

# Inledande observationer med PledOx® i den öppna delen av PLIANT studien

Marie Bengtson RN, Malin Nittve, MSc Pharm, MBA och Jacques Näsström, PhD, MBA  
PledPharma AB, Grev Turegatan 11C, 3tr, SE-114 46 Stockholm

## Bakgrund:

Cytostatikainducerad neuropati är ett stort kliniskt problem och den främsta orsaken till att oxaliplatin-baserad terapi måste avbrytas. PLED (diPyridoxyl Etylen Diamin)-läkemedel har i tidiga kliniska studier visat tendens till att kunna minska neuropatier och allvarliga blodbilsrelaterade biverkningar av FOLFOX (1-3).

PledOx® (calmangafodipir) är en vidareutveckling och förbättring (4) av MRI-kontrastmedlet och PLED-läkemedlet mangafodipir som använts på fler än 200,000 patienter med god säkerhetsprofil. PledOx är i klinisk fas IIb utveckling för minskning av allvarliga eller livshotande biverkningar av FOLFOX-behandling vid tjocktarmscancer (CRC). PLIANT studien startar med en öppen säkerhetsutvärdering i sex mCRC-patienter med PledOx i 2 olika doser som förbehandling till FOLFOX. Den här postern presenterar resultaten från första öppna delen av studien.

## Material och metod:

**PLIANT studien** är utformad för att utvärdera om förbehandling med PledOx® (2 och 10 mikromol/kg) kan sänka frekvensen och svårighetsgraden av FOLFOX6-inducerade biverkningar bedömda enligt NCI-CTCAE v4, förutom neuropatier som bedöms enligt NCI-Sanofi kriterierna. Patienterna får även bl.a. skatta överkänslighet till kyla genom att lyfta upp en kall metallstav och gradera obehag på en 0-10 numerisk analog skala. För utförligare detaljer se, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

**Prövningsläkemedel:** PledOx (calmangafodipir) ges intravenöst som engångsdos under ca 5 minuter, 30 minuter före administrering av FOLFOX6.

**Cytostatikabehandling:** FOLFOX6 (kalcium-folinat eller kalcium-levofolinat, 5-FU och 85 mg/m<sup>2</sup> oxaliplatin) administreras varannan vecka i upp till 8 cykler.

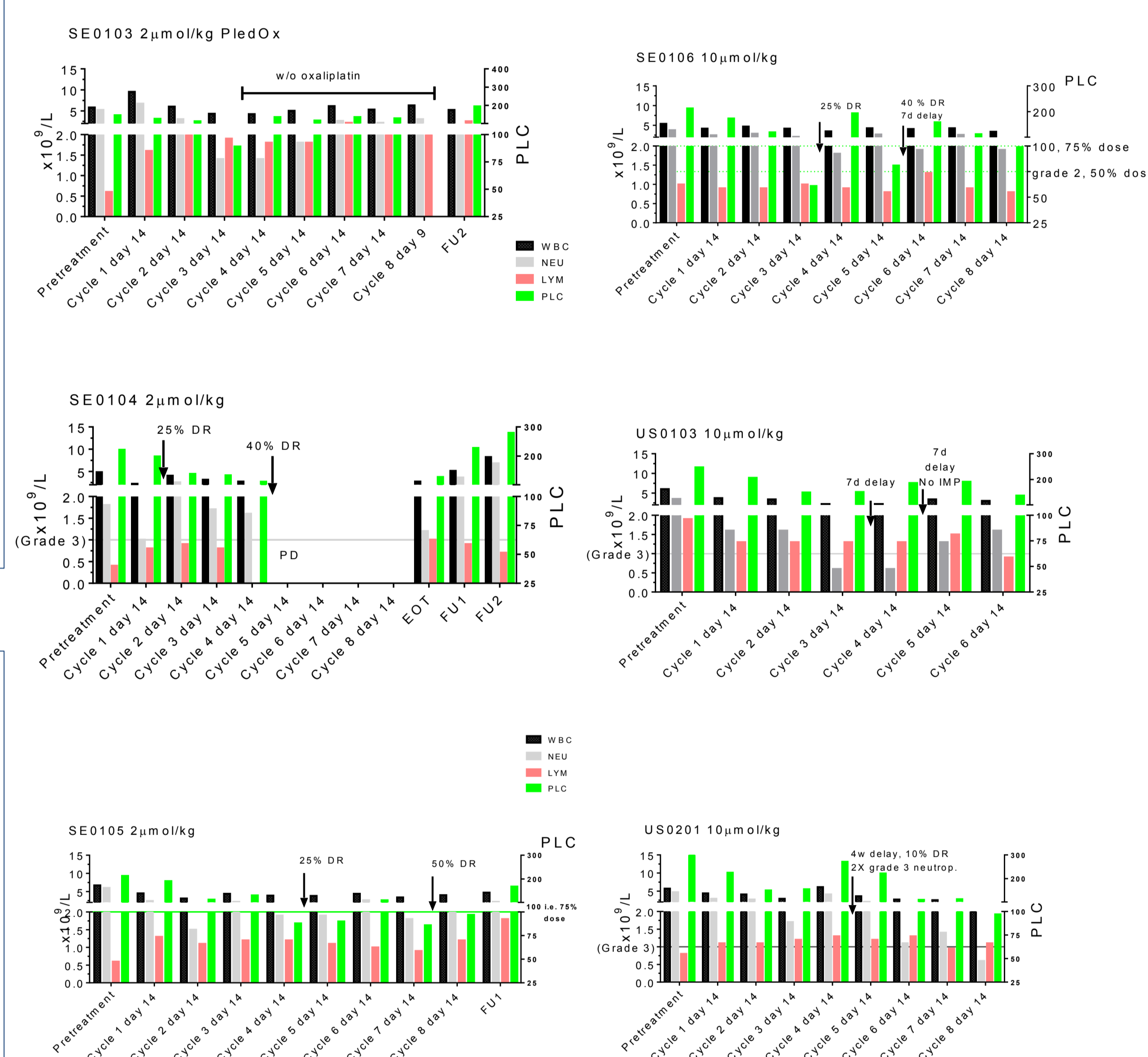
**Patientgrupp:** Patienter med biopsi verifierade och mätbara metastaser vid avancerad metastaserande tjocktarmscancer cancer (stadium IV), som är kemoterapi-naiva eller avslutat kemoterapi som adjuvant behandling minst 6 månader före undertecknandet av samtycke. Patienterna får ej tidigare ha behandlats med oxaliplatin.

