

Een Fase 1-studie die de veiligheid, de farmacokinetische profielen en de werkzaamheid onderzoekt van Tinostamustine, een eerste uit zijn klasse alkylerend HDACi-fusiemolecule, bij gerecidiveerde/refractaire hematologische maligniteiten

Gepubliceerd: 28-02-2019 Laatst bijgewerkt: 21-12-2024

Primaire doelstellingen: 1. Beoordeling van de algemene responsgraad en de graad van klinisch nut bij bepaalde cohorten van patiënten met hematologische maligniteiten, afzonderlijk voor elk cohort.2. Beoordeling van de veiligheid van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52700

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EDO-S101-1001 studie

Aandoening

- Overige aandoening
- Hodgkin-lymfomen

Synoniemen aandoening

Recidief / refractair Hematologische Maligniteiten

Aandoening

relapsed or refractory lymphoid malignancy, relapsed/refractory multiple myeloma, relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma, relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma, relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma, subtypes mycosis fungoides and Sézary syndrome, relapsed/refractory T-cell Prolymphocytic leukemia. Note: Recruitment to the CTCL and T-PLL cohorts was halted on 01 March 2021.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Mundipharma Research Limited

Overige ondersteuning: Industry: Mundipharma Research Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: EDO-S101, Fase 1, Hematologische maligniteiten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dit stadium van de studie (Stadium 2) heeft tot doel het bepalen van de objectieve responsgraad (objective response rate, ORR) (te weten de volledige respons [CR] plus de partiële respons [PR]) en van het klinisch nut (CR plus PR plus Stabiele Ziekte), afzonderlijk voor elk cohort en het evalueren van de veiligheid van de gekozen doses tinostamustine in de subtypelymfoom- en myeloomcohorten.

Er zullen zes cohorten worden samengesteld:

Uitgebreid cohort 1: gerecidiveerd/refractair MM. Rekrutering voor dit cohort werd stopgezet op 10 December 2021.

Uitgebreid cohort 2/2A: gerecidiveerd/refractair Hodgkin-lymfoom

Uitgebreid cohort 3: gerecidiveerd/refractair perifeer T-cel-lymfoom

(PTCL). Rekrutering voor dit cohort werd stopgezet op 1 maart 2021.

Uitgebreid cohort 4: gerecidiveerd/refractair cutaan T-cel-lymfoom (CTCL),

subtypes mycosis fungoides (MF) en Sézary-syndroom (SS)

Uitgebreid cohort 5: gerecidiveerde/refractaire T-cel-prolymfocytenleukemie

(T-PLL). Rekrutering voor dit cohort werd stopgezet op 1 maart 2021.

VEILIGHEIDSBEOORDELING

De patiënten zullen continu worden gecontroleerd op veiligheid, toxiciteit en werkzaamheid. Alle relevante patiëntengegevens worden beoordeeld, waaronder de klinische toestand van de patiënt, laboratoriumwaarden, radiografische scans en bijwerkingen (adverse events, AE*s). Het DSMC zal ook veiligheidsbeoordelingen voorzien in het verloop van Stadium 2 van de studie. Een eerste bijeenkomst is gepland nadat 20 patiënten hun behandeling hebben voltooid (maximaal 6 cycli).

De veiligheidsarts of aangewezen arts, zal het comité informeren over belangrijke nieuwe veiligheidsinformatie en de beoordeling faciliteren. De Medical Monitor zal het comité informeren over behandelingsresponsen of percentages ziekteprogressie. De functies en verantwoordelijkheden van het DSMC worden uiteengezet in het DSMC-charter.

REGELS VOOR STOPZETTING

Regels voor stopzetting zijn van toepassing voor patiënten die QTc-verlengingen >500 msec ondervinden die niet van voorbijgaande aard zijn of die optreden in meer dan 1 cyclus.

