

Een fase 1/2-, open-label, dosisescalatie- en dosisexpansie-cohortonderzoek van SNDX-5613 bij patiënten met recidiverende/refractaire leukemieën, onder wie patiënten met een MLL/KMT2A-genherschikking of NPM1-(nucleofosmine 1-) mutatie

Gepubliceerd: 22-09-2021 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513759-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingen Fase 2 De primaire doelstellingen van fase 2 zijn: • het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56180

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SNDX-5613-0700 (ICON 2636/0009): Fase 2 onderzoek bij leukemie patiënten

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

recidiverende/refractaire leukemieën / Acute leukemieën

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Syndax Pharmaceuticals, Inc

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: open-label onderzoek, patiënten met recidiverende/refractaire leukemieën, SNDX 5613

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten

Primaire eindpunten in fase 2 zijn:

- percentage CR+CRh;
- frequentie, duur en ernst van TEAE's, TRAE's en SAE's;
- incidentie en veranderingen van klinisch significante klinische

laboratoriumafwijkingen;

- verandering ten opzichte van baseline in andere waarnemingen gerelateerd aan de veiligheid, waaronder ecg's, vitale functies, bevindingen uit oogheelkundig onderzoek en performancestatus.

Secundaire uitkomstmaten

Fase 2

Secundaire eindpunten in fase 2 zijn:

- transfusieonafhankelijkheid, gedefinieerd als een transfusievrije periode van tenminste 56 opeenvolgende dagen, waarin de patiënt ofwel de behandeling met

SNDX-5613-therapie ondergaat, ofwel na stopzetting van de SNDX-5613-therapie, maar voorafgaand aan de start van een nieuwe therapie;

- percentage CRc (d.w.z. CR+CRh+CRi+CRp);
- ORR (CRc+MLFs+PR);
- TTR;
- DOR;
- EFS;
- OS;
- PK-parameters: Cmax, Tmax, AUC0-t, AUC0-24, CL/F, Vz/F en t1/2.

Verkennde eindpunten

Fase 2

Het verkennde eindpunt in fase 2 is:

- relatie tussen de respons en correlatieve biomarkers in bloed en beenmerg.
- PK-parameters: Cmax, Tmax, AUC0-t, AUC0-24, CL/F, Vz/F, t1/2.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute leukemieën zijn over het algemeen het gevolg van verworven mutaties in hematopoietische progenitorcellen. Chromosomale afwijkingen zijn vaak discrete mutatiekenmerken in leukemie. Veel van deze chromosomale afwijkingen zijn het gevolg van specifieke herschikkingen die leiden tot de vorming van fusiegenen, die drivers worden voor tumorigenese en tumorontwikkeling (Wang 2017). Een specifiek voorbeeld betreft het KMT2A-gen (Wang 2017). Herschikkingen op het KMT2A locus (11q23) kunnen leiden tot de vorming van oncogene genfusies die kenmerkend zijn voor KMT2Ar acute leukemieën.

Het KMT2A eiwit is een belangrijke regulator van ontwikkeling en is de zoogdierenhomoloog van *Drosophila trithorax*. Het is een belangrijke

epigenetische regulator van de expressie van HOX-genen (Del Rizzo 2011). Herschikkingen op de KMT2A locus creëren chimere eiwitten die de N-terminus van KMT2A samensmelten met variabele C-terminale domeinen afkomstig van verschillende herschikkingspartners. Momenteel zijn er meer dan 90 verschillende fusiepartners bekend (Meyer 2018). Expressie van deze fusies maakt een afwijkend transcriptieprogramma mogelijk dat wordt gekenmerkt door overexpressie van HOX en andere ontwikkelingsgenen. Dit transcriptieprogramma onderdrukt differentiatie en versterkt proliferatie, wat leidt tot de KMT2Ar acute leukemieën.

Herschikkingen in het KMT2A locus (11q23) worden routinematig gediagnosticeerd met behulp van fluorescentie in situ hybridisatie (FISH). Afhankelijk van de progenitorcel van oorsprong kan KMT2Ar fenotypisch verschijnen als acute lymfoblastaire leukemie (ALL), AML of acute leukemie met gemengd fenotype (MPAL). Deze herschikkingen zijn zeldzaam en KMT2Ar heeft een gecombineerde jaarlijkse incidentie van ~4000 gevallen per jaar in de Verenigde Staten (VS), Europa en Japan. Ongeveer 10% van alle leukemieën heeft een KMT2A-herschikking (Winters 2017).