## Resultat:

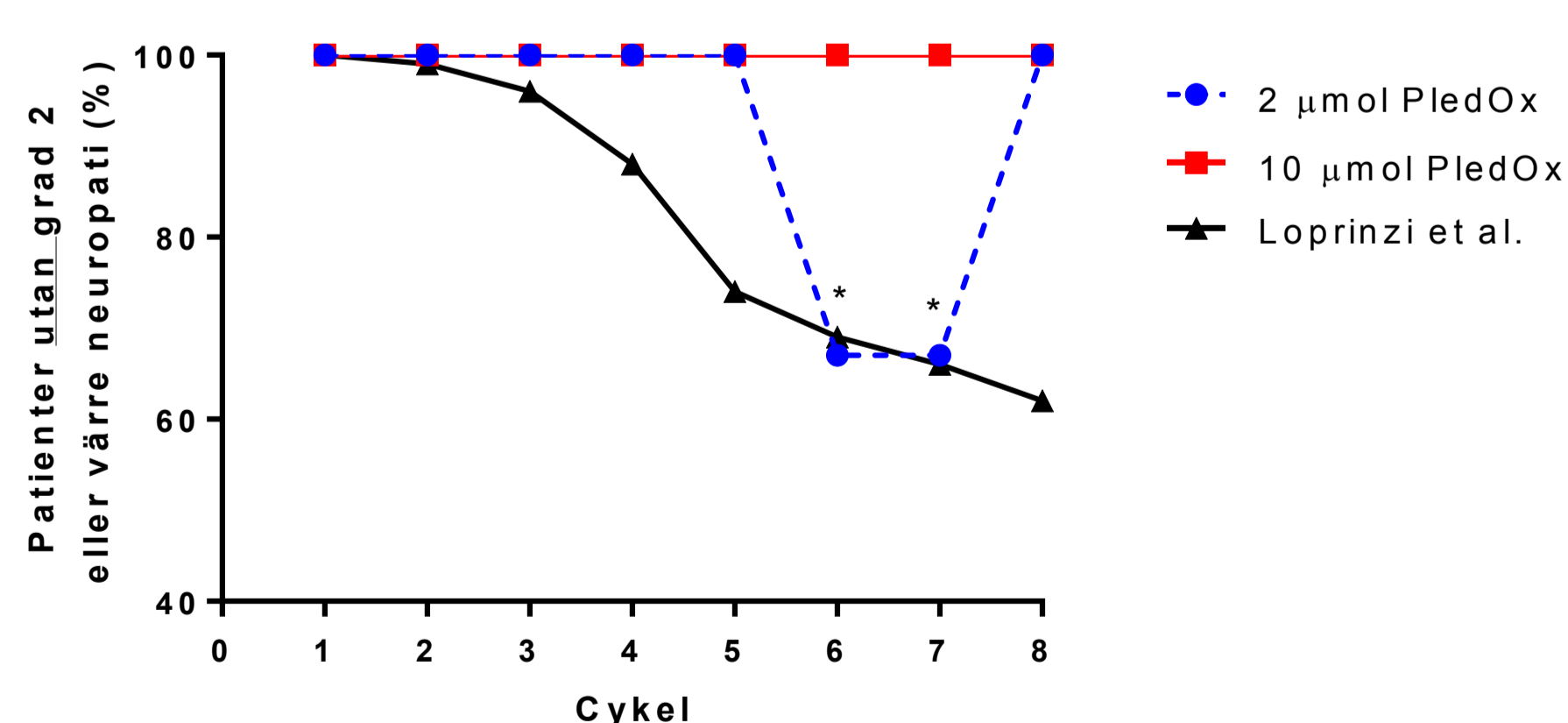
	1 Milda	2 Måttliga	3 Allvarliga	4 Livshotande
FOLFOX + PledOx 2 µmol/kg, n=3*	27	11	0	0
FOLFOX + PledOx 10 µmol/kg, n=3*	33	11	6 <sup>§</sup>	0
MANFOL studien			* Upp till 8 cykler	§5 av dessa var neutropenier
FOLFOX + placebo, n=7**	44	11	4	1

