

Een fase 1, open-label, multicentrisch, niet gerandomiseerd onderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en voorlopige antitumoractiviteit van AZD4573, een krachtige en selectieve CDK9-remmer, te beoordelen bij patiënten met recidieve of refractaire hematologische maligniteiten

Gepubliceerd: 12-07-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Primaire doelstelling: Beoordelen van de veiligheid en onderzoeken van de biologisch effectieve dosis (BED) en/of de maximaal verdraagbare dosis (MTD) van AZD4573 bij patiënten met recidive of refractaire hematologische maligniteiten
Secundaire...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Lymfomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50684

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AZD4573

Aandoening

- Lymfomen NEG

Synoniemen aandoening

Recidieve of refractaire hematologische maligniteiten - Een vorm van bloedkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca
Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedkanker, CDK9-remmer, FIH, Recidieve of refractaire hematologische maligniteiten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidsparameters:

Frequentie, ernst en relatie met het onderzoeksgeneesmiddel van alle uit de behandeling voortkomende bijwerkingen of abnormaliteiten van laboratoriumtesten; DLT*s; vitale functies; ecg*s; ernstige bijwerkingen (SAE*s); en bijwerkingen die leiden tot het staken van de onderzoeksbehandeling.

Farmacokinetische parameters:

De volgende PK- bemonsteringstijdstippen zijn van toepassing op de patiënten die zijn ingeschreven in cohort 2A/B en 3A/B. De schema*s hiervoor zijn terug te vinden in de protocolsynopsis.

De timing van deze monsters kan worden bijgesteld, afhankelijk van de lopende PK-analyse en interpretatie.

De PK-parameters die moeten worden bepaald omvatten de maximale concentratie (C_{max}), het gebied onder de kromme (area under the curve, AUC), halfwaardetijd, de klaring en volumeverdeling. Overige parameters kunnen zoals van toepassing worden berekend.

Overgebleven plasmamonsters kunnen worden geanalyseerd op mogelijke metabolieten van AZD4573. De gegevens van deze monsteranalyse kunnen worden samengevoegd en deze gegevens zijn verkennend. De resultaten van deze analyse zijn mogelijk niet beschikbaar aan het eind van het onderzoek en daarom mogen de resultaten van deze analyse, indien uitgevoerd, niet worden gerapporteerd in het definitieve klinische onderzoeksrapport (clinical study report, CSR).

Voor cohorten 1-3 met AZD4573 als monotherapie zullen volgens het onderstaande schema ecg's afgenomen worden voor centrale analyse:

Screening (alleen een enkel ecg)

Voor cohort 1-3 worden ecg's opgenomen voor centrale analyse volgens onderstaand schema:

- Screening (alleen een enkel ecg)
- Cycli A-D en cyclus 1, dag 1 (ecg's in drievoud):
- vóór de dosis (tot 2 uur vóór het infuus) en 1, 2, 4, 7 (7 alleen voor cohort 2), 8 (8 alleen voor cohort 3), 10 en 24 uur (d.w.z. dag 2) na de start van het infuus (ecg in drievoud wordt alleen opgenomen op een doseerdag waarop de patiënt een dosis ontvangt waar de patiënt niet eerder aan werd blootgesteld, anders alleen een enkelvoudig ecg).
- Cycli 2-8: op dag 1 van elke cyclus, binnen 30 minuten na het eind van het

infuus (alleen een enkelvoudig ecg).

Opvolgingsbezoek voor veiligheid (alleen een enkelvoudig ecg)

Farmacodynamische en biomarker parameters:

Volbloedmonsters voor onmiddellijke isolatie ter plekke van mononucleaire cellen uit perifere bloed (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) worden afgenomen bij alle patiënten bij de screening en dag 1 van elke nieuwe dosis (d.w.z. eender welke dosis waaraan de patiënt nog niet eerder aan blootgesteld was).

De timing van deze monsters kan worden bijgesteld afhankelijk van de lopende PK- en farmacodynamische analyse en interpretatie.

Voor elke nieuwe dosis worden monsters afgenomen op de volgende tijdpunten: vóór de dosis (tot 2 uur vóór de start van het infuus, 2, 4, 7 (7 alleen voor cohort 2), 8 (8 alleen voor cohort 3) en 24 uur na de start van het infuus.

Extra verkennende biomarker parameters:

Archief tumorweefsel (blok of glaasjes) is nodig, indien beschikbaar van alle ingeschreven patiënten. Extra beenmergaspiraats van monsters die tijdens de screening zijn afgenomen en/of op elk tijdstip van het onderzoek (d.w.z. ziektebeoordeling/bevestiging van totale respons), gebruikt voor verkennende biomarker-testen.

Een optionele afname van beenmergaspiraats of een tumorbiopsie is benodigd bij ziektevoortgang.

Bij alle patiënten in arm B (bijv. patiënten met AML, ALL, CLL, die waarschijnlijk een aanzienlijke hoeveelheid tumorcellen in hun perifere bloed hebben) wordt een extra volbloedmonster voor verkennende biomarkers, afgenomen bij de:

- screening
- vóór de dosis voor cyclus A (tot 2 uur vóór het infuus)
- alleen cohort 3B: vóór de dosis op cyclus B, dag 1 en cyclus C, dag 1 (tot 2 uur vóór het infuus)
- alleen cohort 3B: vóór de dosis, cyclus 1, dag 1 (tot 2 uur vóór het infuus)
- ziekteprogressie

Deze weefsels (d.w.z. bloed, gearriveerd tumorweefsel, beenmergaspiraten en tumorbiopsieën) worden gebruikt om potentiële biomarkers voor respons en/of resistentie te beoordelen (en farmacodynamische reacties indien van toepassing) voor AZD4573.

