

Een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, fase I / IIa, meervoudige dosis, meerdere cohorten, Proof of Concept-studie bij gezonde vrijwilligers en patiënten met cutaan T-cellymfoom om de veiligheid, werkzaamheid en farmacodynamiek te karakteriseren van topische bimiralisib

Gepubliceerd: 08-05-2019 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Gezonde vrijwilligers-cohort 1 Primaire doelen* Karakteriseren van de lokale verdraagbaarheid van lokale bimiralisib na 21 dagen* Karakteriseren van de systemische PK van topische bimiralisib na 21 dagen Secundaire doelstelling* Karakteriseren van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Non-Hodgkin T-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48135

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

topisch bimiralisib in HV en patiënten met CTCL

Aandoening

- Non-Hodgkin T-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

bloedkanker die de huid aantast

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Piquar Therapeutics AG

Overige ondersteuning: Piquar Therapeutics AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bimiralisib, Cutaan T-cel lymfoom, Farmacodynamiek, Topisch

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordeling van de toedieningsplaats van erytheem en oedeem

Verandering van baseline op samengestelde Beoordeling van Index Lesies Disease

Severity Score (CAILS).

Secundaire uitkomstmaten

Gezonde vrijwilligers: (S) AE's, laboratoriumbeoordelingen, systemische PK

MF-patiënten:

* Beoordeling van de toedieningsplaats van erytheem en oedeem, (S) AE's,

Lab-beoordelingen, Systemische PK

* Objectieve responsratio (ORR) op basis van de CAILS: patiënten die

gedeeltelijke (PR) of een complete respons (CR) bereikten na zes (6) weken

behandeling.

* Time To Response (TTR) op basis van ORR tot zes (6) weken

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cutaan T-cel lymfoom (CTCL) wordt gekenmerkt door de abnormale accumulatie van geactiveerde T-cellen in de epidermis en dermis. De algehele incidentie van CTCL is gestegen van 2,8 per miljoen inwoners (1972) tot 10,2 per miljoen inwoners vanaf 2009. Deze toename van de incidentie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door verbeterde detectiemethoden en een efficiëntere medische dekking van de algemene bevolking. CTCL bij mannen en Afro-Amerikanen hebben de hoogste incidentiecijfers. Het meest voorkomende type CTCL is Mycosis Fungoides (MF), dat vordert via patch-, plaque- en tumorfasen. MF-laesies reageren vaak op huidgerichte therapieën, zoals lokale corticosteroïden, actuele mechlorethamine en / of actuele carmustine. Echter, niet alle MF-patiënten reageren op deze therapieën en / of lijden aan aanzienlijke bijwerkingen, wat de noodzaak voor nieuwe veilige en effectieve huidgerichte therapie-opties benadrukt.

Doel van het onderzoek

Gezonde vrijwilligers-cohort 1

Primaire doelen

- * Karakteriseren van de lokale verdraagbaarheid van lokale bimiralisib na 21 dagen
- * Karakteriseren van de systemische PK van topische bimiralisib na 21 dagen

Secundaire doelstelling

- * Karakteriseren van de veiligheid van lokale bimiralisib na 21 dagen

Verkennde doelstellingen

- * Bimiralisib huidconcentraties (via huidbiopsie)
- * Veranderingen in bimiralisib en / of met placebo behandelde huid zoals gemeten met verschillende beeldvormingsmodaliteiten.

MF-patiënten cohort 2

Hoofddoel

- * Om het effect van bimiralisib versus placebo te evalueren na 6 weken behandeling op geselecteerde doelwitlaesies

Secundaire doelstellingen

- * Karakteriseren van lokale verdraagbaarheid, veiligheid en systemische blootstelling van lokale bimiralisib aan doelwit-MF-laesies.
- * Karakteriseren van andere parameters voor de werkzaamheid van lokale bimiralisib op doelwitlaesies.