\*\* Under de 3 första cyklerna

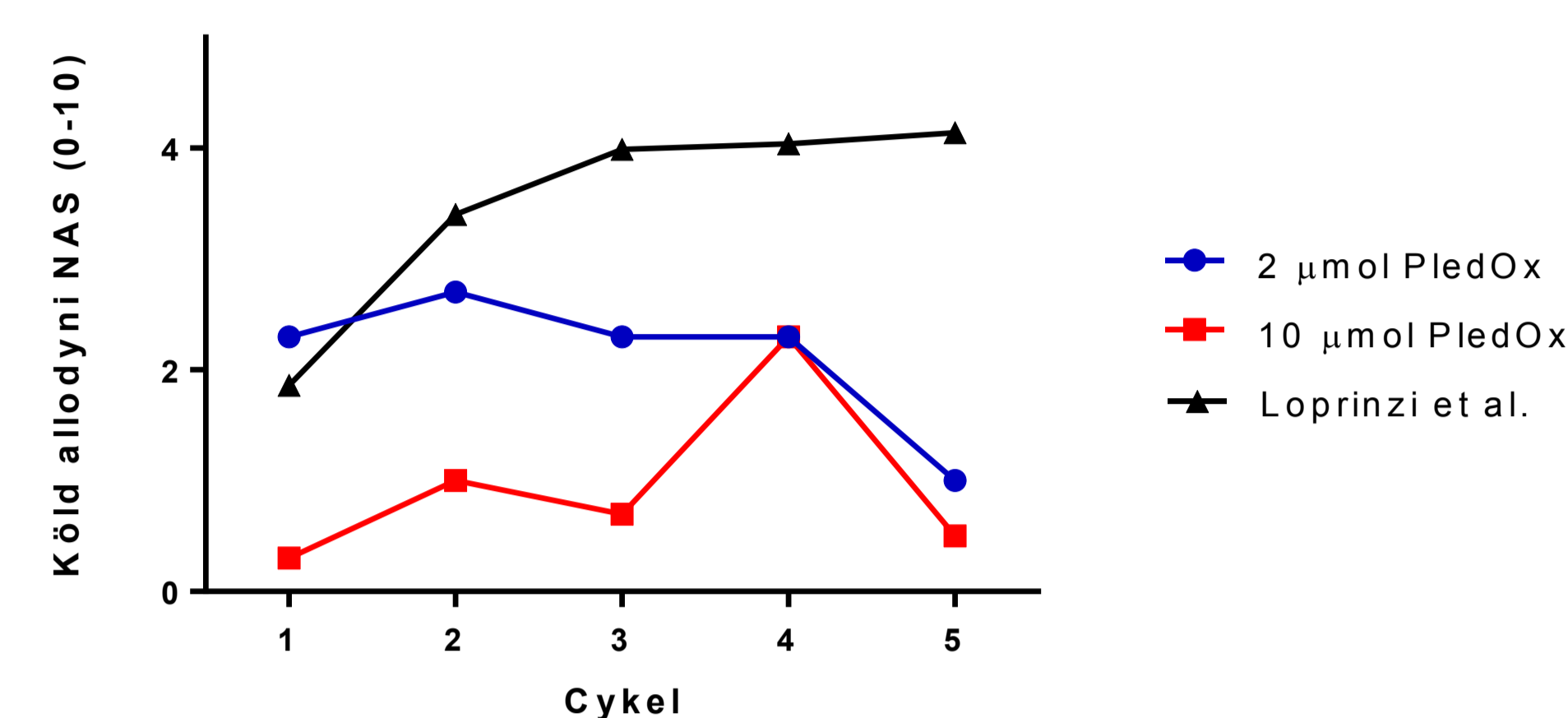
**Fig 1.** Effekt av PledOx® i första delen av PLIANT-studien – antal biverkningar enligt NCI-CTCAE. Jämförelse med placebo från Karlsson et al. (2)



