

Een modulair fase I/IIa open-label onderzoek in meerdere groepen en delen ter beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van EP0042 alleen en in combinatie met behandelingen tegen kanker, bij patiënten met gevorderde maligne tumoren

Gepubliceerd: 19-03-2021 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514588-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingen onderzoeksprotocol:1. Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van EP0042 als monotherapie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52508

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EP0042-101

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

kanker, Kwaadaardigheid

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ellipses Pharma Limited
Overige ondersteuning: Ellipses Pharma Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML (acute myeloïde leukemie), EP0042-101, gevorderde kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten module 1 Primair:

1. Incidentie DLT*s, bijwerkingen (AE*s), ernstige bijwerkingen (SAE*s) en veranderingen in laboratoriumparameters, lichamelijk onderzoek, vitale functies en elektrocardiogrammen (ECG*s).

Eindpunten module 2 Primair:

1. Incidentie van DLT's, AE*s, SAE*s en veranderingen in laboratoriumparameters, lichamelijk onderzoek, vitale functies en elektrocardiogrammen.

Secundaire uitkomstmaten

Eindpunten module 1 Secundair:

1. Plasma-PK-parameters (AUC_{last}, AUC_{inf}, C_{max} en/of C_{min}, T_{max}, t_{1/2}, CL/F, V/F en/of Vz/F) na enkelvoudige en meervoudige doses
2. Beste algehele respons (BOR)
3. Duur van respons (DOR)

4. Algehele overleving (OS)

Eindpunten module 2 Secundair:

1. Plasma PK-parameters (AUClast, AUCinf, Cmax en/of Cmin, Tmax, t1/2, CL/F, V/F en/of Vz/F) van EP0042 en combinatiemiddelen na enkelvoudige en meervoudige doses
2. BOR
3. DOR
4. Voorvalvrije overleving (EFS)
5. Recidiefvrije overleving (RFS)
6. OS

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute myeloïde leukemie (AML) is een bloedkanker die wordt gekenmerkt door overmatige productie van afwijkende witte bloedcellen, blasten genaamd, in het bloed en het beenmerg. AML is een zeldzame ziekte met een zeer lage overlevingskans en kan zonder behandeling binnen enkele weken de dood tot gevolg hebben. Pas gediagnosticeerde AML kan worden behandeld met chemotherapie, maar de meeste patiënten met volledige remissie krijgen binnen 1-3 jaar een recidief.

Het onderzoeksmiddel EP0042 is ontwikkeld voor de behandeling van AML door de activiteit van 2 routes voor de behandeling van kanker te combineren: FLT3-remmer en aurora-kinaseremmer. Het FLT3-gen is betrokken bij de productie en overleving van leukemie- en andere kankercellen. Aurora-kinase is een enzym dat in verschillende tumoren betrokken is bij de deling en vermenigvuldiging van cellen. Geneesmiddelen van beide typen worden in andere onderzoeken als afzonderlijk middel toegepast bij AML-patiënten, maar dit onderzoek gaat om de combinatie van de 2 kankerbehandelingen in 1 middel.

Dit is een eerste onderzoek met mensen om EP0042 zowel alleen te testen als in combinatie met behandelingen tegen kanker bij patiënten met gevorderde kanker.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514588-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen onderzoeksprotocol:

1. Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van EP0042 als monotherapie en in combinatie met behandelingen tegen kanker

Doelstellingen module 1 Primaire doelstellingen onderzoeksprotocol:

1. Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van EP0042 als monotherapie bij patiënten met recidief of refractair AML (AML, MDS of CMML).

Doelstellingen module 2 Primaire doelstellingen onderzoeksprotocol:

1. Deel A: het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van EP0042 + een BCL-2-remmer (venetoclax) bij patiënten met R/R FLT3 wildtype (WT) AML.
2. Deel B: het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van EP0042 in combinatie met een BCL-2-remmer (venetoclax) + een hypomethylerend middel (azacitidine) bij patiënten met R/R FLT3 WT of onlangs gediagnosticeerd AML.