Verkennde doelstellingen

- * Het effect van topische bimiralisib op relevante weefsel- en plasma biomarkers met verschillende methoden onderzoeken

- * Om de concentraties van bimiralisib-huid aan het einde van de behandeling te onderzoeken.
- * Om het effect van bimiralisib na 12 weken behandeling te onderzoeken

Onderzoeksopzet

De studie bestaat uit twee (2) cohorten, gescheiden door een data monitoring committee (DMC) beoordeling van de beschikbare gegevens van Cohort 1. Cohort 1 zal zes (6) gezonde vrijwilligers bevatten met een behandelingsduur van 21 opeenvolgende dagen. Cohort 2 zal 18 patiënten bevatten met MF-stadia 1A / 1B, gerandomiseerd 1: 1 op twee behandelingsarmen (bimiralisib of placebo). Elke patiënt zal gedurende zes (6) weken worden behandeld (hoofdbehandelingsfase).

Gezonde vrijwilligers: Cohort 1

Zes (6) gezonde vrijwilligers zullen gelijktijdig worden behandeld met bimiralisib en placebo, aangebracht op twee (2) onafhankelijke huidgebieden gedurende 21 opeenvolgende dagen:

- * eenmaal daags (QD) voertuig op 100 cm²,
 - * eenmaal daags (QD) bimiralisib 2,0% op 400 cm²,
- gevolgd door een follow-up van 2 weken voor de veiligheid. De eerste gezonde dosering voor vrijwilligers zal in de eerste 4 dagen (3 nachten) intern plaatsvinden om een **goed gecontroleerde start te maken. Gedurende de rest van de behandelingsperiode zullen proefpersonen de eenheid dagelijks bezoeken voor de toepassing van de onderzoeksbehandeling (door stafpersoneel) en om de veiligheid en lokale verdraagbaarheid te controleren.

MF-patiënten: Cohort 2

Na een wash-out van een lokale behandeling van ten minste twee weken en elke systemische behandeling van ten minste 4 weken, zal elke patiënt gedurende zes weken (dwz de hoofdbehandelingsperiode) worden behandeld met bimiralisib of placebo op één of meer (maximaal drie weken).) doelwitlaesie (s) met een totaal (gecombineerd) gebied van minimaal 150 cm² en maximaal 200 cm². Dit zal de basis zijn voor de primaire analyse.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Topische bimiralisib / placebo is een niet-waterige gel om toe te dienen aan doelwitlaesie (s) van maximaal 400 cm² (bij gezonde vrijwilligers) of tot 200 cm² (bij MF-patiënten) in de volgende dosisniveaus: > placebo > bimiralisib 2,0% QWK > bimiralisib 2,0% BIWK > bimiralisib 2,0% QD Patiënten mogen niet-doelwitlaesies zo vaak als zij willen behandelen met een bij het CHDR verkrijgbare neutrale verzachtende zalf, wat niet als IMP wordt beschouwd.

Inschatting van belasting en risico

De dosisverantwoording voor de first-on-human lokale bimiralisib-dosis houdt

rekening met het veiligheidsprofiel van orale bimiralisib bij meer dan 230 patiënten en richt zich daarom (1) op de detectie en preventie van sterke huidreacties, en (2) het houden van systemische blootstelling om bimiralisib zo laag mogelijk te houden om het risico op systemische bijwerkingen tot een minimum te beperken.

Er is geen voordeel voorzien voor de gezonde vrijwilligers. Voor MF-patiënten kan behandeling met bimiralisib leiden tot klinisch voordeel van de behandelde (doel) laesies. Er wordt geen klinisch voordeel verwacht voor de niet-doelwitlaesies.

Na orale toediening van bimiralisib bij patiënten met verschillende oncologische ziekten zijn de volgende bijwerkingen waargenomen, die worden beschouwd als gerelateerd aan systemische blootstelling aan bimiralisib: bloedarmoede, afgenomen lichaamsgewicht, depressie, vermoeidheid, gastro-intestinale tekenen en symptomen, toenames in ALT en AST, pneumonitis, hyperglycemie, neutropenie, pruritus en uitslag. Zoals beschreven in de dosisverantwoording, wordt niet verwacht dat de geselecteerde doses voor alle deelnemers aan het huidige onderzoek resulteren in systemische blootstelling aan bimiralisib-concentraties die hoog genoeg zouden zijn om de hierboven beschreven nadelige gebeurtenissen op te wekken. Op dit moment is het onbekend wat het werkingsmechanisme is voor orale bimiralisib om de bovengenoemde huidreacties te veroorzaken.

