

Een open-label, dosisescalatie-/expansieonderzoek naar SAR443579 dat voor de eerste keer wordt toegediend bij volwassenen en kinderen als enkelvoudig middel via intraveneus infuus, bij patiënten met recidiverende of refractaire acute myeloïde leukemie (R/R AML), B cel acute lymfatische leukemie (B-ALL), myelodysplasie met hoog risico (HR MDS) of Blastair plasmacytoïd dendritische cel neoplasma (BPDCN)

Gepubliceerd: 27-01-2022 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508357-58-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van het escalatiedeel van deze studie, waarbij SAR443579 voor het eerst bij mensen wordt toegediend, is om het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55908

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TCD17197

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute leukemie; bloedkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi BV

Overige ondersteuning: Sanofi

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: B cel acute lymfatische leukemie (B-ALL) myelodysplasie met hoog risico (HR MDS), Blastair plasmacytoïd dendritische cel neoplasma (BPDCN), recidiverende of refractaire acute myeloïde leukemie (R/R AML)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosisescalatiedeel:

Bepalen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) of maximaal toegediende dosis

(MAD) van SAR443579 toegediend als monotherapie bij deelnemers met

recidiverende of refractaire acute myeloïde leukemie (R/R AML),

myelodysplastisch syndroom met hoog risico (HR-MDS), B-cel acute lymfatische

leukemie (B-ALL) of Blastair plasmacytoïd dendritische cel neoplasma (BPDCN).

Uitbreidingsdeel:

Om de anti-leukemische activiteit te beoordelen van SAR443579 toegediend als

monotherapie in de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) bij deelnemers met R/R AML.

Secundaire uitkomstmaten

Om de aanbevolen fase 2-dosis (pRP2D) (escalatiedeel) te selecteren en in het

uitbreidingsdeel te bevestigen.

Om voorlopig bewijs van hematologische respons te beoordelen (escalatiedeel)

In Escalatie- en Uitbreidingsonderdelen:

- Om het algemene veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van SAR443579 te karakteriseren

- Om het PK-profiel van SAR443579 te karakteriseren bij toediening als monotherapie

- Om de potentiële immunogeniciteit van SAR443579 te evalueren

In uitbreidingsonderdeel:

- Om de mate van complete respons (CR) te beoordelen

- Om het algehele percentage volledige remissie te beoordelen

- Om de duur van de respons (DoR) te beoordelen

- Om de duur van de gebeurtenisvrije overleving (EFS) te beoordelen

- Om het overlevingspercentage te beoordelen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De intensieve eerstelijnsbehandeling voor AML omvat doorgaans cytosine-arabioside- en anthracycline-inductietherapie, gevolgd door consolidatiechemotherapie met cytarabine of andere middelen. Recente innovaties voor eerstelijns therapie zijn onder meer het gebruik van liposomaal daunorubicine/cytarabine of de toevoeging van een FLT3-remmer. Voor patiënten die initiële intensieve chemotherapiecombinaties niet kunnen verdragen, biedt de BCL2-remmer venetoclax in combinatie met een hypomethylerend middel of een lage dosis cytarabine (LDAC) betere resultaten dan eerdere monotherapieregimes. Allogene stamceltransplantatie wordt aangeboden aan patiënten met een hoogrisico ziekte in eerste of volgende remissie, op voorwaarde dat ze een adequate orgaanfunctie en een geschikte bron van stamcellen hebben. Ondanks deze agressieve therapeutische benadering was het meest recente

5-jaarsoverlevingspercentage voor de VS op basis van gegevens uit 2011-2017 29,5%. Ondanks vooruitgang in het begrijpen van de pathofysiologie van AML en het herkennen van de moleculaire heterogeniteit ervan, is het een uitdaging om levensvatbare therapieën voor patiënten met AML te ontwikkelen. Er zijn nieuwe middelen nodig om een betere respons te krijgen die de algehele overleving verlengen, met name voor patiënten met recidiverende of refractaire ziekte, en om de kwaliteit van leven te verbeteren.

