

Fase I dosisescalatieonderzoek van S 81694 intraveneus toegediend bij volwassen patiënten met gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren

Gepubliceerd: 11-08-2015 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doelstelling: bepalen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) en de bijbehorende dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) van S 81694. Secundaire doelstellingen: - definiëren van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van S 81694; -...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47049

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CL1-81694-001 studie van S 81694 bij patiënten met solide tumoren

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren, kwaadaardige solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

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

Overige ondersteuning: INSTITUT DE RECHERCHES INTERNATIONALES SERVIER

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase I, Gemetastaseerde, S 81694, Tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

DLT('s) die optreden tijdens de eerste cyclus

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel gekenmerkt door type, frequentie, ernst, intensiteit, timing en verband van bijwerkingen en afwijkende laboratoriumwaarden;

PK parameters van S 81694 en zijn metaboliet(en);

Objectieve tumorrespons (onbevestigd), zoals gedefinieerd door de Response

Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST versie 1.1);

Biomarkers indicatief voor respons op S 81694.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

S 81694 is een remmer van MPS1-kinaseactiviteit. Mono-polar-spindle-1 (MPS1) kinase, ook bekend als TTK, is een dubbele tyrosine/threonine-kinase met expressie uitsluitend in delende cellen; na activering door fosforylatie speelt MPS1 een cruciale rol bij de controle van mitose die het Spindle Assembly Checkpoint (SAC) regelt via de juiste kinetochoorrekrutering van andere essentiële SAC-eiwitten. Het SAC-complex reguleert een mitotisch mechanisme dat is vereist voor de juiste chromosoomuitlijning, wat van invloed is op de stabiliteit van de kinetochoor-microtubulus-interactie en zorgt dat cellen niet delen voordat alle zusterchromatiden op de juiste wijze zijn uitgelijnd met de

metafaseplaat. Aneuploidie is een gemeenschappelijke factor van kankercellen: ongeveer 90% van de solide tumoren en 70% van de hematologische kankers is aneuploid, waarvan de meerderheid (> 70%) een toename in plaats van een verlies van chromosomen laat zien. Gebleken is dat MPS1 een hoge expressie heeft in een aantal tumoren van verschillende origine waaronder melanoom, blaastumor, anaplastische schildkliertumor, borsttumor, longtumor, slokdarmtumor, colontumor, alvleeskliertumor, glioblastoom en prostaatkanker. S 81694 werd gekarakteriseerd in herhaalde-toxiciteitsonderzoeken na intraveneuze toediening bij ratten en apen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

bepalen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) en de bijbehorende dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) van S 81694.

Secundaire doelstellingen:

- definiëren van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van S 81694;
- definiëren van de aanbevolen fase II-dosis (RP2D);
- bepalen van het farmacokinetiek (PK)-profiel van S 81694 en zijn metaboliet(en);
- verkennen van het verband tussen PK en geselecteerde bijwerkingen;
- verkennen van een eventuele blootstelling-responsrelatie voor veiligheid, werkzaamheid en farmacodynamiek;
- verkennen van vroege tekenen van antitumorwerkzaamheid;
- identificeren van mogelijke voorspellende biomarkers van werkzaamheid.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase I, voor het eerst bij mensen uitgevoerd, open-label, niet-gerandomiseerd, in meerdere centra uitgevoerd, multinational, niet-vergelijkend, dosisescalatieonderzoek in opeenvolgende cohorten van volwassen patiënten met gevorderde/gemetastaseerde solide tumoren voor wie geen standaard behandelingsopties (meer) beschikbaar zijn.

De dosisescalatie werd aan het begin van de studie uitgevoerd volgens een 3+3 opzet; zodra amendement #4 is goedgekeurd, zal dit worden omgezet naar een Bayesian Logistic Regression Model (BLRM) om de MTD te kunnen vaststellen. Stappen van maximaal 100% van de dosis uit voorgaand cohort zijn toegestaan, ervan uitgaande dat de voorgestelde dosis overeenkomt met het EWOC criterium (Escalation with Overdose Control).

Onderzoeksproduct en/of interventie

S 81694, toegediend als intraveneuze infusie, zal worden gedoseerd op basis van de lichaamsoppervlakte van de patiënt. De dosis zal worden geëscaleerd volgens de onderzoeksopzet. Dosiswijziging tijdens een behandelingscyclus wordt verwacht.

Inschatting van belasting en risico

Volgens de toxiciteitsonderzoeken lijkt het veiligheidsprofiel van S 81694 beheersbaar te zijn, waarbij de toxiciteit van het doelorgaan lijkt te zijn gerelateerd aan zijn farmacologische werkingsmechanisme en voornamelijk wordt waargenomen in het hemolymfopoietisch systeem en marginaal in het maag-darmkanaal.

De patiënten ondergaan een volledig klinisch onderzoek en beoordelingen aan de hand van een elektrocardiogram (ecg).

Bloed- en urinemonsters worden frequent afgenomen. De totale hoeveelheid bloed voor onderzoeksbeoordelingen die tijdens de inductieperiode, de eerste behandelingscyclus en de periode aan het eind van de behandeling wordt afgenomen, ligt rond de 348 ml.

De omvang van de tumor zal worden bepaald via CT of MRI.

Zwangerschapstests voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd zullen worden uitgevoerd.