Het recidiefrisico voor KMT2Ar-patiënten is hoog na conventionele chemotherapie en stamceltransplantatie, met een totale 5-jaarsoverleving van slechts ongeveer 35% (Muntean 2012). Er zijn momenteel geen therapieën beschikbaar die specifiek gericht zijn tegen KMT2Ar-leukemie. SNDX 5613 kan een nieuwe, gerichte behandeling bieden voor KMT2Ar acute leukemieën.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513759-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen

Fase 2

De primaire doelstellingen van fase 2 zijn:

- het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid op korte en lange termijn van SNDX 5613;
- het bepalen van het percentage CR+CRh.

Secundaire doelstellingen

Fase 2

Secundaire doelstellingen van fase 2 zijn:

-
- het bepalen van post-baseline transfusieonafhankelijkheid;
- het bepalen van het percentage CRc (CR+CRh+CRi+CRp);
- het bepalen van het percentage algehele respons ORR) (CRc+MLFS+partiële remissie [PR]);
- het bepalen van de tijd tot respons (TTR), duur van de respons (duration of response, DOR) en voorvalvrije overleving (event free survival, EFS);
- het bepalen van de totale overleving (overall survival, OS);

- het karakteriseren van PK-parameters van SNDX 5613 en relevante metabolieten.

Verkennde doelstellingen

Fase 2

De verkennde doelstelling van fase 2 is:

- het evalueren van de relatie tussen farmacodynamiek, veiligheid en werkzaamheid van SNDX 5613 met correlatieve biomarkers, waaronder mogelijk immunofenotypering van circulerende PBMC's en/of beenmerg, genexpressie, mutatieanalyse en MRD.

Onderzoeksopzet

Onderzoek SNDX 5613 0700 is een fase 1/2-, open-label, dosisesescalatie- en dosisexpansieonderzoek van SNDX 5613. Patiënten ≥ 6 maanden (of ≥ 12 jaar in Duitsland alleen) en met een gewicht ≥ 35 kg voor patiënten bedoeld om SNDX-5613 te ontvangen in combinatie met cobicistat, met R/R acute leukemie kunnen in het onderzoek worden opgenomen. Deze Fase 1/2-studie werd geopend in september 2019 en op het moment van deze wijziging zijn de Fase 1-armen A-F gesloten voor inschrijving. Het Fase 2-gedeelte is gestart met de identificatie van een aanbevolen Fase 2-dosis (RP2D) voor patiënten die een sterke cytochroom P450 (CYP)3A4-remmer azol krijgen. Op het moment van deze wijziging zijn Fase 2 Cohorten 2A en 2B gesloten voor inschrijving. Fase 2 Cohort 2C schrijft zich momenteel in.

De RBA-beoordeling is ook voltooid en de PK tussen de capsule- en tabletformuleringen zijn vergelijkbaar, waarbij geen verandering in het veiligheidsprofiel is waargenomen bij patiënten die de tabletformulering kregen, wat aangeeft dat de formuleringsswissel niet zou moeten leiden tot een klinisch betekenisvol verschil. Alle Amerikaanse patiënten die tabletten kunnen slikken, zijn overgeschakeld op de tabletformulering. Daarnaast is de evaluatie van het effect van een vetarme maaltijd op de PK afgerond; het effect van een vetarme maaltijd op de PK was minimaal. Een beschrijving van de Fase 1 Armen A-F elementen van het protocol blijft ter referentie beschikbaar.

Fase 1

SNDX 5613 zal \ worden onderzocht volgens een schema van elke 12 uur (q12h) en een schema van 3 keer per dag (TID; alternatieve dosisschema's kunnen worden onderzocht op geleide van nieuw verkregen gegevens. SNDX 5613 zal oraal (per os, p.o.) worden toegediend in cycli van 28 dagen, waarbij de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend op dag 1 van cyclus 1 (C1D1). Redenen voor het stopzetten van de studie-interventie worden vermeld in Sectie 7.1.1.

