

Fase I/II studie met intraveneus toegediend S81694 in combinatie met paclitaxel om de veiligheid, farmacokinetiek en efficaciteit te evalueren in uitgezaaide borstkanker.

Gepubliceerd: 12-10-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Het objectief van deze studie is de bepaling van het veiligheidsprofiel, de MTD en de hieraan verbonden DLT*s, van S81694 in combinatie met paclitaxel bij mBC patiënten, het bepalen van de antitumor activiteit van deze combinatie bij patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46450

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I/II studie met S81694 en paclitaxel bij uitgezaaide borstkanker.

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

uitgezaaide borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Servier R&D Benelux

Overige ondersteuning: I.R.I.S.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: maximaal getolereerde dosis, paclitaxel, progressie vrije overleving, uitgezaaide borstkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepaling van het veiligheidsprofiel en verdraagzaamheid van S81694 in combinatie met paclitaxel, door bepaling van de DLT en MTD, gebaseerd op safety data beschreven volgens NCI-CTCAE versie 4.03 bij patiënten met mBC in phase I, alsook het vaststellen van de aanbevolen phase II dosis van paclitaxel in combinatie met S81694.

Bepaling van de progression free survival (PFS) in phase II.

Secundaire uitkomstmaten

In phase I wordt het PK profiel van S81694 en zijn metabolieten gekarakteriseerd en wordt preliminaire anti tumor activiteit onderzocht van deze combinatie.

In phase II wordt verder de anti-tumor activiteit onderzocht middels de RECIST v1.1, 2009 (ORR, RD, OS). Ook de veiligheid en verdraagzaamheid van S81694 in combinatie met paclitaxel aan de RP2D wordt gekarakteriseerd.

Verder wordt het PK profiel van S81694 en van paclitaxel en zijn metabolieten in de combinatie behandeling onderzocht.

Als exploratoire analyse worden pharmacodynamische biomarkers en biomarkers die

mogelijks voorspellend zijn voor het resultaat van een behandeling met S81694 en paclitaxel onderzocht, middels verplichte verse tumor biopsies, in beide armen van de studie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meeste therapeutische opties voor mBC zijn enkel effectief voor ER/PR positieve of HER2-positieve gemetastaseerde tumoren, en geen agentia zijn specifiek goedgekeurd voor de groep van patiënten met mTNBC. Chemotherapie blijft de ruggegraat van de behandeling van mBC. Momenteel is er geen voorkeurs standaard chemotherapie voor patiënten met tNBC die voordien al werden behandeld. Behandelingen gebaseerd op antracycline of taxanen, bij voorkeur in monotherapie, worden meestal als eerstelijns therapie ingezet als chemotherapie bij HER-2 negatieve mBC. Echter, conventionele behandeling voor patiënten die hervallen zijn is beperkt. De behandeling van TNBC patiënten blijft ontoereikend.

Monopolar Spindle 1 (MPS1) kinase, ook gekend als TTK, is een tyrosine/threonine kinase wat enkel tot expressie komt in prolifererende cellen. Het speelt een cruciale rol in de controle van de mitose, waarbij het het Spindle Assembly Checkpoint regelt (SAC). Dit is een sleutel mechanisme tegen een vroegtijdige anaphase, hierbij de stabiliteit van de interactie tussen kinetochoor en microtubulus beïnvloedend. Het zorgt ervoor dat de cellen niet delen totdat alle zuster chromatiden correct gealligeneerd zijn op de metaphase plaat.

MPS1 komt in overexpressie in de mitose phase van de cellcyclus en wordt verhoogd tot expressie gebracht in een reeks tumoren van verschillend type, waaronder borstkanker, en dit zeer specifiek bij tTNBC, vergeleken met andere subtypes BC en gezonde weefsels.