Als de QTcF-waarde op de uitdraai van het elektrocardiogram (ecg) -apparaat >500 msec is of een toename van > 60 msec ten opzichte van de waarde op het referentietijdstip vertoont, moeten er 2 aanvullende ecg*s worden uitgevoerd met ongeveer 1 minuut ertussen. Als de gemiddelde QTcF van de 3 ecg*s >500 msec is of een toename van > 60 msec ten opzichte van waarde op het referentietijdstip vertoont, moet het infuus met tinostamustine worden stopgezet. De patiënt moet op de afdeling blijven totdat de QTcF is gedaald tot ≤500 msec of ≤60 msec ten opzichte van de waarde op het referentietijdstip is. Daarnaast moet de patiënt continu worden geobserveerd voor syncope of andere klinisch relevante hartvoorvallen.

Er zal een grondige evaluatie van ecg*s en QTc-verlengingen worden uitgevoerd, met inbegrip van een versnelde centrale beoordeling door een onafhankelijke beoordelaar. De beslissing zal dan worden genomen door de Onderzoeker in overleg met de Medical Monitor, of de behandeling met tinostamustine moet worden voortgezet, uitgesteld of stopgezet.

Secundaire uitkomstmaten

1. Evaluatie van de tijd tot de objectieve respons (OR) en de duur van de respons (DR).
2. Evaluatie van de veiligheid van de geselecteerde doses in een uitgebreide populatie van patiënten met MM en de geselecteerde lymfoomsotypes
3. Bepaling van de progressievrije overlevingstijd bij patiënten die de aanbevolen fase 2-dosis (recommended phase 2 dose, RP2D) kregen.
4. Bepaling van de algemene overlevingstijd bij patiënten die de RP2D kregen.
5. Verdere vaststelling van het farmacokinetische profiel van tinostamustine.

6. Uitvoering van een analyse van de voor de concentratie gecorrigeerde QT (QTc).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het vermogen om kleine moleculen met verschillende soorten farmacologische activiteit te fuseren heeft opmerkelijke kansen gecreëerd in het ontdekken en ontwikkelen van geneesmiddelen. Bendamustine zelf is een fusiemolecule van *nitrogen mustard mechlroethamine* en een purine-analoog op basis van Fludarabine dat een unieke activiteit vertoont waar kankercellen resistent geworden zijn voor conventionele alkyleringsmiddelen. In feite hebben gerandomiseerde klinische onderzoeken vastgesteld dat de combinatie van rituximab en bendamustine minder toxiciteit vertoont en een grotere werkzaamheid dan bij een conventioneel vijf geneesmiddel R-CHOP gebaseerd regime. Dit concept opent het vooruitzicht dat andere rationele fusiemoleculen activiteit kunnen vertonen die zelfs groter is dan die van de ouder molecule. EDO-S101 is een unieke nieuwe chemische entiteit die vorinostat, een HDAC-remmer fuseert met de bendamustine-backbone. Preklinische studies hebben ondubbelzinnig aangetoond dat EDO-S101 een activiteit vertoont die groter is dan die met traditionele bendamustine. Deze klinische proef zal hiermee de eerste ervaring in mensen zijn met dit nieuwe *eerst in zijn klasse* medicijn.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

1. Beoordeling van de algemene responsgraad en de graad van klinisch nut bij bepaalde cohorten van patiënten met hematologische maligniteiten, afzonderlijk voor elk cohort.
2. Beoordeling van de veiligheid van de geselecteerde dosisregimes bij een uitgebreide populatie van patiënten met multipel myeloom (MM) en de geselecteerde lymfoom- en leukemiesubtypes waarvoor geen standaardbehandelingen beschikbaar zijn.

Secundaire doelstellingen:

1. Evaluatie van de tijd tot de objectieve respons (OR) en de duur van de respons (DR).
2. Evaluatie van de veiligheid van de geselecteerde doses in een uitgebreide populatie van patiënten met MM en de geselecteerde lymfoomsubtypes
3. Bepaling van de progressievrije overlevingstijd bij patiënten die de aanbevolen fase 2-dosis (recommended phase 2 dose, RP2D) kregen.
4. Bepaling van de algemene overlevingstijd bij patiënten die de RP2D kregen.