Er zullen bij alle patiënten op de onderstaande tijdpunten aanvullende plasmamonsters worden afgenomen om verkennende biomarkers te beoordelen :

- Screening
- Bij elke dosis tijdens opvoer cycli A-D:

- * Vóór de dosis (binnen 2 uur vóór de start van dosering)
- * 4 uur na start van infusie ($\pm$ 30 minuten)
- * 10 uur na start van infusie ($\pm$ 1 uur)
- * 24 uur (d.w.z. dag 2) na start van infusie ($\pm$ 1 uur)
- Er worden 96 uur (-2/+12 uur) na de start van dosering en vóór de dosis van de volgende infusie (binnen 4 uur) ook monsters afgenomen als de patiënt toenames heeft van LFT*s/bilirubine (gedefinieerd als verhoogde transaminases van klasse 3 of hoger of voldoen aan mogelijke criteria van de wet van Hy) en er wordt een chemiebeeldtest uitgevoerd.

Voor alle verhoogde LFT*s/bilirubine die worden waargenomen bij daaropvolgende dosering van AZD4573 dienen biomarkermonsters voor leverveiligheid te worden genomen op de bovenstaande tijdpunten (uitzondering: screeningmonster niet vereist).

Effectiviteitsparameters:

- Algemene mate van respons (Overall response rate, ORR)
- Duur van de respons (Duration of response, DOR)
- Progressievrije overleving (Progression-free survival, PFS)
- Algemene overleving (Overall survival, OS)
- Minimaal resterende ziekte (Minimal residual disease, MRD) voor van toepassing zijnde histologie/ziekte-indicaties (b.v. CLL)

Secundaire uitkomstmaten

n.a.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cycline-afhankelijke kinases (CDK*s) vertegenwoordigen een familie van nauw verwante serine/threonine-kinases die binden aan hun cognate regulerende subunits, bekend als cyclines, om actieve heterodimere complexen te vormen. Diverse CDK/cycline-complexen spelen een cruciale rol bij de regulering van celcyclusprogressie (CDK1, 2, 4, 6), echter recentelijk worden ze ook in verband gebracht met transcriptie en mRNA-verwerking (Lim et al. 2013).

De regulering van transcriptie is een complex proces dat gedeeltelijk wordt geregeld door de activiteit van CDK9 (Bywater et al. 2013). Na een succesvolle initiatie van de transcriptie pauzeert RNA-polymerase II (RNAP2) benedenstrooms van de startplaats van de transcriptie, welke als een controlepunt dient en een snelle, synchrone activering van genen en de integratie van meerdere regulerende signalen mogelijk maakt voordat een correcte verlenging kan starten (Gilchrist et al. 2010, Adelman et al. 2012). Om RNAP2 uit zijn pauze te halen en vervolgens verlenging toe te laten, zijn meerdere CDK9-gemedieerde fosforyleringen nodig. Allereerst leidt de fosforylering van het verlengingsrepressieve complex DRB gevoeligheid inducerende factor-negatieve verlengingsfactor (DRB Sensitivity Inducing Factor-Negative Elongation Factor, DSIF-NELF) tot de dissociatie van NELF van RNAP2, terwijl DSIF naar een positieve verlengingsfactor wordt omgezet. CDK9 fosforyleert ook het carboxylterminal-domein (CTD) van RNAP2, welk bestaat uit 52 heptapeptide herhalingen (YSPTSPS), op de serine 2 (Ser2)-positie van de uiteindelijke stap voordat de verlenging kan plaatsvinden (Sanzo and Fisher 2013).

Als een integrale nodus van het transcriptieregulerende netwerk, vertegenwoordigt CDK9 een potentieel doelwit voor kankerbehandeling. De remming op korte termijn van CDK9 leidt tot kortstondige onderdrukking van transcriptie en het snel omlaag regelen van genen met kort levende mRNA*s en labiele eiwitten (Booher et al. 2014). Dit geeft daarom een therapeutische mogelijkheid om tumoren preferentieel te behandelen afhankelijk van gerichte belangrijke oncogenen die snel worden omgezet zonder dat ze een brede toxiciteit hebben met betrekking tot algemene transcriptierepressie. Twee van dergelijke genen zijn myeloïde celleukemie 1 (MCL1) en MYC (Yang et al. 1996, Stewart et al. 2010, Hann en Eisenman 1984). Mcl-1 is een anti-apoptotisch lid van de B-cel lymfoom-2 (Bcl-2) familie en zijn amplificatie en overexpressie zijn in verband gebracht met een verhoogde overleving van en chemotherapieresistentie in diverse kankers. c-Myc is een proto-oncogene transcriptiefactor die diverse transcriptieprogramma*s coördineert en tot overexpressie wordt gebracht door middel van amplificatie of genomische herschikking bij meerdere indicaties. Gezien de centrale rol die wordt gespeeld door Mcl-1 en c-Myc bij de groei van tumorcellen en de overleving en het onderhoud van tumoren, leidt de depletie

van deze oncoproteïnes in een specifieke tumorcontext tot snelle celdood en tumorregressie. CDK9 vertegenwoordigt dan ook een intrigerend doel om indirect en kortstondig het niveau van deze oncoproteïnes via transcriptieregulatie te verlagen en om aan oncogenen verslaafde tumoren richting celdood te voeren, terwijl normale cellen en weefsels die niet afhankelijk zijn van deze en andere pro-tumor overlevingsproteïnes met een korte halfwaardetijd worden gespaard.