S81694 is een krachtige en selectieve kleine molecule die MPS1 kinase activiteit inhibeert. In tNBC cell lijnen, is de combinatie van S81694 en paclitaxel daarenboven synergistisch en verhoogt het de efficaciteit van beide producten afzonderlijk. S81694 wordt momenteel bestudeerd in een lopende FIH studie (CL1-81694-001) bij patiënten met geavanceerde/gemetastaseerde solide tumoren.

MPS1 inhibitors worden verwacht meer actief te zijn bij tumoren die meer hooggradige aneuploidie vertonen, wat afhangt van de SAC activiteit en overexpressie van MPS1. Literatuurgegevens suggereren dat TNBC meer afhankelijk is van MPS1 activiteit en dus mogelijks meer sensitief is voor een MPS1

inhibitor.

Paclitaxel is een taxane, een antimicrotubuline, met een uniek werkingsmechanisme tegen verschillende tumor types, waaronder borstkanker. Associatie van een MPS1 inhibitor met paclitaxel suggereert een synergistische interactie zowel in vivo als in vivo in van patienten afkomstige xenograft tumor modellen.

Doel van het onderzoek

Het objectief van deze studie is de bepaling van het veiligheidsprofiel, de MTD en de hieraan verbonden DLT*s, van S81694 in combinatie met paclitaxel bij mBC patiënten, het bepalen van de antitumor activiteit van deze combinatie bij patiënten met mTNBC.

Onderzoeksopzet

Dit is een international, multicentrische, open label, phase I/II studie.

De studie bestaat uit 2 opeenvolgende delen:

- Een dosisescalatie gedeelte, phase I. Dit is een single arm, niet gerandomiseerde en niet vergelijkende studie bij patiënten met gemetastaseerde borst kanker.
- Een gerandomiseerd phase II deel. Deze studie is een twee-armige, gerandomiseerd studie met het product aan de RP2D, waarbij de efficaciteit en de veiligheid van S81694 en paclitaxel wordt geëvalueerd (experimentele arm) versus paclitaxel alleen (controle arm), bij patiënten die niet eerder behandeld zijn voor gevorderde niet opereerbare tnBC.
- Het fase I deel laat toe de MTD en de RP2D te bepalen voor de combinatie van S81694 met paclitaxel. Na de fase I start de fase II met S81694 aan de aanbevolen phase II dosis, in combinatie met paclitaxel of met paclitaxel alleen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de phase I, (dosis escalatie gedeelte) worden alle patiënten behandeld met S81694 op D1 en D15, in combinatie met paclitaxel op D1, D8 en D15 gedurende een 28 dagen durende cyclus. S81694 wordt toegediend aan cohorts van 3 tot 6 patiënten in stijgende dosissen van 13.5 mg/m² gedurende 3 opeenvolgende weken gevolgd door één week rust. Patiënten krijgen de medicatie totdat één van de withdrawal criteria wordt bereikt (klinische of radiologische tekenen van ziekte progressie, gevallen van onaanvaardbare toxiciteit, intrekken van de toestemmingsverklaring, oordeel van de onderzoeker). Zodra de behandeling met S81694 wordt gestopt, wordt de patiënt beschouwd als discontinued. Gedurende de phase II (activity deel), krijgen patiënten paclitaxel in combinatie met S81694 (arm 1) of paclitaxel alleen (arm 2). De dosis S81694 zal die dosis zijn die als RP2D werd bepaald tijdens phase I. (escalatie gedeelte). In phase I starten patiënten aan een dosis paclitaxel van 80 mg/m², met een mogelijke dosisverlaging tot 70 mg/m², afhankelijk van de geobserveerde toxiciteiten. In phase II, wordt paclitaxel ingesteld aan 80 mg/m² in arm 2 en

