

Fase I, internationaal, multicentrisch, open-label, niet-gerandomiseerd, niet-comparatief onderzoek met intraveneus toegediend S64315, een Mcl-1 inhibitor, bij patienten met Acute Myeloide Leukaemia (AML) of Myelodysplastic Syndroom (MDS)

Gepubliceerd: 27-06-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Het primaire objectief is om het veiligheidsprofiel en de verdraagzaamheid van S64315 te bepalen bij patiënten met AML en MDS en om de aangewezen fase 2 dosis te bepalen. Als secundaire objectieven zal men het PK profiel bepalen van S64315 en zijn...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48784

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CL1-64315-001

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

bloedkanker leukemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Servier R&D Benelux

Overige ondersteuning: Funding by the sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML, Fase I, Mcl-1 inhibitor, MDS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepaling van het veiligheidsprofiel en verdraagzaamheid van S64315 bij patiënten met AML en MDS en bepalen van de RP2D, incidentie en ernst van SAEs en Aes, lab resultaten, vitale parameters, ECG parameters, LVEF bepaling, dosis interrupties en reducties.

Secundaire uitkomstmaten

Het farmacokinetisch profiel van S64315 zal worden bepaald en de preliminaire neoplastische activiteit wordt bepaald.

Het pharmacodynamische profiel van S64315 zal worden bepaald (biologische activiteit van S64315: kinetiek van de blasten), relatie tussen expressie van Bcl-2 familie bij blasten en antineoplastische activiteit van S64315 (Bcl-2 familie expressive); de relatie tussen de antineoplastische activiteit van S64315 en genomische aberraties in de Bcl-2 gen familie en andere kanker gerelateerde genen. (somatische veranderingen en expressive van Bcl-2 familie genen en een panel van kanker gerelateerde genen). Identificatie van genetische abnormaliteiten mogelijks geïnduceerd door S64315 (karyotype analyse).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een ontregeling van apoptose is één van de sleuteleigenschappen van een kankercel. De regeling van deze apoptose is gecontroleerd door complexe interacties van eiwitten uit de Bcl-2 familie. Deze familie van eiwitten omvat zowel pro-als antiapoptotische eiwitten, waaronder Mcl-1. Overexpressie van Mcl-1 wordt door de kankercellen gebruikt al een manier om te ontsnappen aan celdood. Het werd aangetoond dat dit mechanisme ook belangrijk is in de ontwikkeling en voortzetting van AML. Aldus verwacht men dat moleculen die Mcl-1 als doelwit hebben, zoals S64315 (ook MIK 665 genaamd), actief zullen zijn in monotherapie of in combinatie met gevestigde therapie.

Doel van het onderzoek

Het primaire objectief is om het veiligheidsprofiel en de verdraagzaamheid van S64315 te bepalen bij patiënten met AML en MDS en om de aangewezen fase 2 dosis te bepalen. Als secundaire objectieven zal men het PK profiel bepalen van S64315 en zijn eventuele metabolieten in plasma en in urine. Preliminair anti-kanker activiteit zal ook worden opgevolgd. Exploratoire objectieven werden bepaald: analyse van het farmacodynamische profiel van S64315 (de biologische activiteit, relatie tussen antikanker activiteit en genomische afwijkingen in de Bcl-2 gen familie en andere kanker gerelateerde genen, identificatie van genetische afwijkingen die mogelijk door S64315 worden geïnduceerd), analyse van de pharmacogenomica, exploratie van en mogelijke PK/PD relatie voor veiligheid en efficaciteit, analyse van de target engagement door S64315 door meting van het Mcl-1/Bak complex.

Onderzoeksopzet

Deze studie is een open-label, multicentrisch, internationale, niet gerandomiseerde, niet vergelijkende fase I studie van S64315 die wordt uitgevoerd bij patiënten met AML of MDS. De studie omvat twee armen nl 2 verschillende toedieningsschema's. In arm A wordt de medicatie wekelijks toegediend, in arm B tweemaal per week. Na de dosis escalatie, waarin de MTD en MDE worden bepaald, zal het dosis expansie gedeelte starten het protocol omschrijft verder nog lichtere schema's gebaseerd op arm A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na een 14-daagse screeningsperiode worden de gekeurde patiënten geïncludeerd in de studie. Zodra ze in de studie geïncludeerd zijn start een eerste behandelcyclus. Beenmergpuncties worden tijdens de screening genomen, voor de start van de tweede en derde cyclus en nadien indien klinisch aangewezen (bij minstens partiële response) of in het