Recente studies ondersteunen de behoefte aan beter tolereerbare en zeer effectieve therapieën voor hematologische maligniteiten. Wat AML betreft, omvatten de meest effectieve therapieën voor B-ALL en HR-MDS intensieve chemotherapie met meerdere middelen en/of allogene stamceltransplantatie. Veel patiënten met deze ziekten zijn echter van hogere leeftijd of hebben comorbiditeiten die deze agressieve, zeer toxische therapieën uitsluiten. Bovendien genezen niet alle patiënten met intensieve therapie en/of allogene transplantatie en is het risico op behandelingsgerelateerde toxiciteit hoog. Hoewel ongeveer 15% van de patiënten >60 jaar en 40% van de patiënten <60 jaar die intensieve inductiechemotherapie en/of een allogene stamceltransplantatie voor AML krijgen, wordt genezen, vertonen AML-patiënten met recidiverende of refractaire ziekte na initiële therapie een slechte prognose. Het meest recente 5-jaarsoverlevingspercentage voor de VS op basis van gegevens uit 2011-2017 betreft 29,5%. Er is vooruitgang in het begrijpen van de pathofysiologie van AML en het herkennen van de moleculaire heterogeniteit ervan, maar het blijft een uitdaging om levensvatbare therapieën voor patiënten met AML te ontwikkelen. Er zijn nieuwe middelen nodig om een betere respons te krijgen die de algehele overleving verlengen, met name voor patiënten met recidiverende of refractaire ziekte, en om de kwaliteit van leven te verbeteren. Maar ondanks de ontwikkeling van verschillende nieuwe middelen voor recidiverende of refractaire AML, is het meestal ongeneeslijk. Een korte remissieduur (dwz < 6 maanden), nadelige genetische factoren, eerdere allogene transplantatie, hogere leeftijd en een slechte algemene gezondheidstoestand zijn factoren die gedeeltelijk in verband worden gebracht met slechtere overlevingsresultaten in de setting van R/R AML, gedeeltelijk omdat deze factoren de mogelijkheid voor verdere intensieve behandeling beperken.

Net als bij AML vereist genezing van B-ALL agressieve therapie die gepaard kan gaan met aanzienlijke toxiciteit. Voor B-ALL kan een tweejarige kuur van intensieve chemotherapie met meerdere middelen en/of allogene stamceltransplantatie een aanzienlijk deel van de jongere patiënten (leeftijd <40 jaar) genezen, maar de resultaten voor oudere volwassenen zijn veel slechter. Hoewel de behandeling met een CD19-gerichte chimere antigeenreceptor T (CAR-T) heeft geleid tot duurzame remissies, is het niet goedgekeurd voor toediening aan patiënten ouder dan 25 jaar. Bovendien wordt CD123 vaak tot expressie gebracht op B-ALL-cellen, zowel bij diagnose als bij recidief, wat aangeeft dat CD123-gerichte therapie bij deze indicatie effectief zou kunnen zijn, zelfs bij een ziekte die resistent is tegen CD19-gerichte therapie. Voor HR-MDS waren hypomethylerende middelen de belangrijkste behandeling, terwijl andere behandelingsopties beperkt zijn. Allogene stamceltransplantatie biedt de enige bekende remedie voor HR-MDS, maar is niet altijd een behandelingsoptie,

gezien de leeftijd van de patiënt en mogelijke comorbiditeiten.

De hematologische indicaties die zijn geselecteerd voor de dosisescalatie (B-ALL, HR-MDS, AML) en dosisexpansie (AML) hebben een hoge prevalentie van CD123-positiviteit. Dit ondersteunt om niet te pre-screenen op CD123-expressie. Er zijn verschillende redenen om de opname van adolescenten met recidiverende of refractaire AML, B-ALL en HR-MDS te rechtvaardigen. In overeenstemming met recente FDA-conceptrichtlijnen worden adolescenten deelnemers (12-17 jaar) in deze studie opgenomen wanneer de eerste volwassene die met DL3 wordt behandeld, cyclus 1 heeft voltooid zonder dat er een DLT is opgetreden en na beschikbaarheid van PK-gegevens die voldoende blootstelling aantonen. In deze studie zullen adolescenten worden geïncludeerd met een recidiverende of refractaire ziekte waarvoor standaard therapieën met curatieve intentie beschikbaar zijn. Er zijn echter geen op CD123 targeted therapieën goedgekeurd voor kinderen of adolescenten. Voor patiënten met recidiverende of refractaire ziekte die momenteel niet in aanmerking komen voor allogene stamceltransplantatie (alle indicaties) of voor CAR-T-therapie (B-ALL), zijn er geen standaardtherapieën beschikbaar met curatieve bedoeling, dus deelname aan klinische onderzoeken wordt aangemoedigd.