5. Verdere vaststelling van het farmacokinetische profiel van tinostamustine.
6. Uitvoering van een analyse van de voor de concentratie gecorrigeerde QT (QTc).

Onderzoeksopzet

De studie is ontworpen als een Fase 1-studie met twee stadia. Stadium 1 van de studie is ontworpen om de MTD en de optimale infuusduur te bepalen, en de RP2D (aanbevolen stadium 2 dosis) te identificeren. Stadium 2 van de studie is ontworpen om de veiligheid en de werkzaamheid te evalueren van welbepaalde doses bij uitgebreide cohorten met welbepaalde hematologische maligniteiten. Stadium 1 van de studie is voltooid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

100 mg/m² Tinostamustine op D1 van een 21 dagen - durende cyclus voor lymfoom/ T-PLL patiënten en 60mg/m² op D1 en D15 van een 28 dagen - durende cyclus voor MM patiënten.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers kunnen al dan niet voordeel ervaren van de studiemedicatie. Andere patiënten met recidiverende / ongevoelige hematologische maligniteiten kunnen een voordeel ervaren van de ontwikkeling van een mogelijke nieuwe behandeling. Informatie die tijdens het onderzoek wordt verzameld, kan de kennis van artsen over EDO-S101 vergroten. Als onderdeel van het onderzoek ontvangt de patiënt gratis EDO-S101 en enkele tests.

Nadelen van deelname aan het onderzoek kunnen zijn

- mogelijke bijwerkingen van EDO-S101;
 - mogelijke nadelige effecten / ongemakken van de evaluaties in het onderzoek.
- Zie sectie E9. "Welke risico's houdt deelname in voor menselijke proefpersonen" voor een gedetailleerd overzicht van de risico's verbonden aan de studiemedicatie en studieprocedures

Deelname aan de studie betekent ook:

- extra tijd;
- extra of langer in het ziekenhuis verblijven;
- aanvullende tests;
- instructies die de patiënt moet volgen

Contactpersonen

Publiek

Mundipharma Research Limited

Cambridge Science Park , Milton Road -
Cambridge CB4 0AB
GB

Wetenschappelijk

Mundipharma Research Limited

Cambridge Science Park , Milton Road -
Cambridge CB4 0AB
GB

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. Patiënt dient bereid en in staat te zijn om de toestemming te ondertekenen.
2. Patiënten dienen ≥ 18 jaar oud te zijn op het tijdstip van ondertekening van de toestemming.
3. Levensverwachting >3 maanden.
4. Diagnose van een gerecidiveerde of refractaire lymphoïde maligniteit waarvoor er geen behandelingen zijn.
5. Performantiestatus van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2
6. Absoluut aantal neutrofielen (absolute neutrophil count, ANC) (polymorfonucleaire [PMN] cellen plus staven) $>1.000/\mu\text{L}$.
7. Bloedplaatjes $>100.000/\mu\text{L}$. Bloedplaatjestransfusies binnen de 14 dagen voor dag 1 van cyclus 1 is verboden.

8. Aspartaataminotransferase (AST)/alanine-aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.
9. Totaal bilirubine $< 2,0 \text{ mg/dL}$, tenzij verhoogd als gevolg van een vastgesteld syndroom van Gilbert.
10. Nierfunctie: geschatte creatinine klaring volgens de Cockcroft-Gault formule $\geq 45 \text{ mL/min}$.
11. Serumkaliumconcentratie en serummagnesiumconcentratie ten minste op de laagste grens van normaal (lowest limit of normal, LLN) voor elke toediening van het studiegeneesmiddel; indien de concentratie onder LLN ligt, is suppletie toegestaan.
12. Vrouwelijke studiedeelnemers die kinderen kunnen krijgen, en hun partners, en mannelijke studiedeelnemers die van plan zijn seksueel actief te zijn met een vrouw die kinderen kan krijgen, moeten bereid zijn om ten minste TWEE zeer effectieve vormen van anticonceptie te gebruiken. Voor vrouwelijke studiedeelnemers dient dit te starten vanaf het moment van opname in de studie en te worden voortgezet tijdens de periode van toediening van tinostamustine en gedurende ten minste zes maanden na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel om in aanmerking te komen voor deelname. Mannelijke studiedeelnemers die van plan zijn seksueel actief te zijn met een vrouw die kinderen kan krijgen, moeten een condoom gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel. Vrouwelijke studiedeelnemers dienen bereid te zijn om een zwangerschapstest te laten uitvoeren bij de screening, op ≤ 1 dag voor dag 1 van elke toediening van het studiegeneesmiddel en bij stopzetting van de studiebehandeling. Mannen met een vasectomie worden als vruchtbaar beschouwd, en daarom moeten partners en patiënten met een vasectomie bereid zijn om een tweede effectieve anticonceptiemethode te gebruiken. Seksuele onthouding wordt alleen als zeer effectieve anticonceptiemethode beschouwd indien gedefinieerd als het zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap gedurende de hele risicoperiode van de studiebehandeling. De betrouwbaarheid van seksuele onthouding moet worden geëvalueerd in verband met de duur van de klinische studie en de voorkeurs- en gebruikelijke levensstijl van de patiënt.