Uitsluitend bij patiënten ingeschreven in het uitbreidingsgedeelte van het onderzoek zal een vers tumorweefselbiopt worden afgenomen.

Risico's geassocieerd met deelname aan het onderzoek:

- De risico's van het laten afnemen van een bloedmonster afgenomen uit een ader zijn pijn, bloeditstorting en infectie en de prik kan bovendien duizeligheid en flauwvallen veroorzaken.

- De risico's van biopsieën zijn pijn op de plaats van de biopsie, gevoeligheid, bloeditstorting, bloeding en infectie.

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)

- Mannelijke of vrouwelijke patiënten met een leeftijd $\geq$ 18 jaar.
- Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van een gevorderde / gemetastaseerde solide tumor bij patiënten voor wie geen effectieve standaardtherapie beschikbaar of geschikt is;
- Voor patiënten die deelnemen aan de uitbreiding cohort bij RP2D, met goedkeuring van pre- en post-behandeling biopten;
- Een verstreken periode van 4 weken of, in afwezigheid van toxiciteit, een periode van 5 halfwaardetijden tussen de afronding van de voorafgaande anti -neoplastische therapie met biologische, immunologische of doelgerichte antikankertherapie en de eerste toediening van S 81694. Een verstreken periode van 6 weken voor nitrosoureums of mitomycine C;
- Voorafgaande radiotherapie is toegestaan op voorwaarde dat niet meer dan 25% van de beenmerg reserve is bestraald;
- Gecontroleerde CZS aantasting is geaccepteerd zolang therapie met corticosteroiden en / of anticonvulsiva niet noodzakelijk is
- Volledig herstel (terug naar baselinewaarden) of herstel naar NCI CTCAE graad $\leq$ 1 van alle acute toxiciteit als gevolg van eerdere antikankertherapie behalve alopecia, graad 2 paresthesie, graad 2 hyper- of hypothyreoïdie en andere niet-klinisch significante bijwerkingen;
- ECOG (WHO) performance score 0-1
- Effectieve anticonceptie, zowel voor vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd als voor mannelijke patiënten met partners in de vruchtbare leeftijd;
- Aanvaarbare hematologische en chemische bloedwaarden bepalingen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Zwangerschap, het geven van borstvoeding of de mogelijkheid om zwanger te worden of vader te worden tijdens de studie;
- Een bloedtransfusie * 3 weken voor de start van de behandeling;
- Episode(s) van klinisch relevante actieve bloedingen in de afgelopen 3 weken;
- Een bekende voorgeschiedenis van hemolytische anemie (inclusief G6PD-deficiëntie), trombotische trombocytopenische purpura (TTP), microangiopathische hemolytische anemie (MAHA), hemolytisch uremisch syndroom (HUS);
- Een ingrijpende operatie in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dag dat de onderzoeksmedicatie wordt toegediend zonder herstel van ECOG 0-1.
- Elk van de volgende aandoeningen in de afgelopen 6 maanden: myocardinfarct, instabiele angina pectoris, een coronaire / perifere bypassoperatie, symptomatisch congestief hartfalen, cerebrovasculair accident of TIA, een longembolie, diepe veneuze trombose of trombolyse;
- Klinisch significante respiratoire of metabole ziekten die niet onder controle kunnen worden gebracht met behulp van medicatie;
- Patiënten met een instabiele hoge bloeddruk;
- Aanwezigheid van risicofactoren voor torsade de pointes (bijvoorbeeld hartfalen, hypokaliëmie, familiale voorgeschiedenis van het lange QT-syndroom);
- Patiënten die een behandeling hebben ondergaan met een hoge dosis chemotherapie waardoor een stamceltransplantatie noodzakelijk was
- Bekende actieve of ongecontroleerde infecties (bacteriële, schimmel, virale waaronder ook HBV en HCV-infecties); patiënten die seropositief zijn na HBV vaccinatie komen in aanmerking, alsmede patiënten die HBV en HCV seropositief zijn, maar negatief voor het virale DNA aangetoond door middel van RT-PCR.
- Patiënten waarvan bekend is dat ze HIV seropositief zijn;
- De bekende aanwezigheid van orgaandysfunctie, een ernstige ziekte, een medische aandoening, of een andere medische voorgeschiedenis, inclusief laboratorium afwijkingen, die naar het oordeel van de onderzoeker, naar alle waarschijnlijkheid kunnen interfereren met de deelname van de patiënt in het onderzoek of met de interpretatie van de resultaten;
- Iedere aandoening of alle omstandigheden (bijv bekende of vermoedelijke slechtetherapietrouw, psychische instabiliteit, geografische ligging, enz.) die mogelijk, naar het oordeel van de onderzoeker, van invloed kunnen zijn op het vermogen van de patiënt om het informed consent volledig te begrijpen en te ondertekenen en volledig te kunnen voldoen aan alle studie procedures
- Patiënten die, binnen 7 dagen voor de eerste inname van S 81694, een behandeling krijgen of hebben gekregen met sterke inductoren van FMO1 en FMO3
- Patiënten die gevoelige CYP3A4 substraten, CYP3A4 en BCRP substraten met een smalle therapeutische index (NTI) krijgen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-12-2015

Aantal proefpersonen: 24

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-10-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-02-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
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	EUCTR2014-002023-10-NL
CCMO	NL51604.078.15

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 15-04-2020

Datum eerste publicatie onderzoek
17-03-2020