Bij de opname in het onderzoek zullen patiënten worden toegewezen aan één van 6 dosisesescalatiegroepen, zoals hieronder beschreven:

- Groep A: Patiënten mogen geen sterke remmers of inductoren van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) of fluconazole krijgen. Patiënten die een sterke CYP3A4-remmer of -inductor of fluconazole kregen, moeten ten minste 7 dagen vóór de opname in het onderzoek zijn gestopt met de medicatie. Patiënten

ontvangen SNDX-5613 om de 12 uur.

- Groep B: Patiënten moeten gedurende ten minste 7 dagen vóór de opname in het onderzoek en tijdens behandeling met SNDX 5613bovenstaande (sterke CYP3A4-remmers) krijgen voor antischimmelprofylaxe. Patiënten mogen geen andere sterke CYP3A4-remmers of -inductoren krijgen.
- Groep C: Patiënten moeten vanaf C1D2 een dagelijkse dosis cobicistat krijgen. Patiënten mogen geen andere sterke of gematigde remmers of inductoren van CYP3A4 krijgen. Patiënten die een sterke CYP3A4-remmer of -inductor kregen, moeten ten minste 7 dagen vóór de opname in het onderzoek zijn gestopt met de medicatie. Patiënten ontvangen SNDX-5613 om de 12 uur.
- Groep D: Patiënten moeten ten minste 7 dagen voorafgaand aan inschrijving en tijdens de behandeling met SNDX-561 fluconazol (matige CYP3A4-remmer) krijgen voor antischimmelprofylaxe gedurende 3. Patiënten mogen geen andere sterke of matige CYP3A4-remmers/-inductoren krijgen. Patiënten ontvangen SNDX-5613 om de 12 uur. •
- Groep E: Patiënten mogen geen zwakke, matige of sterke CYP3A4-remmers/-inductoren krijgen. Patiënten die een CYP3A4-remmer/-inductor kregen, moeten ten minste 7 dagen vóór de opname in het onderzoek zijn gestopt met de medicatie. Patiënten ontvangen SNDX-5613 TID.
- Groep F: Patiënten moeten isavuconazole (gematigde remmer van CYP3A4) gebruiken voor antischimmelprofylaxe voor ten minste 7 dagen voorafgaand aan de opname in het onderzoek en tijdens het gebruik van SNDX-5613. Patiënten mogen geen andere zwakke, gematigde of sterke CYP3A4-remmers of -inductoren krijgen. Patiënten ontvangen SNDX-5613 om de 12 uur.

Exclusiecriteria betreffende het gebruik van gematigde en sterke CYP3A4-remmers in elke groep staan in exclusie criterium 14\5 in sectie 5.2.

Gedurende het gehele onderzoek zal de veiligheidsbeoordelingscommissie (Safety Review Committee, SRC) de veiligheids- en werkzaamheidsparameters controleren zoals gespecificeerd in het SRC-charter.

Voor dit phase 2 onderzoek is een Independent Data Monitoring Committee (IDMC) opgericht en specifieke richtlijnen over de werking en het doel van het IDMC zijn vastgelegd in een Charter.

Onderzoeksproduct en/of interventie

SNDX 5613-capsules (25 113 mg vrije base-equivalenten). SNDX-5613 tabletten (25, 110 en 160 mg), of de orale oplossing zullen q12h or TID oraal worden ingenomen of toegediend worden via een neusmaagsonde/ maagsonde of duodenaalsonde in de aangeweze dosis volgens de cohorttoewijzing van de patiënt (nadere informatie is beschikbaar in de apothekershandleiding). Voor patiënten die SNDX 5613 in een q12h -regime krijgen, moet het onderzoeksgeneesmiddel op een lege maag worden toegediend, ten minste 2 uur na een maaltijd en 1 uur vóór de volgende maaltijd. In fase 2 krijgen alle patiënten SNDX 5613 in de RP2D, bepaald op basis van gegevens uit fase 1. Patiënten krijgen SNDX 5613 p.o. q12h of TID in cycli van 28 dagen, waarbij de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend op C1D1. Afhankelijk van nieuw verkregen gegevens kunnen er meer doseringsschema's worden onderzocht. Redenen voor het stopzetten van de studie-interventie worden vermeld

in Sectie 7.1.1.