Naast de bovenstaande algemene inclusie criteria, zijn er nog een aantal criteria die specifiek zijn voor elke cohort, zie details in het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met een aandoening van het centrale zenuwstelsel.
2. Patiënten die een hematologische maligniteit hadden die getransformeerd is.
3. Alle patiënten die recidiveerden binnen de 100 dagen na een stamcelinфуus volgend op een allogene of autologe beenmergtransplantatie.
4. Patiënten met een QTc-interval (formule van Fridericia) $> 450 \text{ msec}$.
5. Patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT/QTc-interval langer maken, raadpleeg de CredibleMeds-lijst van

geneesmiddelen met een bekend risico op *torsade de pointes* (TdP):

<https://crediblemeds.org/new-drug-list>.

6. Alle ernstige medische aandoeningen die interfereren met de naleving van studieprocedures.

7. Patiënten met een geschiedenis van een andere maligniteit die werd vastgesteld binnen de drie jaar na inschrijving in de studie, met uitzondering van basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid, of in situ baarmoederkanker die potentieel curatieve therapie onderging.

8. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

9. Hartinsufficiëntie, stadium III/IV volgens het systeem van de New York Heart Association (NYHA). De volgende arytmieën: atriumfibrilleren/flutter dat/die slecht onder controle is, gedocumenteerde aanhoudende ventriculaire tachycardie (gedefinieerd als >30 seconden of waarvoor cardioversie nodig is voordat 30 seconden zijn verstreken) of TdP.

10. Actieve infecties of andere significante comorbiditeiten (vb. actieve metastases van het centrale zenuwstelsel en/of meningitis carcinomatosa, actieve infecties die systemische therapie vereisen, een voorgeschiedenis van infectie met het humane immunodeficiëntievirus (HIV), of actieve hepatitis B of hepatitis C).

11. Het gebruik van andere kankerbehandelingen en onderzoeksstoffen binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van tinostamustine. Na 28 dagen kunnen patiënten deelnemen indien ze hersteld zijn van alle gerelateerde toxiciteiten $\geq$ graad 1 (met uitzondering van alopecia).

12. Behandeling met steroïden binnen de zeven dagen voorafgaand aan de studiebehandeling. Patiënten die intermitterend gebruik moeten maken van bronchodilatoren, topicale steroïden of lokale injecties van steroïden zullen niet worden uitgesloten van de studie. Patiënten die gestabiliseerd werden op 10 mg oraal (PO) eenmaal daags (QD) of minder zeven dagen voorafgaand aan de toediening van tinostamustine, zijn toegelaten.

13. Patiënten die valproïnezuur gebruiken voor een indicatie (epilepsie, gemoedsstoornissen) dienen uitgesloten te worden van de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 23-07-2020
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tinostamustine
Generieke naam: Niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-02-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	09-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2023
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	EUCTR2015-002697-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02576496
CCMO	NL67414.029.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-11-2023

Datum resultaten gemeld: 28-11-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

16-12-2022