Er zijn diverse multi-CDK remmers onderzocht in klinische onderzoeken, waaronder Dinaciclib dat in staat is om de niveaus van Mcl-1 in patiënten met recidive/refractaire chronische lymfocytische leukemie (rrCLL) te verlagen en klinische reacties te induceren die zijn toe te wijzen aan CDK9-remming (Flynn et al. 2015). Een krachtigere en selectievere CDK9-remmer die de geschikte farmacokinetiek heeft voor een instelbare doelgerichtheid en een optimale dosis/schema, leidend tot een verbeterde effectiviteit als een enkelvoudig middel of als combinatie en/of therapeutische index, is echter gerechtvaardigd.

AZD4573 (voorheen bekend als AZ13810325) is een krachtige remmer van CDK9 met een nanomolaire potentie tegen het enzym ($IC_{50} < 4$ nM) en een selectiviteit boven andere leden uit de CDK-familie ($> 5,8$ -voudig). AZD4573 verlaagt pSer2RNAP2-niveaus gekoppeld aan de verlaging van Mcl-1 en c-Myc en een snelle en voorkeursinductie van apoptose in een breed bereik aan menselijke kankercellijnen van hematologische maligniteiten. AZD4573 vertoont een significante antitumor-activiteit in vivo verbonden met een kortstondige CDK9-remming over een reeks aan tumor xenotransplantaatmodellen als enkelvoudig middel wanneer het met tussenpozen wordt gedoseerd en het heeft ook een verbeterde diepte en duur van reactie vertoond in combinatie met een aantal zorgnormen of overige gerichte middelen in vivo.

Het doel van dit onderzoek is de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK), farmacodynamica (PD) en voorlopige antitumor-activiteit van AZD4573 te beoordelen bij patiënten met recidive of refractaire hematologische maligniteiten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Beoordelen van de veiligheid en onderzoeken van de biologisch effectieve dosis (BED) en/of de maximaal verdraagbare dosis (MTD) van AZD4573 bij patiënten met recidive of refractaire hematologische maligniteiten

Secundaire doelstellingen:

- Beoordelen van de farmacokinetiek in plasma van AZD4573
- Beoordelen van de voorlopige tumorrespons/ activiteit van AZD4573

Verkennde doelstellingen:

- Beoordelen van de farmacodynamiek (PDx) van AZD4573.
- Beoordelen van biomarkers die kunnen correleren met het werkingsmechanisme

van AZD4573, waaronder de respons op en/of resistentie tegen AZD4573.

Verkennde analyses kunnen retrospectief worden uitgevoerd na afronding van het klinisch onderzoek zelf. Indien deze voorafgaand aan de voltooiing beschikbaar zijn, zullen de resultaten van verkennde analyses worden gerapporteerd in het klinische onderzoeksrapport (CSR). Wanneer testen worden uitgevoerd nadat het onderzoek is voltooid, kunnen deze resultaten worden toegevoegd in een CSR-addendum.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een multicentrisch, open-label, niet gerandomiseerd fase 1-onderzoek met dosisverhoging dat voor het eerst bij mensen wordt uitgevoerd, inclusief het opvoeren van de dosis bij de patiënt.

Het onderzoek bestaat uit twee, parallelle dosisverhogingsarmen, namelijk:

- Patiënten met recidive of refractaire hematologische maligniteiten (alle aanmeldingen uitgezonderd AML/ALL/hoog-risico MDS/CMML/CLL en syndroom van Richter), hierin arm A genoemd.
- Patiënten met recidive of refractaire AML, ALL, hoog-risico MDS, CMML, CLL en syndroom van Richter, hierin arm B genoemd.

Patiënten in arm B hebben hoogstwaarschijnlijk significante niveaus van tumorcellen in hun perifeer bloed en kunnen een verhoogd risico op TLS hebben als gevolg van de ziektelast.

Het is waar mogelijk de bedoeling dat zowel arm A als arm B dezelfde stappen volgen voor het opvoeren en verhogen van de dosis, tenzij anders aangegeven door de beoordeling van lopende en nieuwe veiligheids- / werkzaamheidsgegevens. De opvoerperiode is gedefinieerd als cycli A-D, waarbij elke opvoerdosis een nieuwe cyclus is. De doeldosis is gedefinieerd als beginnend bij cyclus 1 na de aanlooperperiode. Zie tabellen in protocol synopsis voor meer informatie.

Een veiligheidsbeoordelingscommissie (Safety Review Committee, SRC) die de hoofdonderzoekers omvat, is aangesteld en heeft tot taak om de beschikbare veiligheidsgegevens (bijwerkingen en beschikbare PK-/PD-gegevens) te beoordelen voordat de SRC beslissingen neemt over het openen van de volgende cohorten of het wijzigen van het dosisschema. Raadpleeg de huidige versie van het SRC-handvest voor meer informatie. Alle beslissingen zullen schriftelijk worden vastgelegd in de vorm van vergadernotulen.