Na topische toediening in minivarkens werden erythema en oedeem waargenomen na langere (> 23 dagen) behandeling met hogere dosisconcentraties (3,0% en hoger) van lokale bimiralisib-gel. Daarom kan niet worden uitgesloten dat lokale tolerantieproblemen kunnen optreden bij mensen met een behandeling met vergelijkbare dosisconcentraties die langer duren dan vier weken, vandaar dat het primaire eindpunt van het gezonde vrijwilliger cohort (cohort 1) de evaluatie is van het doelgebied voor gevallen van erytheem of een andere lokale huidreacties. Als dit soort gebeurtenissen optreedt, vereist het protocol specifiek dat de patiënt het toedienen van de dosis onderbreekt totdat de gebeurtenis volledig is verdwenen of ten minste in ernst is verminderd tot graad 1. Kennisniveau over het werkingsmechanisme

Het medicijn bimiralisib remt de PI3K / mTOR-route. Deze route speelt een belangrijke rol in verschillende fysiologische processen, waaronder - maar niet beperkt tot - glucosemetabolisme en immuunrespons. Dit pad is een alomtegenwoordige route.

Contactpersonen

Publiek

Piqur Therapeutics AG

Hochbergerstrasse 60C
Basel CH-4057
CH

Wetenschappelijk

Piqur Therapeutics AG

Hochbergerstrasse 60C
Basel CH-4057
CH

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)

Gezonde vrijwilligers kunnen in de studie worden opgenomen als ze aan alle onderstaande inclusiecriteria voldoen:

1. Mannen * 18 jaar oud
2. Fitzpatrick huidtype I, II, III of IV
3. Geen klinisch significante huidziekte in de behandelingszone (s) en geen hypertrofische littekens
4. Bereid en in staat om actuele behandeling in het behandelingsgebied niet toe te passen (2 weken)
5. De proefpersonen moeten het onderzoekskarakter van deze studie begrijpen en een onafhankelijk door de ethiekcommissie goedgekeurd schriftelijk informed consent-formulier ondertekenen voorafgaand aan een studie-gerelateerde

procedure.

6. Bereid om te voldoen aan alle onderzoeksvereisten.

7. Vruchtbare proefpersonen moeten ermee akkoord gaan om dubbele anticonceptie te gebruiken bij screening tot 90 dagen na stopzetting van de onderzoeksbehandeling en geen spermadonatie te doen.

Patiënten kunnen in het onderzoek worden opgenomen als ze voldoen aan alle onderstaande inclusiecriteria:

1. Mannen of vrouwen * 18 jaar oud

2. Bevestigde diagnose van CTCL (MF): MF-fase 1A of 1B (maximum T2N0M0B1) volgens gewijzigde ISCL / EORTC-herzieningen (Olsen-2011):

een. Bevestigde histopathologische diagnose van huidbiopsie die representatief is voor de huidige ziekte door patholoog met expertise in cutaan lymfoom. De datum van biopsie moet binnen de laatste 5 jaar liggen. Als de diagnose niet wordt bevestigd door lichtmicroscopisch onderzoek, moeten ISCL-diagnostische criteria worden gebruikt.

3. Ten minste 1, 2 of maximaal 3 doelwitlaesies met een (gecombineerde) totale grootte van ten minste 150 cm²

4. Bereid en in staat om elke eerdere lokale behandeling (minimaal 2 weken) en elke systemische behandeling (ten minste 4 weken) voorafgaand aan de eerste toediening van lokale bimiralisib te verwijderen.