Inschatting van belasting en risico

Algemene veiligheidssamenvatting van fase I:

- Graad 3 TRAE waargenomen: anemie, diarree, gegeneraliseerde zwakte, hypokaliëmie, toegenomen vermoeidheid, aantal bloedplaatjes gedaald, QTc prolongatie

- Gerelateerde SAE waargenomen: QTc-verlenging, differentiatiesyndroom

Conclusie:

- De intermediaire dosisniveaus van 276 mg in Arm A en 163 mg in Arm B zijn zowel veilig als verdraagbaar.

- De momenteel beschikbare veiligheidsgegevens suggereren een klinisch QTc-sigitaal (dat werd voorspeld op basis van in vitro en toxicologische studies). Voor het overige werd SNDX-5613 goed verdragen.

Contactpersonen

Publiek

Syndax Pharmaceuticals, Inc

35 Gatehouse Drive Building D, Floor 3
Waltham MA 02451
US

Wetenschappelijk

Syndax Pharmaceuticals, Inc

35 Gatehouse Drive Building D, Floor 3
Waltham MA 02451
US

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)

Diagnose

1. Patiënten in fase 1 groep A en groep B moeten actieve acute leukemie hebben met een KMT2A-herschikking of NPM1-mutatie (beenmergblasten $\geq$ 5% of opnieuw verschijnen van blasten in perifere bloed), zoals gedefinieerd door het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) richtlijnen in de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) voor acute lymfatische leukemie (versie 1.2020) en acute myeloïde leukemie (versie 3.2020) (National Comprehensive Cancer Network 2020; National Comprehensive Cancer Network 2020).

Patiënten in fase 1 groep C, groep D, groep E en groep F moeten voldoen aan een van de volgende 2 criteria:

- actieve acute leukemie (beenmergblasten $\geq$ 5% of opnieuw verschijnen van blasten in perifere bloed), zoals gedefinieerd door het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in de NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) voor acute lymfatische leukemie (versie 1.2020) en acute myeloïde leukemie (versie 3.2020) (National Comprehensive Cancer Network 2020; National Comprehensive Cancer Network 2020).
- acute leukemie met een KMT2A-herschikking, NUP98 herschikking, of NPM1-mutatie, met detecteerbare ziekte in het beenmerg die niet voldoet aan het criterium voor actieve leukemie zoals hierboven beschreven.

2. Fase 1: zie protocol voor meer details.

- Opmerking: fase 1 is niet van toepassing voor Nederland.

3. Fase 2: Gedocumenteerde R/R actieve acute leukemie (beenmergblasten $\geq$ 5% of opnieuw verschijnen van blasten in perifere bloed) zoals gedefinieerd door de NCCN-richtlijnen® voor acute lymfoblastische leukemie (versie 1.2020) en acute myeloïde leukemie (versie 3.2020) (National Comprehensive Cancer Network 2020; National Comprehensive Cancer Network 2020):

Cohort 2A: gedocumenteerde R/R ALL/MPAL met een KMT2A-herschikking.

Cohort 2B: gedocumenteerde R/R AML met een KMT2A-herschikking.

Cohort 2C: gedocumenteerde R/R AML met NPM1m.

De mutatiestatus moet lokaal worden beoordeeld om te bepalen of de patiënt in aanmerking komt voor fase 2, en centraal worden bevestigd. Centrale bevestiging van de KMT2Ar-status zal worden verkregen aan de hand van onderzoek door middel van fluorescentie-in-situhybridisatie (11q23 MLL-Break Apart FISH test Flagship Biosciences, Morrisville, NC). Bevestiging van NPM1-mutatiestatus zal worden verkregen aan de hand van PCR-gebaseerde amplificatie en sequentiebepaling (Focus Myeloid panel, Flagship Biosciences, Morrisville, NC). Alle onderzoeken zullen worden uitgevoerd in een CLIA-gecertificeerd laboratorium. Patiënten van wie de mutatiestatus niet centraal kan worden bevestigd, of van wie de definitieve pathologie- of flowrapporten de aanwezigheid van $\geq 5\%$ beenmergblasten niet bevestigen, zullen worden vervangen om te zorgen voor een voldoende aantal patiënten voor de primaire effectiviteitsanalyses.

