

Fase I, dosisescalatie onderzoek met S80880 (een bispecifiek antilichaam), intraveneus toegediend in monotherapie aan patiënten met acute leukemie en andere vormen van bloedkanker met expressie van CD123.

Gepubliceerd: 07-01-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Hoofddoelstelling van deze studie is de MTD (maximaal getolereerde dosis) te bepalen van S80880. Secundaire doelstellingen Het veiligheidsprofiel van S80880 evalueren Het farmacokinetisch profiel van S80880 beschrijven bij toediening via continu IV...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42264

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CL1-80880-001

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

bloedkanker; acute leukemie en myelodysplastisch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Institut de Recherches Internationales Servier I.R.I.S

Overige ondersteuning: IRIS (Institut de Recherches Internationales Servier)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML, DART, dosis-escalatie, S80880

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is DLT (dose limiting toxicity) tijdens cyclus 1.

Secundaire uitkomstmaten

Het veiligheidsprofiel van S80880, geëvalueerd via:

- Alle bijwerkingen
- Alle ernstige bijwerkingen
- Labo onderzoeken (hematologie, biochemie, stolling, urineonderzoek)
- Vitale functies
- Lichamelijk onderzoek
- ECG parameters, evaluatie hartfunctie
- PK profiel parameters van S80880 in serum
- Responsratio (CR, PR of HI) zoals bepaald door de investigator, waarbij hij gebruik maakt van de responscriteria voorgesteld door de Internationale werkgroep voor MDS, en gebruik makend van de aangepaste criteria voorgesteld door de Internationale werkgroep voor AML, B-ALL, ALAL en BPDCN.
- Duur van de respons
- Overleving zonder incidenten (*event free survival*)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De prognose van de behandeling van acute myeloïde leukemie bij volwassenen is de laatste 20 jaar niet verbeterd. De prognose van standaard therapie is teleurstellend. Gezien de huidige status van de therapeutische opties, is een vernieuwende therapeutische aanpak dringend nodig. Recente studies tonen aan CD123 * de alfa-keten van de humane IL-3 receptor * een hoge expressie heeft op leukemie stamcellen bij patiënten met AML en rechtstreeks verband houdt met de ernst van de tumor en slechte prognose. S80880, ook gekend als MGD006 of RES234, is een nieuwe CD123 x CD3 DART eiwit (Dual Affinity Re-Targeting) die ontwikkeld werd om CD123-positieve cellen (inclusief AML cellen) te herkennen en te elimineren via CD3-positieve T-lymfocyten als effector cellen.

Klinische gegevens zijn nog niet beschikbaar met S80880. Het eerste *first in human* onderzoek is gestart op 10 juni 2014 in de VS.

Doel van het onderzoek

Hoofddoelstelling van deze studie is de MTD (maximaal getolereerde dosis) te bepalen van S80880.

Secundaire doelstellingen

Het veiligheidsprofiel van S80880 evalueren

Het farmacokinetisch profiel van S80880 beschrijven bij toediening via continu IV infuus

De anti-leukemische activiteit van S80880 evalueren

De aanbevolen dosis van fase II studies bepalen (RP2D)

Onderzoeksopzet

Internationale, multicentrische open label fase I dosisescalatie studie met 1 dosisarm.

Tot 48 patiënten kunnen geïnccludeerd in het dosisescalatie segment. De gegevens van de FIH studie zullen gebruikt worden om een aanvaardbare startdosis vast te leggen voor deze studie, die waarschijnlijk 100ng/kg/dag zal bedragen.

Patiënten worden geïnccludeerd per cohorte van 3. Minimum 6 evalueerbare patiënten worden behandeld met de MTD. Expansiecohorts: tot 30 patiënten kunnen geïnccludeerd worden met de MTD of met een lagere dosis in 2 expansiecohorts om meer informatie te verkrijgen over het veiligheidsprofiel, bijkomende PK gegevens en gegevens over de tumoractiviteit.

Het dosisschema en/of het toedieningsschema van de S80880 kan ook gewijzigd

worden op aanbeveling van de sponsor, de internationale coördinator en de investigators, en uitgevoerd worden na de goedkeuring ervan door de bevoegde autoriteiten (CA en EC).

Onderzoeksproduct en/of interventie

S80880 wordt toegediend via continu IV infuus van dag 1 tot dag 4 van elke week gedurende een eerste cyclus van 4 weken. Patiënten die dan in aanmerking komen voor bijkomende cycli krijgen S80880 toegediend volgens hetzelfde schema als cyclus 1.

Inschatting van belasting en risico

Het eerste *first in human* onderzoek met S80880 is juist van start gegaan, wat betekent dat er nog geen data beschikbaar zijn. Elk geneesmiddel kan bijwerkingen veroorzaken. Op grond van studies met S80880 in laboratoria en in dieren, en op grond van studies met gelijkaardige geneesmiddelen, kunnen onderstaande bijwerkingen voorkomen: zwelling rond de ogen en/of mond, hypoalbuminemie, anemie, thrombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes), ernstige allergische reacties of cytokine release syndrome (tijdens de toediening van de studiemedicatie), tumor lysis syndrome, hoger risico op infecties, immuun gerelateerde nevenwerkingen en nier toxiciteit.