aan de in phase I aanbevolen dosis in arm 1. Alle patiënten krijgen premedicatie voor toediening van paclitaxel, om overgevoeligheidsreacties te voorkomen (corticosteroiden, antihistaminica en H2-receptor antagonisten). Tumorassessments (tijdens de studie tov baseline) worden bepaald aan de hand van CT scan en of MRI en moeten borstkas, abdomen en pelvis omvatten (indien klinisch aangewezen) en een botscentigrafie (indien klinisch aanewezen). Een radiologische tumor assessment wordt uitgevoerd voor alle patiënten volgens onderstaande tijdstippen: -baseline: tijdens de 28 dagen voorafgaand aan C1D1. - aan het einde van elke 2 cycli (cyclus 2, 4 en verder) tussen D22 en D28 (+/- 7 dagen) en indien klinisch nodig. -bij de withdrawal visit (volgens oordeel van de onderzoeker) -tijdens de opvolgperiode : voor patiënten die stopten met de studie om een andere reden dan progressie van de ziekte. Deze assessment wordt 3-maandelijks uitgevoerd, tot 6 maanden voor phase I, tot 12 maanden voor phase II en dit tot progressie van de ziekte of tot de patiënt een nieuwe behandeling heeft gestart. AEs worden gescoord naar intensiteit en toxiciteit volgens NCI-CTCAE versie v4.03 ECGS worden lokaal geëvalueerd door de onderzoeker en centraal. Klinisch onderzoek, lengte, gewicht en ECOG performantie status worden uitgevoerd. Vitale kenmerken worden gemeten en concomitante medicatie opgevraagd. Als biologische testen worden haematologie, bloed biochemie, coagulatie testen, urinalyse en haemolyse parameters getest. DLT's worden bepaald gedurende de eerste cyclus van phase I. Pharmacokinetiek stalen worden genomen om de concentratie van S81694 en paclitaxel (en metabolieten) te meten. Voor phase I wordt de sampling voornamelijk tijdens de eerste cyclus georganiseerd, tijdens cycli 2 en 3 enkel pre-dose. Voor phase II zullen de tijdstippen worden bepaald afhankelijk van de resultaten van PK in phase I. In phase II, zullen ultrasound of CT geleide core needle biopsieën worden genomen op baseline (binnen de 28 dagen voor de eerste medicatie inname) voor alle patiënten en op C1D15 of C1D16 tussen 4 en 24 uur na het einde van de toediening van S81694 en dit in geselecteerde centra. Een optionele retrospectieve biomarker analyse zal worden uitgevoerd van de back-up weefsel stalen van de verse tumor biopsies en DNA extracten gecollecteerd uit de verplichte biomarker analyse voor een periode van maximum 25 jaar na het einde van de studie. Patiënten die instemmen om hieraan deel te nemen tekenen een apart informed consent, afzonderlijk van de hoofdstudie. De geanalyseerde biomarkers zijn strikt gerelateerd aan de bestudeerde pathologie of de reactie op de behandeling. Een pharmacogenetische evaluatie wordt uitgevoerd door de associatie te onderzoeken van polymorfismen van verschillende genen betrokken in het metabolisme en de pharmacokinetiek van S81694.

Inschatting van belasting en risico

Hoewel patiënten mogelijks voordeel kunnen hebben bij de behandeling kan dit niet worden gegarandeerd. Tijdens de studie worden patiënten adequaat medisch opgevolgd tijdens door middel van vastgestelde onderzoeken. Studiedeelname vereist dat patiënten deelnemen aan de geplande studiebezoeken en de procedures die hierbij gepland zijn. Er zijn risico's verbonden aan deze procedures. (bloedname, contrastmiddel voor beeldvorming,*) Mogelijke bijwerkingen van S81694 zijn: Tot 29 juni 2018 werden 40 patiënten behandeld met S81694, in doseringen gaande van 4 tot 135 mg/m²/week. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen bij ten minste 3 patiënten waren vermoeidheid, anemie, misselijkheid, diarree, braken, verminderde eetlust en hoofdpijn. De ernstige gerelateerde bijwerkingen waren: één anemie (aan 4 mg/m²/

week), één klacht van misselijkheid en één hypertensieve crisis (aan 20 mg/m²/week), twee keer een hypofosfatemie (aan 30 mg/m²/week), één keer een verhoging van één van de leverenzymen (GGT, aan 45 mg/m²/week) en een thrombocytopenie (aan 67.5 mg/m²/week).