Ziektestatus

4. Recidiverende of refractaire AML/ALL of MPAL, gedefinieerd aan de hand van gestandaardiseerde criteria (bijvoorbeeld criteria van het European LeukemiaNet [Döhner 2017]; criteria van de International Working Group [Cheson 2003]) na therapie volgens de standaardzorg, inclusief maar niet beperkt tot een of twee cycli van intensieve chemotherapie of venetoclax-combinaties. Patiënten met persisterende leukemie na de eerste therapie of met een recidief van leukemie op enig moment na het bereiken van een respons tijdens of na de behandelingskuur (met inbegrip van allogene HSCT), komen in aanmerking. Refractaire of recidiverende leukemie wordt gedefinieerd door de aanwezigheid van $\geq 5\%$ blasten in het beenmerg en/of persistentie of terugkeer van perifere blasten. Patiënten die $< 5\%$ blasten in het beenmerg bij baseline hebben, kunnen worden vervangen om een voldoende aantal patiënten voor de werkzaamheidsanalyses te garanderen.

Bovendien moeten alle patiënten beschikken over:

- Het aantal witte bloedcellen (white blood cell, WBC) ten tijde van de opname in het onderzoek moet lager dan $25.000/\mu\text{l}$ zijn. Patiënten kunnen voorafgaand aan de opname in het onderzoek worden behandeld met cytoreductie volgens inclusiecriterium 11 en 14.

Leeftijd/gewicht

5. Mannelijke of vrouwelijke patiënt leeftijd ≥ 6 maanden. Patiënten die van plan zijn SNDX-5613 in combinatie met cobicistat te krijgen, moeten ≥ 35 kg wegen.

Functionele status

6. Performancestatusscore volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0-2 (indien ≥ 18 jaar); score op de Karnofsky Performance Scale ≥ 50 (indien ≥ 16 jaar en < 18 jaar); Lansky Performance Score ≥ 50 (indien ≥ 12 jaar en < 16 jaar).

Eerdere therapie:

7. Alle eventuele eerdere behandelingsgerelateerde toxiciteiten zijn voorafgaand aan de opname in het onderzoek verdwenen tot $\leq$ graad 1, met

uitzondering van neuropathie $\leq$ graad 2 of alopecia.

8. Bestralingstherapie: ten minste 60 dagen sinds eerdere totale lichaamsbestraling (total body irradiation, TBI), craniospinale bestraling en/of $\geq 50\%$ bestraling van het bekken, of ten minste 14 dagen sinds lokale palliatieve bestralingstherapie (small port).

9. Stamcelinfusie: ten minste 60 dagen moeten zijn verstreken sinds HSCT en ten minste 4 weken moeten zijn verstreken sinds de infusie van donorlymfocyten .

10. Immunotherapie: ten minste 42 dagen sinds eerdere immunotherapie, met inbegrip van tumorvaccins, en ten minste 21 dagen sinds het krijgen van therapie met een chimere antigeenreceptor of een andere therapie met gemodificeerde T- of NK-cellen.

11. Antileukemietherapie: ten minste 14 dagen of 5 halfwaarde-tijden welke korter is, sinds de voltooiing van antileukemische therapie (bijvoorbeeld, maar niet beperkt tot, therapie met kleine moleculen of cytotoxische/myelo-suppressieve therapie), met de volgende uitzonderingen:

- hydroxyureum voor cytoreductie kan worden gestart en gelijktijdig met SNDX 5613 worden voortgezet;
- Fase 1 patiënten mogen intrathecale chemotherapie ontvangen ten tijde van de diagnostische lumbale punctie ten minste 24 uur vóór de start van SNDX 5613 en kan doorgaan met profylactische intrathecale chemotherapie beginnend in cyclus 2, naar goeddunken van de behandelend arts.;
- Fase 2- en Fase 1-backfill-patiënten kunnen te allen tijde profylactische intrathecale chemotherapie blijven ontvangen naar goeddunken van de behandelend arts.

12. Hematopoëtische groeifactoren: ten minste 7 dagen sinds de voltooiing van therapie met kortwerkende hematopoëtische groeifactoren en 14 dagen met langwerkende groeifactoren.

13. Biologicals (bijv. therapie met monoklonale antilichamen): ten minste 90 dagen of 5 halfwaarde-tijden, als dat korter is, sinds de voltooiing van therapie met een antineoplastisch biologisch middel.

14. Steroïden: ten minste 7 dagen sinds systemische glucocorticoïdtherapie, tenzij de patiënt een fysiologische dosering (equivalent aan ≤ 10 mg prednison dagelijks voor patiënten ≥ 18 jaar of ≤ 10 mg/m²/dag voor patiënten < 18 jaar) of cytoreductieve therapie krijgt.