**Fig 2.** Individuella blodbilden från upp till 8 cykler FOLFOX, för de första tre patienterna på 2 respektive 10 µmol PledOx. WBC – totala antalet vita blodkroppar, NEU – neutrofila granulocyter, LYM – lymfocyter och PLC – trombocyter. DR – dos reduktion, PD – progressiv sjukdom, w/o – utan, IMP – PledOx



**Fig 3.** Effekt av PledOx® i första delen av PLIANT-studien – känselstörningar. Tidpunkt då patienterna uppvisar känselstörningar (neuropatier) av grad ≥2 – skattning av läkare enligt NCI-Sanofi skalan. \*osäkra data pga att en patient övergående uppvisade grad 2 neuropati, men denna patient stod inte på oxaliplatin från cykel 4. Jämförelse med litteratordata från Loprinzi et al. (5)



**Fig 4.** Effekt av PledOx® i första delen av PLIANT-studien – överkänslighet mot kyla. Patientskattning av smärtsamma obehag från att vidröra kalla objekt. Numerisk analogskala (NAS, 0-10) där 0 är inget obehag och 10 är värsta tänkbara obehag. Värdena representerar patienternas skattning dag 2 efter cytostatikabehandlingen, då symptomen vanligtvis kulminerar. Jämförelse med litteratordata från Loprinzi et al. (5)

## Slutsats:

**Den viktigaste slutsatsen från öppna delen av studien, är att patienterna har tolererat PledOx® väl.**

Det finns redan nu en tydlig tendens till att PledOx kan minska svåra cytostatika-inducerade biverkningar. Med den lägsta dosen PledOx (2 µmol/kg) sågs inga grad 3 eller 4 (NCI CTCAE v4) biverkningar, och av grad 2 biverkningarna var endast en relaterad till minskning av vita blodkroppar. Med den högsta dosen PledOx (10 µmol/kg) observerades sex AE av grad 3, varav fem av dessa var relaterade till neutropeni.

**Den viktigaste observationen är att det inte påvisades någon oxaliplatin inducerad neuropati av grad 2 eller högre.**

*I den fortsatta studien kommer högsta dosen PledOx att sänkas till 5 µmol/kg för att ytterligare optimera effekten på såväl känselstörningar som blodbild.*

SOF Onkologidagarna 2014, Eskilstuna

## Referenser:

- (1) Yri OE, Vig J, Hegstad E, Hovde O, Pignon I, Jynge P. Mangafodipir as a cytoprotective adjunct to chemotherapy--a case report. *Acta Oncol.* 2009;48(4):633-5
- (2) Karlsson JO, Adolfsen K, Thelin B, Jynge P, Andersson RG, Falkner UG. First clinical experience with the magnetic resonance imaging contrast agent and superoxide dismutase mimetic mangafodipir as an adjunct in cancer chemotherapy-a translational study. *Transl Oncol.* 2012; 5(1):32-8.
- (3) Coriat R, Alexandre J, Nicco C, Quinquis L, Benoit E, Chéreau C, Lemaréchal H, Mir O, Borderie D, Tréluyer JM, Weill B, Coste J, Goldwasser F, Batteux F. Treatment of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy by intravenous mangafodipir. *J Clin Invest.* 2014;124(1):262-72.
- (4) Karlsson JO, Kurz T, Flechsig S, Näsström J, Andersson RG. Superior therapeutic index of calmangafodipir in comparison to mangafodipir as a chemotherapy adjunct. *Transl Oncol.* 2012; 5(6):492-502.
- (5) Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, Fehrenbacher L, Flynn KA, Atherton P, Seisler D, Qamar R, Lewis GC, Grothey A. Phase III Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Intravenous Calcium and Magnesium to Prevent Oxaliplatin-Induced Sensory Neurotoxicity (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol.* 2013 Dec 2. [Epub ahead of print]