Ten tijde van protocolwijziging 7.0 zijn cohort 1A en 1B voltooid.

Vanaf de IB-gegevensafsluiting van 20 juli 2019 waren er nog geen patiënten ingeschreven in de DLT-periode van 4 weken. Als er meer gegevens nodig zijn voor veiligheid, verdraagbaarheid of werkzaamheid, dan kunnen cohortuitbreidingen worden geopend bij deze doses/schema's of alternatieve

doses/schema's worden verkend, maar de dosis zal onder de 18 mg blijven.

Alle beschikbare gegevens uit afgeronde en lopende cohorten worden gebruikt om een veilige en werkzame dosis en schema's te onderzoeken. Modellerings kan aan het einde van het onderzoek worden gebruikt ter ondersteuning van een aanbevolen fase II-dosis (RP2D).

De maximaal getolereerde dosis (MTD) was oorspronkelijk gedefinieerd als het hoogste dosisniveau waarbij < 33% van de patiënten een DLT ervaart gedurende de 8 weken durende DLT-beoordelingsperiode; voor cohorten met een 4 weken durende DLT-beoordelingsperiode (cohort 3) is de definitie < 25% om de kortere periode van DLT-beoordeling weer te geven. Een biologisch effectieve dosis (BED) kan worden bepaald naast of in plaats van een MTD.

Vanaf de laatste IB-gegevensafsluiting (20 juli 2019) zijn 30 patiënten gedoseerd met AZD4573 als monotherapie (cohort 1A [9], cohort 1B [5], cohort 2A [10], cohort 2B [6]).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Intraveneuze injectie met AZD4573 met monitoring achteraf, patiënten opgedeeld in verschillende armen. Dosis van IV-injectie op basis van cohort-systeem vastgesteld zoals vooropgesteld in het protocol.

Inschatting van belasting en risico

Dit is de eerste keer dat AZD4573 bij mensen wordt gebruikt. Het onderzoeksgeneesmiddel kan bijwerkingen hebben. Hieronder staat een overzicht van de bevindingen op basis van dierproeven, gebaseerd op vroege bevindingen bij mensen in dit onderzoek. De kans bestaat dat deze effecten zich ook bij mensen voordoen. De bijwerkingen kunnen variëren van licht tot zeer ernstig en kunnen van persoon tot persoon verschillen. De patiënt ervaart mogelijk geen van de vermelde effecten, of een aantal daarvan, of alle effecten. Er kunnen zich ook onverwachte bijwerkingen voordoen.

- **Tumorlyssyndroom (TLS)**

Dit is een complicatie die kan optreden tijdens behandeling voor kanker waarbij door de behandeling grote aantallen tumorcellen worden gedood (lysis). TLS kan leiden tot misselijkheid en braken, en, wat ernstiger is, tot acuut nierfalen, insulten, een onregelmatige hartslag en overlijden. De patiënt wordt nauwlettend in de gaten gehouden op tekenen van TLS en de patiënt krijgt een behandeling om ernstige complicaties te voorkomen. Mogelijk moet de patiënt, op basis van de beslissing van de behandelend arts, langer in het ziekenhuis blijven dan hierboven is aangegeven. Daarom moet de arts de patiënt nauwlettend controleren. Als de patiënt na de toediening TLS krijgt, moet de patiënt mogelijk langer dan twee dagen in het ziekenhuis blijven, afhankelijk van wat

de onderzoeksarts beslist.

- Diarree

De patient kan op het moment van en in de uren direct na de toediening van AZD4573 diarree krijgen. De onderzoeksarts zal de patient een behandeling geven om dit te voorkomen, en ervoor zorgen dat de patient goed gehydrateerd blijft met intraveneuze vloeistoffen.

- Afname van het aantal witte bloedcellen

Dit betekent dat de patient een verhoogd risico heeft op koortsaanvallen, doorgaans veroorzaakt door infecties (bacteriële infecties, schimmelinfecties, virale infecties).

- Afname van het aantal rode bloedcellen en bloedplaatjes

Een afname van het aantal bloedplaatjes in het bloed heeft tot gevolg dat de patient gemakkelijk blauwe plekken krijgt en veroorzaakt bloedend tandvlees of bloed in de ontlasting. De afname kan ook leiden tot een levensbedreigende bloeding ergens in het lichaam (hierop wordt de patient gecontroleerd). Een afname van het aantal rode bloedcellen kan duizeligheid veroorzaken of ervoor zorgen dat de patient zich vermoeid voelt.

- Effecten op leverenzymen (een enzym is een type eiwit) en/of bilirubine (bilirubine is een gele/oranje stof in het bloed die wordt aangemaakt door de normale afbraak van rode bloedcellen)

De behandeling met AZD4573 kan een stijging van de bloedspiegels van sommige leverenzymen en/of bilirubine veroorzaken. Dit veroorzaakt meestal geen klinische symptomen en niveaus van vóór de behandeling worden binnen 1 week opnieuw bereikt, en meestal binnen de 3 dagen. Het is niet gekend of deze stijgingen in leverenzymen en/of bilirubine schade aan de lever van de patiënt kunnen veroorzaken op lange termijn. De niveaus van leverenzymen en bilirubine worden nauwgezet gemonitord door de onderzoeksarts. Als er bij de patiënt stijgingen in het aantal leverenzymen en/of bilirubine worden waargenomen, zal de arts met de patiënt bespreken of deze al dan niet de behandeling met AZD4573 moet voortzetten op basis van zijn/haar persoonlijke omstandigheden.