Het starten van een onderhoudsbehandeling wordt ondersteund door recent bewijs dat erop wijst dat langdurige therapie waarbij CR of CRi niet wordt bereikt, een voordeel kan opleveren voor de algehele overleving of ziektevrije overleving, met name voor patiënten met R/R AML. Zodra CR of CRi is bereikt, zal de effector:target-ratio aanzienlijk worden verbeterd, wat zowel de werkzaamheid als de blootstelling na een dosis SAR443579 zal verbeteren. Er wordt dus verwacht dat dosering van SAR443579 om de 8 weken voldoende zal zijn voor onderhoudsdosering, maar de dosis en het schema voor onderhoudstherapie kunnen worden verfijnd op basis van klinische gegevens.

Met PA#5 zijn patiënten met BPDCN toegevoegd aan de onderzoeksgroep. Behandelingsopties voor BPDCN omvatten doorgaans een combinatie van chemotherapie (meestal ALL gerichte), gerichte therapie, stamceltransplantatie en ondersteunende zorg. Tagraxofusp (Elzonris) is een door de FDA goedgekeurde gerichte therapie die zich specifiek richt op CD123, een oppervlaktemarker waarop expressie wordt aangebracht in BPDCN-cellen. Met name is aangetoond dat deelnemers met BPDCN die werden behandeld met tagraxofusp expressie van CD123 behielden bij progressie van de ziekte, wat de inclusie van deelnemers ondersteunt met eerdere tagraxofusp behandeling. Tagraxofusp valideert het gebruik van een op CD123 gerichte agent in BPDCN en rechtvaardigt verder onderzoek hiervan SAR443579 bij deze indicatie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508357-58-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van het escalatiedeel van deze studie, waarbij SAR443579 voor het eerst bij mensen wordt toegediend, is om het veiligheidsprofiel vast te

stellen, de maximaal getolereerde dosis (MTD/MAD) ende aanbevolen fasell dosering (RP2D) te bepalen en het PK-profiel te karakteriseren. In het expansiedeel van de studie wordt de voorlopige klinische activiteit bij de RP2D bij deelnemers met AML beoordeeld. Het beoordelen van voorlopige activiteit bij HR-MDS of andere indicaties kan later in dit onderzoek worden overwogen.

Onderzoeksopzet

Een open-label, eerste-in-mens, dosis-escalatie-onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

SAR443579 zal als monotherapie via intraveneuze (IV) infusie worden toegediend aan deelnemers van ≥ 1 jaar met R/R AML, B-ALL, HR-MDS of (BPDCN). De behandeling bestaat uit 3 cycli van 28 dagen in de inductiefase, gevolgd door maximaal 13 cycli van 56 dagen in de onderhoudsfase. Het onderzoek omvat een dosisescalatiedeel en een dosisexpansiedeel. Tijdens het dosisescalatiegedeelte zijn maximaal 6 doselevels (DL) gepland. Afhankelijk van de DL wordt SAR443579 tweemaal per week of eenmaal per week toegediend in de eerste 1 of 2 weken van cyclus 1 op dag 1, 4, 8 en 11 en eenmaal per week tijdens de laatste 2 weken van cyclus 1 (dag 15 en dag 22) en alle daaropvolgende inductiecycli (dag 1, 8, 15 en 22). Indien ondersteund door PK-gegevens, kunnen alternatieve schema's worden getest. In het uitbreidingsgedeelte wordt de aanbevolen fase II-dosis bevestigd.

Inschatting van belasting en risico

De risico's houden verband met de bloedmonsters en de genomen biopsieën, met de mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel en eventuele infusiereacties.

De toegenomen belasting voor de patiënt zijn de frequente bezoeken aan het ziekenhuis inclusief de ziekenhuisopname op dag 1 tot 12 van de eerste cyclus.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi BV

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
NL

Wetenschappelijk

Sanofi BV

Paasheuvelweg 25
Amsterdam 1105 BP
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- De deelnemer moet ≥ 1 jaar oud zijn op het moment dat de deelnemer of ouder/voogd het toestemmingsformulier ondertekent en zal als volgt worden toegewezen:

- Volwassenen arm: >12 jaar oud
- Pediatrische arm: 1 tot 17 jaar oud

Alleen voor deelnemers aan het Escalatiegedeelte:

- Volwassenen en pediatrische arm: Bevestigde diagnose van primaire of secundaire AML [elk subtype behalve acute promyelocytische leukemie (APL) en Juveniele MyeloMonocyttaire Leukemie (JMML)] volgens de classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Patiënten met AML moeten voldoen aan een van de volgende criteria, a), b), c) of d) en zijn beperkt tot patiënten zonder beschikbare (of niet in aanmerking komende) therapie met bekend klinisch voordeel.