5. Anders gezond, d.w.z. afwezigheid van een klinisch significante of onstabiele ziekte, met een aanvaardbare orgaanfunctie met laboratoriumwaarden binnen normaal bereik of zoals hieronder gespecificeerd:

een. eGFR (mCockcroft-Gault) > 30 ml / min.

b. AST en ALT ≤ 2,5 x ULN

c. Totaal bilirubine ≤ 1,5x ULN (behalve patiënten met het Gilbert-syndroom, die mogelijk totaal bilirubine ≤ 3x ULN hebben)

d. Bloedplaatjestelling > = 100'000 / mm³

e. WBC-telling > = 1500 / mm³

f. ANC-telling > = 1500 / mm³

g. Bloedglucose vasten ≤ 125 mg / dL

6. De patiënt moet het onderzoeks karakter van deze studie begrijpen en een onafhankelijke ethische commissie / goedgekeurd schriftelijke geïnformeerde toestemmingsformulier voorafgaand aan een studie-gerelateerde procedure ondertekenen.

7. Bereid om te voldoen aan alle onderzoeksvereisten.

8. Vruchtbare patiënten moeten afspreken om dubbele anticonceptie te gebruiken na screening tot 90 dagen na stopzetting van de onderzoeksbehandeling.

9. Vrouwen die een menstruatiecyclus hadden binnen 2 jaar voor de keuring, moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij de keuring en een negatieve urinezwangerschapstest bij hun eerste dosering.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

Gezonde vrijwilligers worden uitgesloten van het onderzoek als ze voldoen aan een van de onderstaande uitsluitingscriteria:

1. Bekende overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen van bimiralisib gel.
 2. Bewijs van een klinisch significante actieve of onstabiele chronische ziekte of aandoening die de werking van het onderzoek zou kunnen verstoren of waarvoor de behandeling zou kunnen interfereren, of die een onaanvaardbaar risico voor het subject zou vormen naar de mening van de arts. onderzoeker (na een gedetailleerde medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk, polsfrequentie, lichaamstemperatuur) en 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG) bij screening of pre-dosis). Kleine afwijkingen van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd als de Onderzoeker van oordeel is dat deze niet klinisch relevant is.
 3. Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (inclusief lever- en nierpanelen, volledig bloedbeeld, chemiepanel en urineonderzoek) bij screening of vóór de dosering. In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die worden uitgevoerd tijdens screening worden herhaald vóór randomisatie om de geschiktheid te bevestigen of worden beoordeeld als klinisch irrelevant voor gezonde proefpersonen;
 4. Positief hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg), hepatitis-C-antilichaam (HCV Ab) of humaan immunodeficiëntievirus-antilichaam (HIV Ab) bij screening of een andere bekende infectie die antibiotische therapie vereist in de laatste drie maanden voorafgaand aan het onderzoek.
 5. Deelname aan een onderzoek naar onderzoek naar geneesmiddelen of hulpmiddelen binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer in het afgelopen jaar;
 6. Donatie van bloed of bloedverlies van > 500 ml binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of donatie van plasma binnen 14 dagen
 7. Elke voorwaarde die naar de mening van de onderzoeker de studie of het welzijn van het onderwerp zou compliceren of compromitteren
- Patiënten worden uitgesloten van het onderzoek als ze voldoen aan een van de onderstaande uitsluitingscriteria:
1. Bekende overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen van bimiralisib gel.
 2. Patiënten die een systemische behandeling ondergaan (of zullen vereisen) om hun ziekte (MF) tijdens het onderzoek te behandelen.
 3. Gelijktijdige ernstige en / of ongecontroleerde medische aandoeningen die, naar mening van de onderzoeker, een contra-indicatie zouden vormen voor de deelname van de patiënt aan het klinische onderzoek of gelijktijdige huidgerichte of systemische therapie vereisen (bijv. Actieve of ongecontroleerde ernstige infectie, chronische actieve hepatitis, immuniteitsproblemen acute of chronische pancreatitis, ongecontroleerde hoge bloeddruk, interstitiële longziekte, etc.).
 4. Heeft andere actieve maligniteiten die systemische behandeling vereisen.

5. Heeft een bekende voorgeschiedenis van HIV-infectie of hepatitis (testen niet verplicht).
6. Zwangere of zogende (zogende) vrouwen.
7. Heeft een bekende geschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik in het afgelopen jaar.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	16-07-2019
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PQR309
Generieke naam:	N.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-06-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-001383-30-NL
CCMO	NL69869.056.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 24-04-2020

Datum resultaten gemeld: 07-10-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

30-09-2020