- Effecten op de hoeveelheid enzymen in de alvleesklier

Tijdelijke veranderingen in testresultaten met betrekking tot de hoeveelheid alvleesklierenzymen (enzymen zijn eiwitten die chemische reacties versnellen) wijzen op een abnormale alvleesklierfunctie. Er zijn meestal geen symptomen. Mocht u symptomen (bijvoorbeeld pijn) hebben die horen bij een verhoogde hoeveelheid alvleesklierenzymen, dan moet u mogelijk een echo en/of computertomografiescan (CT-scan) ondergaan, omdat uw alvleesklier ontstoken kan zijn.

- Effecten op de bijnierfunctie

Veranderingen in de bijnierfunctie gaan in het begin meestal niet gepaard met symptomen. De bijnierfunctie zal geregeld worden getest.

- Effecten op het maag-darmkanaal

Misselijkheid en overgeven komen vaak voor als gevolg van toediening van AZD4573. Om misselijkheid en overgeven door toediening van AZD4573 te voorkomen, krijgt de patiënt een middel van de onderzoekarts. Het is belangrijk dat de patiënt veel drinkt. De patiënt kan last krijgen van ontstekingen in uw darmen en mogelijk gewichtsverlies.

- Mogelijk effect op het hart

Eén patiënt die AZD4573 heeft gekregen heeft mogelijk een lichte hartaanval gehad. Deze patiënt is volledig hersteld. Het is niet duidelijk of AZD4573 dit veroorzaakt heeft. Er zijn geen andere patiënten die een hartaanval hebben gekregen terwijl ze AZD4573 toegediend hebben gekregen. Bij sommige patiënten is een stijging van hartslag waargenomen. Ook hiervan is het niet duidelijk of AZD4573 de oorzaak is. Het hart wordt nauwgezet gemonitord tijdens de duur van het onderzoek middels ECGs en bloedtesten. De patiënt moet de onderzoekarts onmiddellijk op de hoogte stellen wanneer deze borstpijn of hartkloppingen ervaart.

- Andere geneesmiddelen:

AZD4573 kan in het lichaam een wisselwerking hebben met andere geneesmiddelen die de patient mogelijk gebruikt, daarom moeten deze worden vermeden (de onderzoeksarts kan de patient hierover verder advies geven).

De arts zal de gezondheid van de patient van nabij volgen en de patient indien mogelijk behandelen om de symptomen te minimaliseren. Zo nodig zal de dosis van AZD4573 het onderzoeksgeneesmiddel worden aangepast.

Het gebruik van AZD4573 dit onderzoeksgeneesmiddel kan risico*s met zich meebrengen die nog niet ontdekt zijn. Er is altijd risico verbonden aan het gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel. Breng de onderzoeksarts onmiddellijk op de hoogte als de patient bijwerkingen ervaart, letsel oploopt of als de symptomen toenemen, zodat de patient passende zorg kunt krijgen.

Bijkomende risico*s of ongemakken

Bloedafnames

Er bestaat een klein risico op bijwerkingen door het afnemen van bloed voor de onderzoeken die gedurende de deelname worden gedaan. Het afnemen van bloed uit een ader kan lokale pijn, blauwe plekken, flauwvallen en, in zeer zeldzame gevallen, infectie op de plaats van de bloedafname veroorzaken.

Reactie op de injectieplaats

Er bestaat een klein risico op bijwerkingen door het rechtstreeks in de ader inbrengen van het onderzoeksmiddel per infuus. Dit kan lokale pijn, blauwe plekken, bloedstolsels of infectie op de plaats van de injectie veroorzaken.

Elektrocardiogram (ECG)

Na een ECG-onderzoek worden de 12 zelfklevende elektroden van de huid verwijderd. De patient kan lichte irritatie, wat roodheid en jeuk ervaren op de

plaatsen op de huid waar de pads bevestigd waren. Het is ook mogelijk dat we de borstkas zullen moeten scheren voor deze procedure.

Beenmergbiopsie en -aspiratie

De beenmergbiopsie en -aspiratie worden in het ziekenhuis verricht door een hiertoe opgeleide arts. Mogelijk gebeurt dit onder plaatselijke verdoving, omdat beenmergaspiratie een korte, maar scherpe pijn kan veroorzaken. Tijdens de procedure is de patient klaarwakker, maar de plaats van aspiratie en biopsie wordt ongevoelig gemaakt om de pijn tegen te gaan. Als de patient angstig is om pijn te voelen, is het mogelijk dat de patient intraveneuze medicatie (een kalmerend middel) krijgt, zodat de patient tijdens het beenmergonderzoek helemaal of gedeeltelijk 'slaapt'.

Als de patient intraveneus een kalmerend middel toegediend hebt gekregen, heeft de patient minimaal 2 tot 4 uur nodig om te herstellen. Regel in dat geval dat iemand de patient naar huis rijdt.

Neem in de volgende gevallen contact op met de arts:

- de patient heeft een bloeding die door het verband heen lekt en niet kan worden gestopt door directe druk uit te oefenen;
- aanhoudende koorts;
- verergering van pijn of ongemak;
- zwelling o

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Building 411A Floor 4
Södertälje SE 151 85
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Building 411A Floor 4
Södertälje SE 151 85
SE

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. Indiening van ondertekende en gedateerde, schriftelijke geïnformeerde toestemming, voorafgaand aan elke onderzoeksspecifieke procedure, bemonstering en analyse.

2. Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar oud

3. Patiënten met histologisch bevestigde, recidive of refractaire hematologische maligniteiten, met ten minste één meetbare laesie $\geq 1,5$ cm, en waarbij naar de mening van de onderzoeker, een klinische studie de beste optie is voor de volgende behandeling op basis van voorgaande respons en/of verdraagbaarheid op normale zorg, b.v. maar niet beperkt tot:

Arm A:

- o B-cel non-Hodgkin-lymfoom

- o T-cel non-Hodgkin-lymfoom

- o Kleincel lymfocytair lymfoom

- o Multipel myeloom

Arm B:

- o CLL (chronische lymfocyttaire leukemie)

- o Syndroom van Richter

- o AML/secundair AML

- o ALL

- o Hoog-risico myelodysplastisch syndroom (MDS) (volgens het herziene internationale prognostische scoresysteem IPSS-R)

- o CMML (chronische myelomonocyttaire leukemie)

OPMERKING AML/ALL-patiënten hebben pathologisch bevestigde eerste of tweede recidive of primaire refractaire AML volgens de definitie van de

Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) of de Europese LeukemieNet

(ELN)-aanbevelingen. Een beenmergblastentelling van $> 5\%$ is toereikend in de geschikte situatie van een patiënt met een eerdere diagnose van AML/ALL.

OPMERKING: AML-patiënten met APL (acute promyelocyttaire leukemie FAB subtype

M3) worden uitgesloten. OPMERKING: Patiënten > 70 jaar oud met onbehandelde AML

die als ongeschikt worden beschouwd voor intensieve behandeling of die intensieve behandeling weigeren, kunnen tot het onderzoek worden toegelaten na consultatie van, en overeenstemming tussen de sponsor en de onderzoeker.

OPMERKING: Patiënten met DLBCL-subtypes zoals Richter-syndroom, getransformeerd folliculair lymfoom, primair mediastinaal lymfoom en hoogwaardige lymfomen [bijv. double-hit]) zijn ook geschikt voor opname in de cohort 2A

DLBCL-uitbreiding

4. Status ≤ 2 volgens de ECOG-prestatiestatus (Eastern Cooperative Oncology Group);

5. Moeten ten minste 2 eerdere behandelingslijnen hebben gekregen voor de behandeling van de huidige histologie en een klinische studie is de beste optie voor de volgende behandeling op basis van voorgaande respons en/of verdraagbaarheid op normale zorg. Zie de richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en de European Society for Medical Oncology (ESMO) voor toelichting over elke betreffende histologie.

OPMERKING: Voor bepaalde ziekte-indicaties, bijvoorbeeld het syndroom van Richter, is het mislukken van één therapie (b.v. R-CHOP) toereikend om een patiënt te overwegen voor inschrijving in een onderzoek met een onderzoeksmiddel. Bij ziekte-indicaties waarvoor geen normale zorg is of waarvoor de opties voor normale zorg zijn uitgeput na mislukken van de eerstelijns therapie, kunnen de betreffende patiënten worden besproken en overwogen door de sponsor en de onderzoeker op een individuele basis voor inschrijving in de studie en de beslissingen om dergelijke patiënten in te schrijven worden schriftelijk vastgelegd.

6. Vastgestelde actieve ziekte die behandeling nodig heeft volgens de respectievelijke NCCN/ESMO richtlijn die recidief of refractair is gedefinieerd als:

- o Terugkeer van de ziekte na respons op eerdere therapielijn(en)
- o of progressieve ziekte na voltooiing van het behandelingsregime voorafgaand aan het toetreden tot het onderzoek

7. Adequate hematologische functie (Opmerking: is niet van toepassing op acute leukemieën, CLL, syndroom van Richter of hoog-risico MDS), gedefinieerd als:

- o Absolute neutrofielentelling ≥ 1000 cellen/mm³ ($1,0 \times 10^9/l$)
- o Plaatjestelling ≥ 50.000 cellen/mm³ ($50 \times 10^9/l$) of ≥ 35.000 cellen/mm³ ($35 \times 10^9/l$) met inbegrip van beenmerg.

OPMERKING: Voor AML/ALL/MDS/CMML/CLL/syndroom van Richter, patiënten met plaatjestellingen $< 10 \times 10^9/l$ en/of neutropenie $< 0,1 \times 10^9/l$ kunnen worden ingeschreven.

OPMERKING: Voor AML/CMML patiënten moet de WBC $< 25.000/\mu l$ zijn. Behandeling met hydroxyureum (HU) voorafgaand aan het toetreden tot het onderzoek en tijdens de opvoer om dit niveau te bereiken is toegestaan bij patiënten, zolang er 8-24 uur zit tussen de start met AZD4573 en het gebruik van HU.

8. Adequate lever- en nierfunctie bij screening gedefinieerd als:

- o Serum aspartaataminotransferase (AST) en alanine-aminotransferase (ALT) ≤ 2.5 x bovengrens van normaal (ULN), behalve voor die patiënten met betrokkenheid/infiltratie van de lever als gevolg van de ziekte.