Belasting

De minimale duur van de studie is 10 weken, inclusief screening, de eerste cyclus behandeling en het laatste studiebezoek. De patiënten worden gehospitaliseerd gedurende de eerste cyclus om een optimale veiligheid tijdens de eerste toedieningen van de onderzoeksmedicatie te garanderen. Dit is langer dan *standard of care*, waarbij patiënten met acute leukemie eveneens regelmatig worden gehospitaliseerd. Er wordt een centrale veneuze lijn geplaatst voor de toediening van de onderzoeksmedicatie en een bijkomende veneuze lijn voor de toediening van de andere geneesmiddelen, bijvoorbeeld voor de behandeling van eventuele infuusreacties.

De totale hoeveelheid bloed die wordt afgenomen is aanvaardbaar (ongeveer 350 ml gedurende screening en eerste cyclus). Beenmergbiopsieën en puncties kunnen wat ongemak veroorzaken, en worden ook regelmatig uitgevoerd bij de behandeling van AML patiënten.

De nodige veiligheidsmaatregelen worden genomen, voor, tijdens en na de toediening van de studiemedicatie.

Contactpersonen

Publiek

Institut de Recherches Internationales Servier I.R.I.S

Rue Carnot 50
Suresnes Cedex 92284
FR

Wetenschappelijk

Institut de Recherches Internationales Servier I.R.I.S

Rue Carnot 50
Suresnes Cedex 92284
FR

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)

- Man of vrouw > of = 18 jaar
- In patiënten met cytologisch bevestigde en gedocumenteerde primaire of secundaire acute myeloïde leukemie (AML), zonder bestaande therapeutische alternatieven of indien de bestaande therapeutische alternatieven niet doeltreffend zijn, slecht verdragen worden of onaanvaardbaar zijn voor de patiënt:
- In nieuw gediagnosticeerde patiënten * 70 jaar die niet in aanmerking komen voor cytotoxische chemotherapie of
- In patiënten met een recidief of refractaire tumor waarbij conventionele therapie niet aansloeg na minstens 1 behandelingslijn en die niet in aanmerking komen voor salvage behandeling;
- In onderstaande patiënten, indien er geen bestaande therapeutische alternatieven

beschikbaar zijn of wanneer de bestaande therapeutische alternatieven niet doeltreffend zijn, slecht verdragen worden of onaanvaardbaar zijn voor de patiënt:

- o Patiënten met cytologisch bevestigde en gedocumenteerde recidiverende/refractaire B-cell acute lymfoïde leukemie (B-ALL)
- o Patiënten met cytologisch bevestigde en gedocumenteerde recidiverende/refractaire acute leukemie van onbepaalde oorsprong (ALAL)
- o Patiënten met intermediaire -2 of hoog risico myelodysplastisch syndroom (MDS)
- o Patiënten met cytologisch en histologisch bevestigde recidiverend/refractair blastisch dendritisch cel neoplasma (BPDCN);- Circulerende witte bloedcellen * 20 000/mm³
- Voldoende lever- en nierfunctie
- Levensverwachting > of = 4 weken
- ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performantiestatus < of = 2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Diagnose van myeloïde sarcoom

Voorgeschiedenis van andere kanker binnen de 3 jaar voor de start van de in het protocol gespecificeerde behandeling (uitzonderingen: zie protocol)

Patiënten die niet hersteld zijn van toxiciteit van voorafgaande antileukemische behandeling, inclusief graad * 2 non-hematologische toxiciteit, vóór de start van de onderzoeksmedicatie,

Patiënten die vroeger behandeld werden met anti-CD123 therapie,

Voorafgaande antikankerbehandeling voor leukemie binnen minstens 2 weken voor de toediening van de onderzoeksmedicatie,

Voorafgaande radiotherapie of immunotherapie in de 4 weken voor de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie,

Patiënten met een voorgeschiedenis van allogene stamcel transplantatie;

Voorgeschiedenis of vermoeden van huidige auto-immuunziekte (uitzonderingen: zie protocol)

Ernstige ongecontroleerde virale, bacteriële of schimmelinfectie,

Leukemische aantasting van het centraal zenuwstelsel,

Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven,

Gekende hypersensitiviteit voor murine of recombinante proteïnen, polysorbaat 80, recombinant menselijk serum albumine, benzyl alcohol of een excipiens van de S80880 formulering, voorgeschiedenis van Quincke oedeem,

Gekende infectie met het humaan immunodeficiëntie virus (HIV), infectie met hepatitis B virus (HBsAg positief) of hepatitis C virus (anti-HCV positief)

Elke andere ziekte (bvb. bijnierschorsinsufficiëntie, malabsorptie syndromen, metabolische dysfunctie, bevindingen bij het lichamelijk onderzoek), of bevindingen van het klinisch labo die redelijk vermoeden leveren van een ziekte of toestand die het gebruik van onderzoeksmedicatie contra-indiceren of die een invloed kunnen hebben op de interpretatie van de resultaten of die de patiënt blootstellen aan een hoog risico m.b.t. bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 8

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: S80880

Generieke naam: S80880

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2015

Soort: Eerste indiening

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	EUCTR2014-001396-31-NL
CCMO	NL49388.078.14