geval van het vermoeden van progressie. De hematologie zal worden gecontroleerd bij aanvang van een nieuwe cyclus. Patiënten kunnen behandeld blijven tot progressie van de ziekte. Indien de behandeling langer dan 28 dagen wordt onderbroken, of meer dan 35 dagen voor patiënten met een verminderde LVEF, zal de studie ook worden beëindigd. Er zijn meerdere behandelingschema's binnen dit onderzoek: Een withdrawal bezoek wordt gepland tot 21 dagen na de laatste toediening van S64315. 3 maanden en 6 maanden na de laatste medicatie toediening, volgt een opvolgbezoek waarin nieuw gestarte medicatie, de datum van eventuele progressie van de ziekte en overleving van de patient zal worden opgevolgd. Efficaciteit wordt tijdens de studie gevolgd door controle van de bloedformule, beenmerg aspiraats en beenmergbiopsie. Veiligheid wordt opgevolgd door controle van de vitale parameters, bloedformule, biochemie, troponine, bloedstolling, schildklierfunctie, lever markers, urinaire biochemie testen, zwangerschapstesten, ECGs, X-ray van de borstkas, echocardiografie of MUGA scan. Patiënten worden nabij gemonitord ter preventie van TLS, bijwerkingen en concomitante medicatie worden gevolgd. Pharmacodynamiek van het product wordt gevolgd via beenmergbiopten, bloedanalyse, beenmergaspiraten, speekselstalen en karyotypering. Optioneel kan een pharmacogenomische bepaling worden uitgevoerd.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksmiddel is een inhibitor van Mcl-1. Mcl-1 komt in verhoogde mate tot expressie in verscheidene humane kankercellijnen, en het werd aangetoond dat het eiwit zeer belangrijk is in de ontwikkeling en voortzetting van AML, zodat het een aantrekkelijk therapeutisch doelwit is in deze ziekte.

De studie is internationaal gestart op 15/03/2017 met inclusie van een eerste patient. Tot op 4/1/19 werden 54 patiënten behandeld met S64315, in doseringen tot 400 mg. Arm A in deze studie refereert naar de arm die momenteel in dosis escalatie is. Nederland zal in deze arm enkel deelnemen in het dosis expansie gedeelte.

Voor arm B zullen er meer site visits zijn voor de patiënt, gezien de twee toedieningen per week. De gespreide toediening in deze arm zal aan de andere kant de burden voor de patiënt mogelijks verlagen.

De studie is open voor patiënten hervallen in hun ziekte of met een refractaire ziekte en voor wie geen andere alternatieve therapie beschikbaar is.

Intensieve bloedname en opvolging van het beenmerg is eigen aan de standaard opvolging van de aandoening.

Contactpersonen

Publiek

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
Brussel 1070
NL

Wetenschappelijk

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
Brussel 1070
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)

1. Mannen of vrouwen * 18 jaar.
2. Patienten met cytologisch bevestigde en gedocumenteerde de novo, secundaire, of therapie-gerelateerde AML, met uitzondering van promyelocytair leukemia, - met relapsed of refractaire ziekte zonder alternatieve therapie of -secondair aan MDS behandeld minstens met een hypomethylerend product en zonder alternatieve therapie, of
-* 65 jaar niet eerder behandeld voor AML en geen kandidaat voor intensieve chemotherapie en geen kandidaat voor andere gevestigde alternatieve behandeling.
3. ECOG performantie status 0 tot 2
4. Circulerende witte bloedcellen < 10.109/L
5. adequate nierfunctie
6. LDH < 2 x ULN
7. adequate leverfunctie
8. Serum CK/CPK *2.5 ULN
9. Vrouwelijke deelnemers die mogelijks zwanger kunnen worden of mannelijke

deelnemers met partners die mogelijk zwanger kunnen worden moeten een effectieve contraceptiemethode gebruiken, alsook hun partners, startende vanaf minimaal 1 maand voor de eerste toediening van S64315 tot minstens 30 dagen na de laatste toediening van S64315.

10. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een negatieve serum zwangerschapstest hebben afgelegd binnen de 7 dagen voor de eerste toediening van S64315.

11. Schriftelijke toestemmingsverklaring voor elke studieprocedure.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

12. medewerking tijdens de studie is onwaarschijnlijk

13. deelnemer was eerder betrokken in de studie en heeft minstens 1 S64315 infuus gekregen.