Secundaire doelstellingen onderzoeksprotocol:

1. Het beschrijven van de farmacokinetiek (PK) van EP0042 als monotherapie en in combinatie met behandelingen tegen kanker, na een enkelvoudige dosis en bij steady-state na meervoudige dosering
2. Het beoordelen van de biologische en anti-tumoractiviteit van EP0042, als monotherapie en in combinatie met behandelingen tegen kanker.

Doelstellingen module 1 Secundaire doelstellingen onderzoeksprotocol:

1. Het beschrijven van de PK van EP0042 als monotherapie na een enkelvoudige dosis en bij steady-state na meervoudige dosering.
2. Het beoordelen van de werkzaamheid van EP0042 als monotherapie bij patiënten met recidief of refractair AML (en MDS of CMML).

Doelstellingen module 1 Secundaire doelstellingen onderzoeksprotocol:

1. Het bepalen van de PK van EP0042 + combinatiemiddel(en) na een enkele dosis en op steady state na meerdere doseringen.
2. Het bepalen van de werkzaamheid van EP0042 + combinatiemiddelen, bij patiënten met AML.

Onderzoekopzet

Module 1, bij patiënten met AML, wordt als eerste uitgevoerd met intensieve veiligheidscontrole om de veiligheid van de proefpersonen te kunnen garanderen. In module 2 wordt de combinatie van EP0042 met andere goedgekeurde behandelingen tegen kanker onderzocht. Latere modules kunnen nadien worden toegevoegd in de vorm van substantiële protocolwijzigingen.

De startdosis EP0042 en het EP0042-schema in module 1 zijn gekozen aan de hand van pre-klinische data en met begeleiding voor de industrie van de FDA (voedsel- en warenautoriteit in de VS) en ICH S9 voor de selectie van een startdosis voor kankerpatiënten. De startdosis in volgende modules wordt op basis van dan beschikbare klinische data bepaald door de SMC (commissie voor veiligheidscontrole). In elke module kan de dosisfrequentie en wash-out (periode zonder behandeling) worden aangepast op basis van (nieuw) beschikbare data die door de SMC zijn beoordeeld en goedgekeurd, zonder dat een substantiële protocolwijziging hoeft te worden aangevraagd. De frequentie van PK-monsternamen kan naar het oordeel van de SMC worden gewijzigd en kan binnen een cyclus worden verhoogd met tot drie extra PK-monsters van 4 ml, als dit op basis van beschikbaar gekomen PK-data leidt tot een betere beschrijving van het PK-profiel. Inclusie in de betreffende onderzoeksmodule is voorbehouden aan patiënten die het toestemmingsformulier ondertekenen en voldoen aan alle inclusiecriteria en geen van de exclusiecriteria.

Zodra de maximale getolereerde dosis (MTD) is vastgesteld in module 1, kan gestart worden met het werven van ongeveer 9-18 aanvullende patiënten voor het verkrijgen van verdere gegevens met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid voor het vaststellen van de optimale dosis en het optimale schema om door te gaan naar module 2.

In alle behandelcombinaties (bijv. module 2, EP0042 + venetoclax + azacitidine) geldt dat de dosis combinatiemiddel niet hoger is dan de voor standaardzorg goedgekeurde dosis.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een modulair fase I/IIa onderzoek ter bepaling van de optimale dosis EP0042 bij gebruik als monotherapie of in combinatie met andere behandelingen tegen kanker. Het onderzoek is als volgt opgezet met als basis een onderzoeksprotocol en daarbij individuele modules: 1. Module 1: EP0042 als monotherapie bij patiënten met recidief/refractair (R/R) acute myeloïde leukemie (AML), chronische myelomonocytair leukemie (CMML) of myelodysplastisch syndroom (MDS): dosisescalatie en dosioptimalisatie. 2. Module 2: EP0042-combinaties bij R/R AML-patiënten. Dit protocol omvat modules 1 en 2. In de toekomst kunnen aanvullende modules worden toegevoegd. Initiatie van verdere modules kan alleen plaatsvinden na goedkeuring van een substantiële wijziging van het protocol.