Opmerking: Als bij aanvang van het onderzoek bij enige patiënt de LFT*s

verhoogd zijn, moeten onderzoekscentra indien bekend de reden voor LFT-verhoging documenteren (d.w.z. bevestigde ziekteinfiltratie van de lever of documentatie van onbekende oorzaak van verhoging). Patiënten met verhoogde LFT*s bij aanvang van het onderzoek moeten voorafgaand aan enige beslissing met betrekking tot dosering van AZD4573 worden besproken met de sponsor.

- o Bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (behalve wanneer de bilirubineverhoging het gevolg is van het syndroom van Gilbert of van niet-hepatische oorsprong)

- o Serum creatinine $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$ $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (lokale referentie), INR $< 1,5$, OF creatinineklaring $\geq 50 \text{ ml/min}$ zoals gemeten of berekend door middel van de Cockcroft en Gault vergelijking $[(140 - \text{leeftijd}) \cdot \text{gewicht (kg)}] / (72 \cdot \text{creatinine mg/dl}) \cdot \text{vermenigvuldig met } 0,85 \text{ indien vrouwelijk}$

9. Urinezuurniveau $< 5 \text{ mg/dl}$ op het moment van de start van de behandeling. (van toepassing op alle AZD4573- infusies).

OPMERKING: TLS-profylaxe/behandeling met rasburicase of allopurinol en IV-vloeistof is toegestaan op elk moment tijdens de screening en behandeling. Rasburicase en allopurinol mogen niet tegelijk worden toegediend.

10. Lipase $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ en serum amylase $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ en geen historie van pancreatitis.

11. Hartfunctie: EF $> 40\%$ volgens echocardiogram of multiple gated acquisition scan (MUGA) op de basislijn (linker ventriculaire ejectiefractie [LVEF] $> 40\%$). Er moet een geschikte correctie worden gebruikt, wanneer een MUGA wordt uitgevoerd.

12. Vrouwen dienen adequate contraceptivamaatregelen te nemen, mogen geen borstvoeding geven en moeten een negatieve zwangerschapstest hebben voor de start van de dosering wanneer ze de mogelijkheid hebben om zwanger te worden of ze moeten bewijs hebben dat ze niet de mogelijkheid hebben om zwanger te worden door het voldoen aan één van de volgende criteria bij de screening:

- o Postmenopauzaal gedefinieerd als ouder dan 50 jaar en geen bloedingen meer gedurende ten minste 12 maanden na het staken van alle exogene hormoonbehandelingen

- o Bewijs van irreversibele operatieve sterilisatie door verwijdering van de baarmoeder, verwijdering van beide eierstokken of verwijdering van beide eileiders, maar niet het afbinden van de eileiders

13. Mannen moeten bereid zijn om barrière-anticonceptie te gebruiken (d.w.z. condoms) en zich onthouden van het doneren van sperma tijdens en na het uitvoeren van de studie. Indien dit nog niet eerder is gedaan, wordt de opslag van sperma voorafgaand aan de toediening van AZD4573 geadviseerd voor mannelijke patiënten met een kinderwens.

14. Bereid en in staat om deel te nemen aan alle benodigde evaluaties en procedures in dit onderzoeksprotocol, waaronder het ontvangen van de intraveneuze toediening van het onderzoeksgeneesmiddel en om indien nodig gedurende ten minste 24 uur te worden opgenomen tijdens de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, en bereid en in staat om de verplichte basislijn beenmergbiopsie/aspiraats te verstrekken.

Genetisch onderzoek (optioneel).

Voor inschrijving bij de optionele genetische component van het onderzoek

moeten de patiënten aan de volgende extra criteria voldoen:

- Levering van een ondertekend en gedagtekend informatie- en toestemmingsformulier voor genetisch onderzoek. Indien een patiënt weigert om deel te nemen aan de genetische component van het onderzoek, bestaat er geen sanctie of verlies aan voordelen voor de patiënt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met elk van het volgende:

- o Elke andere chemokuur, immunotherapie of antikankermiddelen, waaronder onderzoeksmiddelen, binnen 2 weken voor de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling
- o Elke hematopoietische groeifactor (b.v. filgrastim [granulocyt colony-stimulating factor; G-CSF], sargramostin [granulocyt-macrofaag colony-stimulating factor; GM-CSF]) binnen 7 dagen voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of gepegyleerd G-CSF (pegfilgrastim) of darbepoetine binnen 14 dagen voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel
- o Grote operaties (met uitzondering van de plaatsing van vaattoegang) binnen 4 weken voor de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling
- o Een antistollingsbehandeling met een volledige dosis voldoende voorafgaand aan de behandeling zodat INR < 1,5 is (DVT/PE profylactische dosis is toegestaan)

2. Patiënten met a-secreterend myeloom

3. Met uitzondering van alopecia, alle niet opgeloste toxiciteiten van eerdere kuren groter dan CTCAE klasse 1 op het moment van het starten van de onderzoeksbehandeling.

4. Aanwezigheid van, of historie van, centraal zenuwstelsel lymfoom, leptomeningeale ziekte of ruggenmerg compressie.

5. Historie van eerdere niet-hematologische maligniteit behalve voor het onderstaande:

- o Maligniteit behandeld met een curatief doel en zonder aanwijzingen van actieve ziekte aanwezig gedurende meer dan 2 jaar voorafgaand aan de screening met een lage kans tot terugkeer volgens de behandelende arts.
- o Adequaat behandeld lentigo maligne melanoom zonder huidig bewijs van ziekte of adequaat beheerste a-melanotische huidkanker.
- o Adequaat behandelde carcinoom in situ zonder huidig bewijs van ziekte.