In deze studie in combinatie met paclitaxel, waren er verminderde aantallen witte bloedcellen in de dosering van 13.5 mg/m²/week: 3 gevallen van verminderd aantal lymfocyten en twee gevallen van verminderd aantal neutrofielen (waaronder één geval met koorts).

Tot de dosering van 135 mg/m²/week werden geen ernstige veiligheidsbezwaren geïdentificeerd.

Allergische reacties kunnen ook voorkomen vermits S81694 polysorbaat 80 bevat. Strikte monitoring van de infusieplaats van S81694 wordt aangeraden. Extravasatie van de testmedicatie buiten de ader moet vermeden worden.

Strikte voorzorgen dienen te worden genomen aangaande vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding tijdens behandeling met S81694 en paclitaxel. Ook voor mannen gelden bijzondere richtlijnen om een zwangerschap tijdens en tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling uit te sluiten.

Indien er toxiciteiten zijn, zowel voor S81694 als voor paclitaxel, zijn er dosis aanpassingen mogelijk voor een individuele patiënt.

Voor het phase II deel zijn metastase biopsies verplicht. Het nemen van biopsieën kan pijn, bloeding, roodheid, lage bloeddruk veroorzaken, alsook zwelling en/of infectie van de plaats van de biopsie. Een allergische reactie tegen het anaestheticum kan ook optreden. Een litteken kan zich vormen op de plaats van de biopsie.

Contactpersonen

Publiek

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57
Brussel 1070
NL

Wetenschappelijk

Servier R&D Benelux

Internationalelaan 57

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. Mannelijke of vrouwelijke deelnemers * 18 jaar.

Voor fase I:

2. Histologisch of cytologisch bevestigde mBC, refractair aan elke standaard behandeling of voor wie de standaard therapie als ongeschikt wordt beschouwd.

3. Patiënten moeten ten minste één evalueerbare of meetbare metastase hebben (lesies worden gedefinieerd volgens de revised RECIST v1.1, 2009)

Voor fase II:

4. Histologisch of cytologisch bevestigde gevorderde niet opeerbare tNBC (oestrogeen receptor < 1%, progesterone receptor < 1% en HER-2 negatief), zonder eerdere antikanker behandeling in de metastase setting.

5. patiënten met een minimum washout periode van 12 maanden na een eerdere adjuvante behandeling met taxanen.

6. Patiënten moeten ten minste één meetbare metastase hebben (lesies zijn gedefinieerd volgens de revised RECIST v1.1, 2009 normen. Ascites, pleurale effusie en botmetastases worden niet als meetbaar beschouwd.

7. patiënt aanvaardt het nemen van een biopsie van de metastase voor de start van de behandeling en tijdens de behandeling in een selectie van de deelnemende centra.;Voor de ganse studie:

8. ECOG performance status 0 of 1

9. geschatte levensverwachting van minstens 3 maanden

10. gepaste haematologische functie gebaseerd op een bepaling uitgevoerd tot 7 dagen voor de start van de medicatie, gedefinieerd als:

- absolute neutrofielen bepaling * $1.5 \times 10^9/l$

-bloedplaatjes telling * $100 \times 10^9/l$

Haemoglobine waarde ≥ 10.0 g/dl. In geval van transfusie moet de haemoglobine bepaling minimaal 2 weken na de transfusie worden gedaan.