Inschatting van belasting en risico

Risico's, nadelen en voordelen:

Onderzoeksmodule 1 is een fase I dosisescalatie-onderzoek bij AML-patiënten met EP0042, een duale FLT3- en aurora-kinaseremmer die voor het eerst bij mensen wordt getest. Van zowel FLT3- als aurora-kinaseremmers is de klinische werkzaamheid individueel aangetoond en van de duale combinatie EP0042 is bij preklinische experimenten in vitro en in vivo bewijs gevonden van activiteit tegen kanker. Het veiligheidsprofiel van zowel aurora-kinaseremmers als verschillende FLT3-remmers is in klinische studies goed geprofileerd. De onderzoeksopzet is gericht op het minimaliseren van mogelijke risico's en maakt gebruik van meerdere geïdentificeerde parameters om voor de patiënten in het onderzoek de voordelen te maximaliseren en de risico's te minimaliseren.

Toegepaste maatregelen voor het minimaliseren van risico's voor patiënten die aan het onderzoek deelnemen, zijn onder meer:

- een cyclus 0 voor patiënten in cohort 1 (om de halfwaardetijd van EP0042 te bepalen na een enkelvoudige dosis EP0042, voordat in cyclus 1 herhaalde dosering plaatsvindt ter beoordeling en beperking van het accumulatie-risico aan de hand van de juiste dosis-/schema-aanpassing);
- gespreide dosering (om de 7 dagen) bij de eerste 2 patiënten per cohort;
- regelmatige controle van het aantal perifere bloedcellen;
- vitale functies;
- ecg's;
- lichamelijk onderzoek;
- laboratoriumtests voor veiligheid;
- aanpassing van de dosisescalatie afhankelijk van veiligheidssignalen.

Aan de onderzoeksprocedures kunnen risico's, ongemakken en nadelen verbonden zijn. Deelnemers moeten het onderzoekscentrum vaker bezoeken om tests en procedures te ondergaan dan wanneer zij niet aan het onderzoek zouden deelnemen. Deze belasting kan worden gezien als een mogelijk nadeel voor de deelnemer. Maar de deelnemers wordt met nadruk verteld dat alle bezoeken en procedures heel belangrijk zijn en noodzakelijk voor hun veiligheid, door hun gezondheid nauwlettend te volgen. Gerelateerde onderzoeksprocedures worden in het ziekenhuis uitgevoerd door een gekwalificeerde studieverpleegkundige, arts of voor flebotomie opgeleide professional in de gezondheidszorg.

Een aantal van de onderzoeksprocedures wordt hieronder beschreven:

- beenmergpuncties worden genomen met behulp van een naald en een spuit waarmee het vloeibare beenmerg wordt opgezogen;
- voor een beenmergbiopsie moet een monster van 1 of 2 cm beenmerg worden genomen (optioneel en alleen als een beenmergpunctie niet mogelijk is);
- bloedafname voor klinische routinetests voor hematologie, biochemie en biomarkers.

Geïnformeerde toestemming

Alle patiënten worden uitgebreid geïnformeerd over alle onderzoeksanalyses en wat van hen wordt gevraagd als zij aan het onderzoek deelnemen. Elke patiënt wordt gevraagd om een toestemmingsformulier in te vullen om met het onderzoek

te kunnen meedoen.

De laboratoriumtests kunnen vervelend of pijnlijk zijn, maar ze zijn nodig om de gezondheidstoestand van de patiënt te controleren.

De onderzoeker moet zorg dragen voor de privacy van alle deelnemers en dat de identiteit van alle deelnemers wordt beschermd ten opzichte van niet-gemachtigde partijen. Op eCRF*s of andere documenten die bij de opdrachtgever worden ingediend, moeten deelnemers worden geïdentificeerd aan de hand van een code en niet van hun naam. De opdrachtgever controleert tijdens het onderzoek alle verzamelde gegevens binnen de grenzen van de Europese privacywetgeving.

Het krijgen van de behandeling kan een positieve AML/MDS/CMML-ziekterespons, maar er kan niet worden gegarandeerd dat deelname aan dit onderzoek patiënten een direct medisch voordeel oplevert. Maar de hoop is dat de informatie die als onderdeel van dit onderzoek wordt verzameld, in de toekomst bijdraagt aan de behandeling van gevorderde kankers.

