel niet is vereist)
4. Adequate beenmerg-, lever- en nierfunctie. Hierbij geldt het volgende:
 - a. Patiënten met hoge blastenconcentraties mogen alleen in het onderzoek worden

opgenomen indien dit door het gebruik van hydroxyurea (dagelijks 500 mg - 3000 mg) onder controle kan worden gehouden.

b. Totale bilirubine * 1,5 x bovengrens van normaal, met uitzondering van gevallen waarin verhoogd bilirubine kan worden toegeschreven aan syndroom van Gilbert

c. AST (SGOT), ALT (SGPT) * 2,5 x bovengrens van normaal

d. Creatinine * 1,5 x bovengrens van normaal

5. Leeftijd * 18 jaar

6. Functionele status (performance status, PS) * 2 - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-schaal

7. Verwachte levensduur van meer dan 3 maanden

8. Vrouwelijke patiënten in vruchtbare leeftijd moeten binnen 7 dagen voorafgaand aan het begin van het onderzoek een negatieve serumzwangerschapstest hebben. Zowel vrouwen als mannen moeten instemmen met het gebruik van een medisch aanvaardbare anticonceptiemethode gedurende de behandelingsperiode en gedurende 3 maanden na stopzetting van de behandeling. Aanvaardbare anticonceptiemethoden zijn onder meer een spiraaltje, oraal anticonceptiemiddel, subdermaal implantaat en dubbele barrière (condoom met een anticonceptiesponsje)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die therapie tegen kanker krijgen, waaronder chemotherapie, radiotherapie, endocriene therapie, immuuntherapie of het gebruik van andere experimentele middelen binnen 21 dagen voorafgaand aan opname in het onderzoek (of een langere periode afhankelijk van de vastgestelde kenmerken van de gebruikte middelen, bijv. 6 weken voor mitomycine of nitroso-urea, 3 maanden voor antistoffen). Bisfosfonaten voor botaandoeningen en corticosteroïden zijn toegestaan, mits de dosis tijdens het onderzoek niet verandert. Patiënten moeten zijn hersteld van alle transiënte toxiciteit die wordt geïnduceerd door de voorafgaande therapie

2. Patiënten met een gelijktijdige actieve infectie, graft-versus-hostaandoening of ernstige gelijktijdige ziekte

3. Patiënten die niet zijn hersteld van of na een beenmergtransplantatie of hematopoëtische stamceltransplantatie

4. De volgende aandoeningen zijn uitgesloten: burkitt-lymfoom, primair effusielymfoom, precursor B-cel lymfoblastisch lymfoom, symptomatisch czs-lymfoom, CML-blastencrisis

5. Patiënten met een significante cardiovasculaire aandoening zoals bepaald door:

a. voorgeschiedenis van congestief hartfalen waarvoor therapie nodig is

b. voorgeschiedenis van angina pectoris waarvoor therapie nodig is of van een myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek

c. aanwezigheid van een ernstige hartklepaandoening

d. aanwezigheid van atriale of ventriculaire aritmie waarvoor behandeling nodig is

e. linkerventrieklejectiefractie (LVEF) onder het normale bereik in het onderzoekscentrum

f. ongecontroleerde hypertensie

g. een voorgeschiedenis van abnormale QTc-intervallen of een gemiddeld QTc-interval bij screening van * 450 msec

6. Een medische of andere aandoening die de patiënt volgens de onderzoeker ongeschikt maakt voor dit onderzoek vanwege een onaanvaardbaar risico
7. Psychiatrische stoornissen of veranderde geestelijke toestand die begrip van het proces voor geïnformeerde toestemming en/of uitvoering van de noodzakelijke onderzoeken onmogelijk maakt
8. Maagdarmstoornissen die de absorptie van het onderzoeksgeneesmiddel kunnen belemmeren
9. Patiënten waarvan bekend is dat ze hersentumoren of -metastases hebben
10. Meer dan 6 voorafgaande chemotherapieregimes
11. Patiënten die groeifactorondersteuning nodig hebben (erytropoëetine, granulocyt/monocyt- koloniestimulerende factor (GM/CSF), etc.)
12. Patiënten die in de laatste 4 weken voorafgaand aan opname in het onderzoek palliatieve radiotherapie nodig hebben
13. Ongecontroleerde hypercalciëmie (CTCAE v3 graad 2 of hoger)
14. Abnormale plasmakalium- of -magnesiumconcentraties (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3 graad 3 of hoger) ondanks therapie
15. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 02-03-2009

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Not applicable

Generieke naam: Not applicable

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-01-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-02-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-12-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2008-005241-27-NL

NCT00820508

NL25586.029.08