- a) Primair inductiefalen (PIF) AML
- b) Vroege terugval (ER) AML

c) Leukemie bij eerste of hogere terugval

d) Voor deelnemers 1 tot 17 jaar oud is primair inductiefalen gedefinieerd als refractaire ziekte na 2 cycli van inductie therapie per de Children's Oncology Group (COG) protocol richtlijnen.

- Volwassenen arm: Bevestigde diagnose van differentiatiecluster 123 (CD123) + HR-MDS

- Komt niet in aanmerking voor inductietherapie en heeft ≥ 2 cycli van een van de volgende voltooid: hypomethylerend middel (bijv. 5 azacitidine of decitabine) en/of venetoclax, chemotherapie of gerichte middelen.

- Komt niet in aanmerking voor autologe stamceltransplantatie (ASCT) en heeft ≥ 1 kuur inductietherapie voltooid.

- (Volwassenen en kinderen en alleen escalatie fase): Bevestigde diagnose van CD123 + B-ALL zonder extramedullaire laesies waarvoor geen beschikbare (of niet in aanmerking komende) therapie met bekend klinisch voordeel is. Deelnemers met een niet-CZS-chloromateuze ziekte worden niet toegelaten de studie.

Alleen voor deelnemers aan het uitbreidingsgedeelte (Volwassenen):

- Voor deelnemers aan Cohort A: deelnemers die voldoen aan de inclusiecriteria voor AML-patiënten die primair refractair (PIF) waren voor eerdere inductiebehandeling of die ER hebben gehad die 6 maanden of minder na een initiële remissie op eerdere inductiebehandeling optraden.

- Voor deelnemers aan Cohort B: deelnemers die voldoen aan de inclusiecriteria voor AML-patiënten die een late terugval (LR) hebben gehad, optredend meer dan 6 maanden na een eerste remissie bij eerdere inductiebehandeling.

- Pediatrische arm en escalatie fase: Bevestigde diagnose van BPDCN volgens de classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) 2022 (39), die een recidiverende of refractaire ziekte hebben zonder beschikbare (of niet in aanmerking komende) therapie met bekend klinisch voordeel.

- Alleen voor de pediatrische arm en het uitbreidingsgedeelte: Voor deelnemers aan Cohort C: Deelnemers met AML die een recidief hebben volgens I 02 of een terugkerende ziekte hebben die resistent of intolerant is voor beschikbare therapieën.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus >2 (≥ 18 jaar oud). Karnovsky-schaal (16-17 jaar oud) $<50\%$ of Lansky-schaal (<16 jaar oud) $<50\%$.

- Bestaande of recente (binnen 5 jaar) aanwijzingen voor significante auto-immuunziekte waarvoor behandeling met systemische immunosuppressieve behandelingen nodig is/was, wat een risico op immuungerelateerde ongewenste voorvallen met zich mee zou kunnen brengen. De volgende aandoeningen sluiten deelname niet uit: vitiligo, kinderastma die is verdwenen, overgebleven klachten van hypothyreoïdie waarvoor alleen hormoonvervanging nodig was of psoriasis waarvoor geen systemische behandeling nodig is.

- Voorgeschiedenis van een invasieve maligniteit waarvoor actieve behandeling nodig is (adjuvante hormonale behandeling is toegestaan) anders dan die in dit onderzoek wordt behandeld, met uitzondering van geresecteerd/geablateerd basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoom in situ van de baarmoederhals, of andere lokale tumoren die genezen zijn door lokale behandeling.
- Bewijs van actieve leukemie van het centrale zenuwstelsel ten tijde van inclusie in de studie, zoals blijkt uit cytologie of pathologie. Behalve voor deelnemers van 1 tot en met 17 jaar zijn ziekten van het centrale zenuwstelsel 1 (CZS1) en ziekten van het CZS2 volgens de COG-classificatie (41) toegestaan
- Bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids-gerelateerde ziekten) of hiv-ziekte die antiretrovirale behandeling vereist, of met actieve hepatitis B- of C-infectie, of SARS-CoV-2-infectie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-07-2022
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	01-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CTIS	CTIS2023-508357-58-00
EudraCT	EUCTR2021-004287-98-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05086315
CCMO	NL80040.041.21