6. Naar het oordeel van de onderzoeker, elk bewijs van ernstige of oncontroleerbare systemische ziekte (b.v. ernstig afgenomen leverfunctie, interstitiële longziekte [bilaterale, diffuse, parenchymale longziekte]), of momenteel instabiele of niet gecompenseerde ademhaling- of hartproblemen, of oncontroleerbare hypertensie, een historie van, of actieve bloeding diathese (b.v. hemofilie of ziekte van Von Willebrand) of oncontroleerbare actieve systemische schimmel-, bacteriële, virale of andere infectie (gedefinieerd als het vertonen van lopende tekenen/symptomen met betrekking tot de infectie en

zonder verbetering, ondanks geschikte antibiotica of andere kuur), of intraveneuze anti-infectiebehandeling binnen 2 weken voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

7. Bekende historie van infectie met humaan immunodeficiëntievirusinfectie (HIV).

8. Serologische aangetoonde actieve hepatitis B-infectie

9. Momenteel of in de voorgaande 6 maanden elk van de volgende procedures hebben ondergaan of elk van de volgende aandoeningen hebben ervaren:

- o coronaire bypassoperatie

- o angioplastiek

- o vasculaire stent - ter verduidelijking, een patiënt die op dit moment of in de voorafgaande 6 maanden een hartstent of arteriële stent heeft gehad, komt niet in aanmerking voor het onderzoek. Een patiënt die een veneuze stent heeft gehad om levensbedreigende aandoeningen te voorkomen, op dit moment of in de voorafgaande 6 maanden, komt echter in aanmerking voor het onderzoek.

- o myocardinfarct;

- o angina pectoris

- o hartdecompensatie met stuwing (congestie) (New York Heart Association klasse ≥ 2)

- o ventriculaire aritmieën die een continue behandeling nodig hebben

- o atriale fibrillatie, welke oncontroleerbaar is

- o hemorragische of trombotische beroerte, inclusief transient ischaemic attacks of elke andere bloeding van het centrale zenuwstelsel

10. Hyperurikemie >10 mg/dl.

OPMERKING: Indien hyperurikemie van enig type aanwezig is bij de screening, dient normale behandelingszorg te worden gegeven (inclusief IV vloeistof en rasburicase of allopurinol). Rasburicase en allopurinol mogen niet tegelijk worden toegediend.

11. Elk van de volgende hartcriteria:

- o Voor rust gecorrigeerd QT-interval (QTcF) ≥ 470 ms verkregen uit één enkel elektrocardiogram (ECG).

- o Alle klinisch belangrijke afwijkingen in ritme (behalve bij patiënten met een geplaatste pacemaker), geleiding of morfologie van ECG in rust (b.v. volledig linkerbundeltakblok, derdegraads hartblok).

- o Alle factoren die het risico op QTc-verlenging of het risico op aritmische gebeurtenissen zoals hartdecompensatie, congenitaal lang QT syndroom, familiegeschiedenis van lang QT syndroom of onverklaarde plotselinge dood onder de leeftijd van 40 jaar verhogen. Er dient met beleid gelijktijdige medicatie waarvan bekend is dat het QTc verlengt, te worden gebruikt en deze kan niet worden gebruikt bij de start met de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel en gedurende de DLT beoordelingsperiode.

12. Historie van ernstige allergische of anafylactische reacties op BH3 mimetica of historie van hypergevoeligheid voor actieve of inactieve hulpstoffen van AZD4573.

13. Gedocumenteerde bevestiging en behandeling van bijnierinsufficiëntie of pancreatitis.

14. Oordeel van de onderzoeker dat de patiënt niet deel zou moeten nemen aan

het onderzoek wanneer het onwaarschijnlijk is dat de patiënt zal voldoen aan de procedures, beperkingen en eisen van het onderzoek. 15 15. Chronisch gebruik van systemische corticosteroïden (prednison of equivalent) > 20 mg/dag tijdens het

onderzoek. Systemische corticosteroïden met elke dosis kunnen worden gebruikt tijdens de screeningsperiode voor controle van symptomen, maar moeten indien nodig wordt afgebouwd tot 20 mg/dag vóór het doseren met AZD4573. Doses van systemische corticosteroïden > 20 mg/dag kunnen tijdens het onderzoek worden gebruikt indien klinische geïndiceerd (bijv. voor de behandeling van een AE/SAE), maar nogmaals, de dosis moet na het verdwijnen van het voorval worden afgebouwd tot niet meer dan 20 mg/dag om chronisch gebruik te voorkomen. Bovendien wordt het volgende beschouwd als een criterium voor uitsluiting van het optionele genetische onderzoek:

- Eerder allogeen beenmergtransplantaat

Bovendien wordt het volgende beschouwd als uitsluitingscriterium voor het optionele genetisch onderzoek:
eerdere allogene beenmergtransplantatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 30-10-2017

Aantal proefpersonen: 13

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: AZD4573

Generieke naam: n.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2020
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	ID
EudraCT	EUCTR2017-000817-22-NL
CCMO	NL62394.018.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	30-09-2021
Datum resultaten gemeld:	23-02-2023

Datum eerste publicatie onderzoek
23-11-2022