Vereisten ten aanzien van adequate orgaanfunctie binnen 10 dagen vóór het begin van de behandeling.

15. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) op basis van de lokale praktijk van de instelling voor leeftijdsafhankelijke bepaling (bijv. Schwartz-formule voor pediatrie patiënten of Cockcroft-Gault-formule voor volwassenen): $GFR \geq 60$ mL/min/1.73m².

16. Adequate leverfunctie, gedefinieerd als:

- totaal bilirubine $< 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) voor de leeftijd of normaal geconjugeerd bilirubine;
- alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) $< 3 \times$ ULN

(tenzij toegeschreven aan aantasting door leukemie).

Referentietabellen voor criteria voor een normale leverfunctie naar leeftijd en geslacht v staan in sectie 10.9.

Andere vereisten voor adequate orgaanfuncties

17. Adequate hartfunctie, gedefinieerd als een ejectiefractie (EF) > 50%, bepaald door middel van een e

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Diagnose

1. Diagnose actieve acute promyelocyttaire leukemie.
2. Geïsoleerde extramedullair recidief (alleen fase 2)
3. Actieve ziekte van het CZS (cytologisch, zoals blasten op cytospin, of radiografisch). Patiënten bij wie de CZS-ziekte is verdwenen door ten minste één negatieve punctie voorafgaand aan de dosering, kunnen worden opgenomen en profylactische intrathecale chemotherapie kan tijdens de studie worden voortgezet. De volgende patiënten moeten tijdens de screeningsperiode een lumbale punctie of een punctie uit het Ommaya-reservoir ondergaan:
 - tekenen en symptomen van ziekte van het CZS;
 -
 - AML met monocytair fenotype;
 - WBC $\geq 50.000/\mu\text{l}$ bij presentatie;
 - voorgeschiedenis van CZS- of extramedullaire ziekte;
 - ALL of MPAL.

Infectie

4. Detecteerbare viruslast van humaan immunodeficiëntievirus (hiv) in de afgelopen 6 maanden. Bij patiënten met een bekende voorgeschiedenis van antilichamen tegen hiv 1/2 moet voorafgaand aan opname in het onderzoek in het onderzoek de viruslast worden vastgesteld.
5. Hepatitis B (gedefinieerd als positief voor hepatitis B-virus [HBV-] oppervlakte-antigeen en positief voor antilichamen tegen het HBV-core-antigeen, of positief voor HBV-desoxyribonucleïnezuur [DNA]
6. Hepatitis C (gedefinieerd als positief voor hepatitis C [HCV-] antilichaam met reflextest positief voor HCV-ribonucleïnezuur [RNA]).

Zwangerschap en borstvoeding

7. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden moet tijdens de screening een negatieve zwangerschapstest op serum worden verkregen en moet binnen 72 uur vóór de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel een negatieve zwangerschapstest op serum of urine worden verkregen. Als de test op urine positief is of indien niet kan worden bevestigd dat deze negatief is, moet een zwangerschapstest op serum worden gedaan.

Gelijktijdig voorkomende aandoeningen

8. Hartziekte:

- een van de volgende in de 6 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek: myocardinfarct, ongecontroleerde/instabiele angina pectoris, congestief hartfalen (klasse $\geq$ II volgens de classificatie van de New York Heart Association), levensbedreigende, ongecontroleerde aritmie, cerebrovasculair accident of transiënte ischemische aanval;
- QTc gecorrigeerd aan de hand van de Fridericia-methode (QTcF) > 450 msec (sectie 8.2.7).

9. Gastro-intestinale ziekte:

- Elk gastro-intestinaal probleem van het bovenste deel van het maagdarmkanaal welke waarschijnlijk van invloed kan zijn op de absorptie of inname van orale geneesmiddelen (bijv. gastroparese, maag-bypass, enz.);
- cirrose met een Child-Pugh-score B of C.

10. 'Graft versus host'-ziekte (Graft-Versus-Host Disease, GVHD): Tekenen of symptomen van acute of chronische GVHD $>$ graad 0 binnen 4 weken vóór de opname in het onderzoek. Alle transplantatiepatiënten moeten ten minste 4 weken vóór de opname in het onderzoek gestopt zijn met alle systemische immunosuppressieve therapieën en calcineurineremmers. Patiënten mogen worden behandeld met fysiologische doses steroïden.