Contactpersonen

Publiek

Ellipses Pharma Limited

Stratton Street 10
London W1J 8LG
NL

Wetenschappelijk

Ellipses Pharma Limited

Stratton Street 10
London W1J 8LG
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Belangrijkste inclusiecriteria:

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten ≥ 18 jaar op het moment dat zij het toestemmingsformulier ondertekenen, met histologisch of cytologisch bevestigde leukemie.
2. In staat zijn om het toestemmingsformulier te begrijpen en te ondertekenen voordat met onderzoeksprocedures, monsternamen of analyse wordt begonnen, inclusief toegang tot gearriveerd tumorweefsel.
3. In staat zijn om orale medicatie door te slikken en binnen te houden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusiecriteria:

1. Vermoeden van hersen- en/of leptomeningeale metastasen die symptomatisch of onbehandeld zijn of die momenteel moeten worden behandeld.
2. Bestaande toxische bijwerkingen van eerdere behandelingen die niet zijn verminderd tot ten minste algemene terminologiecriteria voor bijwerkingen (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)-klasse 1. Uitzonderingen hierop zijn alopecia en bepaalde klasse 2 toxiciteiten in verband met behandelingen waarvan de onderzoeker meent dat de patiënt daardoor niet mag worden uitgesloten.
3. Creatinineklaring (berekend met de Cockcroft-Gault-formule of gemeten) < 50 ml/min.
4. Gelijktijdig of binnen 14 dagen of vijf halfwaardetijden voorafgaand aan de start van de EP0042 behandeling ondergaan van een experimentele behandeling tegen kanker met het oorspronkelijke geneesmiddel of met een actieve metaboliet. AML-patiënten mogen tijdens de screeningsperiode hydroxyureum krijgen en ook tijdens deze eerste 2 cycli van de onderzoeksbehandeling in de eerste module (FIH-onderzoek).
5. Huidige refractaire misselijkheid en braken, malabsorptiesyndroom, een ziekte met een significante invloed op het functioneren van het maag-darmstelsel, maagresectie, grootschalige dunne-darmresectie die waarschijnlijk van invloed is op de absorptie, symptomatische inflammatoire darmziekte, gedeeltelijke of volledige darmobstructie of maagbeperking en

bariatrische chirurgie, zoals een maagbypass.

6. Bekende voorgeschiedenis van hiv-infectie (test is niet verplicht) of actieve infectie met hepatitis B of C volgens het protocol van de instelling. Het is niet noodzakelijk om te testen op de status van hepatitis B of C, tenzij hiervoor een klinische indicatie is of de patiënt een voorgeschiedenis heeft van infectie met hepatitis B of C.

7. Patiënten met actieve infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (testen is niet vereist). Patiënten met hiv komen in aanmerking als ze een CD4+ T-celtelling ≥ 350 cellen/ μ l hebben, er in de voorafgaande 12 maanden geen sprake is geweest van aids-definiërende opportunistische infecties en ze een behandeling kunnen krijgen die in overeenstemming is met de toegestane concomitante medicatie van dit protocol.

8. Een andere maligne aandoening dan die in dit onderzoek wordt behandeld, met de volgende uitzonderingen:

- a. Curatief behandelde maligne tumoren die niet zijn teruggekomen binnen 2 jaar voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling
- b. Volledig operatief verwijderde basale cel- en plaveiselcelkankers
- c. Maligne tumor die wordt beschouwd als inactief en waarvoor nooit behandeling nodig is geweest
- d. Volledig operatief verwijderde carcinoom in situ, van welk type dan ook

9. Een medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker deelname van de patiënt aan dit klinische onderzoek in de weg staat vanwege veiligheidsrisico's, naleving van de klinische onderzoeksprocedures of interpretatie van de onderzoeksresultaten.

10. Een naar het oordeel van de onderzoeker grote chirurgische ingreep binnen 2 weken voor of na de eerste dosis onderzoeksmiddel.

11. Zwangerschap of waarschijnlijke kans op zwangerschap of het geven van borstvoeding (waarbij zwangerschap wordt gedefinieerd als de status van een vrouw na conceptie en voor het einde van de gestatie).

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-09-2021
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2024
Soort:	Amendement

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	CTIS2024-514588-24-00
EudraCT	EUCTR2020-000168-53-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04581512
CCMO	NL74204.078.20