-Negatieve direct Coombs test

11. gepaste nierfunctie gebaseerd op een laatste bepaling uitgevoerd binnen de 7 dagen voor de start van de medicatie, gedefinieerd als: serum creatinine ≥ 1.5 ULN of creatinine klaring ≥ 60 ml/min, uitgedrukt als de GFR (Cockcroft and Gault formula)

12. Gepaste leverfunctie, gebaseerd op een laatste bepaling uitgevoerd binnen de 7 dagen voor de start van de medicatie, gedefinieerd als:

- totaal serum bilirubine ≥ 1.5 ULN (behalve grade I hyperbilirubinaemia enkel ten gevolge van Gilbert's* syndrome)

Lever transaminases (AST en ALT) $\geq 3 \times$ ULN, indien de lever abnormaliteiten te wijten zijn aan een onderliggende levermetastase $\geq 5 \times$ ULN

Alkalische fosfatase (ALP) ≥ 2.5 ULN, als er lever of bot meta's zijn ALP $\geq 5 \times$ ULN.

13. Vrouwelijke deelnemers die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve serum zwangerschapstest afleggen, binnen de 7 dagen voor de start van de medicatie. Voor de studie moeten vrouwelijke deelnemers die mogelijk zwanger kunnen worden en mannelijke deelnemers met partners die dit kunnen een effectieve method van contraceptie gebruiken zoals hieronder beschreven, gedurende de studie (vanaf 7 dagen voor start medicatie tot minimaal 6 maanden na de laatste toediening) Vrouwelijke deelnemers worden beschouwd als niet meer in de mogelijkheid om zwanger te worden na een tubaligatie of hysterectomie of ze worden postmenopausaal beschouwd indien ze meer dan één jaar geleden hun laatste menstruatie hadden. (zonder andere medische oorzaak).

Hoogst effectieve anticonceptiemethoden zijn deze die resulteren in een laag falingspercentage. (d.i. minder dan 1% per jaar), indien consistent en correct gebruikt, zoals gecombineerde hormonale contraceptie geassocieerd met inhibitie van de ovulatie (oral, intravaginaal, transdermal), contraceptie met enkel progesterone, geassocieerd met de inhibitie van de ovulatie (oral, injecteerbaar, geïmplant), sommige intra uterine devices of intra uterine hormone releasing systemen, echte sexuele abstinentie (indien dit in lijn is met de wenselijke en gewoonlijke levensstijl van de deelnemer), bilaterale tuba occlusie, mannelijke sterilisatie (vasectomie).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

-andere actieve maligniteit gedurende de afgelopen 3 jaar (behalve basaal cell carcinoma of een niet invasieve in situ cervicale kanker of intra mucosale gastrointestinale kankers die behandeld werden met oogmerk om te genezen)

-aanwezigheid van grade ≥ 2 toxische effecten (behalve alopecia) tijdens eerdere kankerbehandelingen

-gekende overgevoeligheid aan de behandeling (S81694 en paclitaxel) of hun excipient.

-aanwijzingen voor perifere neuropathie graad 2 of hoger

-deelnemer die eerder paclitaxel kreeg en dit stopte omwille van toxiciteit gerelateerd aan paclitaxel

-patient refractair aan taxanen

-elke kankerbehandeling die gegeven werd in de 4 weken voorafgaand aan eerste toediening

van de studiemedicatie.

- deelnemer met momenteel ernstige en ongecontroleerde infecties
- deelnemer met hersen metastasen of leptomenigeale metastasen (met uitzondering van patiënten met hersen meta*s gestabiliseerd na bestraling en die zonder steroïden is sinds 2 maanden)
- voorgeschiedenis van hartziekten
- ongecontroleerde arteriële hypertensie
- aanwezigheid van risico factoren voor torsades de pointes (ie hartfalen, hypokaliëmia, familiale geschiedenis van lang QT syndroom)
- elke klinisch significante aandoening (orgaan dysfunctie) of lab afwijking die mogelijks de veiligheid van de patiënt in gevaar brengt of zou interfereren met het verloop van de studie, volgens het oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	22-11-2017
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-03-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-01-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2019
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
EudraCT	EUCTR2017-002459-27-NL
CCMO	NL62681.056.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 19-07-2019
Datum resultaten gemeld: 03-03-2021

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

20-01-2021