11. Gelijktijdige maligniteit in de afgelopen 2 jaar met uitzondering van basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ (bijv. mamma carcinoom, baarmoederhalskanker in situ, melanoom in situ) behandeld met potentieel curatieve therapie, of gelijktijdig laaggradig lymfoom, dat asymptomatisch is en geen omvangrijke ziekte vertoont en geen tekenen van progressie vertoont, en waarvoor de patiënt geen systemische therapie of bestraling krijgt.

12. Gelijktijdige maligniteit moet gedurende deze periode in volledige remissie (CR) of geen bewijs van ziekte (NED) zijn.

13. Voorgeschiedenis van of gelijktijdige aandoening, therapie, laboratoriumafwijking of allergie voor hulpstoffen (zie de details van de formulering in de brochure van de onderzoeker) die naar de mening van de onderzoeker de resultaten van het onderzoek kunnen verstoren, de deelname van de patiënt voor de hele duur van het onderzoek kunnen belemmeren of waardoor deelname niet in het belang is van de patiënt.

Gelijktijdige medicatie en interventies

14. Alle andere commercieel verkrijgbare of experimentele antileukemische therapieën dan SNDX 5613, met de volgende uitzonderingen:

- kortetermijntoediening van corticosteroïd en/of hydroxyureum voor cytoreductie;
- In the Phase 2 portion and Phase 1 backfill, intrathecale chemotherapie voor

CZS-profylaxe is toegestaan, naar goeddunken van de behandelend arts. In het Fase 1 DLT evalueerbare cohort kan CZS-profylaxe worden voortgezet vanaf C2D1.

15. In fase 1 gelden enkele uitsluitingen: zie protocol voor meer details.

- Opmerking: fase 1 is niet van toepassing voor Nederland

In fase 2: Patiënten die SNDX 5613 niet met gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-remmer krijgen, moeten alle sterke CYP3A4-remmers ten minste 7 dagen voor de eerste dosis SNDX 5613 staken. Zij zullen de SNDX 5613 RP2D ontvangen voor patiënten die geen sterke CYP3A4 remmer gebruiken, en zij mogen doorgaan met het gebruik van matige of zwakke CYP3A4 remmers, inclusief fluconazol en isavuconazol.

Patiënten die SNDX 5613 zullen ontvangen met gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4 remmer azole antischimmel (itraconazol, ketoconazol, posaconazol, of voriconazol) moeten ten minste 24 uur voor de inschrijving met de behandeling met de azole antischimmel zijn begonnen. Zij zullen de SNDX 5613 RP2D ontvangen voor patiënten die een sterke CYP3A4-remmer gebruiken.

Merk op dat de RP2D voor SNDX 5613 voor patiënten die een sterke CYP3A4-remmer gebruiken versus patiënten die geen sterke CYP3A4-remmer gebruiken, wordt weergegeven in Tabel 9. Raadpleeg Bijlage 10.6 voor voorbeelden van sterke CYP3A4 remmers/inductoren.

16. Deelname aan fase 1 en fase 2: patiënten die het gelijktijdige gebruik van medicijnen nodig hebben waarvan bekend is of vermoed wordt dat ze het QT/QTc-interval verlengen, met uitzondering van geneesmiddelen met een laag risico op QT/QTc-verlenging die worden gebruikt als standaard ondersteunende therapieën (bijv. difenhydramine , famotidine, ondansetron, Bactrim) en de toegestane azolen in de relevante groepen van fase 1 en in fase 2. Zie bijlage 10.7 voor voorbeelden van medicijnen die geschikte vervangers kunnen zijn voor dergelijke medicijnen.

17. Ontvangst van een onderzoeksmiddel binnen 30 dagen na het starten van SNDX-5613, tenzij opnamecriteria 8, 9, 10 en 13 van toepassing zijn, dan moet de langere periode worden toegepast. Patiënten kunnen doorgaan met niet-interventioneel .

18. Patiënten die eerder zijn blootgesteld aan een menineremmer.

19. Elke gelijktijdige systemische behandeling ter preventie van GVHD.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-12-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	SNDX-5613
Generieke naam:	n/a

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2024
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	CTIS2024-513759-34-00
EudraCT	EUCTR2020-004104-34-NL
CCMO	NL77798.041.21