14. Zwangerschap, borstvoeding of mogelijkheid om zwanger te worden tijdens de studie.

15. Deelnemer in een andere interventionele studie met inname van onderzoeksmedicatie gedurende de laatste 2 weken of minstens 5 halflevens (de langstdurende telt) voor de eerste toediening van S64315 (deelname in niet interventionele registers of epidemiologische studies is toegestaan).

16. aanwezigheid van * CTCAE graad 2 toxiciteit, (met uitzondering van alopecia, elke gradering) door vooraftaande kankerbehandelingen, volgens NCI-CTCAE, versie 4.03

17. Gekende dragers van HIV antilichamen

18. Gekende voorgeschiedenis van significante leverziekten

19. Ongecontroleerde hepatitis B of C infectie

20. Gekende actieve of chronische pancreatitis

21. Voorgeschiedenis van myocard infarct, angina pectoris, CABG gedurende de 6 maanden vooraf aan het starten van de behandeling

22. Klinisch significante hartritmestoornissen, volledige linker bundeltak blockade, hooggradige AV block.

23. Troponin (I/T) > ULN,

24. LVEF < 50%, vastgesteld dmv echocardiogram of MUGA scan

25. QTc verlenging, gedefinieerd als een Qtc interval (Federica correctie) > 450 ms voor mannen en > 470 ms voor vrouwen,

26. Klinisch actieve ernstige huidziekten

27. elke klinisch significante medische conditie of lab afwijking die volgens oordeel van de onderzoeker mogelijk de veiligheid van de patient in gevaar brengt of kan interfereren met het verloop van de studie.

28. actieve ziekte van het centraal zenuwstelsel

29. Diarrhee CTCAE graad 2 of hoger of aanwezigheid van een medische conditie geassocieerd met chronische diarrhea (prikkelbare darm syndroom, inflammatoire darmziekten)

30. patienten met coagulopathie waardoor het risico of complicaties door

bloeding wordt verhoogd, volgens het oordeel van de onderzoeker.

31. allogene stam cel transplantatie gedurende de 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosering met S64315 en voor patiënten die nog behandeld zijn met immunosuppressieve behandelingen.

32. majeure ingreep (die een risico voor het leven van de patient inhoudt) gedurende de 2 weken voorafgaand aan de eerste dosering met S81694, of patiënten die nog niet hersteld zijn van neveneffecten van een ingreep.

33. Elke voorafgaande anti-neoplastische behandeling voor de bestudeerde aandoening moet minstens 5 halfwaardetijden van dit product

34. een maligne ziekte, naast diegene die in de studie wordt behandeld.

Volgende uitzonderingen gelden: maligniteiten die curatief werden behandeld en niet zijn heropgetreden de 2 jaar voorafgaand aan het onderzoek, volledig verwijderd basal cel en squameuze cel huid cankers; elke maligniteit die als indolent wordt beschouwd en nooit therapie heeft behoeft; elk volledig verwijderd in situ carcinoma, van elk type.

35. Elke radiotherapie gedurende 2 weken voorafgaand aan de eerste dosering van S64315 (behalve palliatieve radiotherapie op gelocaliseerde laesies)

36. eerdere behandeling met een Mcl-1 inhibitor

37. Patiënten behandeld met medicatie vermeld in Sectie 6.3.1. van het protocol, en die niet kan worden gestopt minstens 1 week voorafgaand aan de start van de studiemedicatie en gedurende de behandelperiode van de studie.

38. Patiënten met een gekende overgevoeligheid voor S64315 inclusief voor eieren, soyabonen of andere excipientia van het liposomale vehicle.

39. Patiënten behandeld met sterke inhibitoren van CYP31 zoals posaconazole, indien deze niet kunnen worden gestopt minstens 6 dagen voor de start van de studiemedicatie en gedurende de eerste 2 dagen van de behandelperiode.

40. aanwezige CTCAE Graad 2 of hoger diarree of medische aandoening geassocieerd met chronische diarree (zoals gevoelige darm syndroom, inflammatoir darmlijden)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland

Status: Zal niet starten
Aantal proefpersonen: 8
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: S64315
Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-06-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-10-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-12-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-12-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	19-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2019
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
Ander register	02979366
EudraCT	EUCTR2016-003768-38-NL
CCMO	NL65227.056.18

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 25-02-2021

Samenvatting resultaten

Trial never started

Datum eerste publicatie onderzoek

12-11-2020