

Een fase II-onderzoek naar PHA-739358 bij patiënten met gemetastaseerd hormoonrefractaire prostaatkanker.

Gepubliceerd: 11-12-2007 Laatst bijgewerkt: 10-05-2024

1) Het beoordelen van de antitumoractiviteit van PHA-739358, toegediend als een intraveneuze infusie volgens twee verschillende dosisschema's bij metastatische HRPc-patiënten die met ziekteprogressie tijdens/na eerdere behandeling met docetaxel. 2)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON31740

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AURA- 6202-007

Aandoening

- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

HRPC/ hormoon refractair gemetastaseerd prostaatcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nerviano Medical Sciences Srl, Italy

Overige ondersteuning: Nerviano MS

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hormoon refractair, PHA-739358, prostaat carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In de eerste drie maanden van de behandeling, gedefinieerd als het deel van de patiënten dat een verlaging van de PSA-concentratie bereikt van minimaal 50% ten opzichte van de uitgangswaarde, bevestigd door een tweede PSA-waarde, 4 of meer weken later bepaald.

Secundaire uitkomstmaten

* duur van de PSA-respons: gedefinieerd als de tijd na de datum van de eerste 25% daling van de PSA-concentratie ten opzichte van de uitgangswaarde tot de datum van de eerste 50% stijging van de PSA-concentratie ten opzichte van de laagste waarde, mits die stijging minimaal 2 ng/ml is of de concentratie terugkeert tot de uitgangswaarde.

* 30% daling PSA-concentratie: gedefinieerd als het deel van de patiënten dat een daling van de PSA-concentratie bereikt van minimaal 30% ten opzichte van de uitgangswaarde, bevestigd door een tweede PSA-waarde, 4 of meer weken later bepaald.

* PSA-snelheid: d.w.z. de snelheid van de wijziging in de PSA-concentraties gedurende de eerste 3 maanden van de behandeling.

* Progressievrije overleving (PFS, progression free survival): gedefinieerd als de tijd na de datum van randomisering tot de datum van de eerste constatering van progressie of overlijden door ongeacht welke oorzaak, wat zich het eerste voordoet. De progressie van de aandoening zal worden gedefinieerd volgens de

omschrijving in het volledige protocol.

* Objectieve tumorrespons: het deel van de patiënten met een meetbare aandoening bij de uitgangsbepaling dat een gedeeltelijke of volledige totale beste respons behaalt volgens de RECIST-criteria.

* Klinisch voordeel: het deel van de patiënten met een pijnscore van ≥ 2 op een pijnintensiteitsschaal van 10 punten en/of met een analgetische score van ≥ 1 op een analgetische schaal van 5 punten bij de uitgangsbepaling, dat een klinisch voordeel bereikt dat wordt gedefinieerd als:

- een daling in de pijnscore van ≥ 2 punten tijdens de behandeling in combinatie met een stabiele of verlaagde analgetische score in vergelijking met de uitgangswaarde, gedurende minimaal 2 weken

of

- een daling in de analgetische score van ≥ 1 punt in combinatie met een stabiele of verlaagde pijnscore in vergelijking met de uitgangswaarde, gedurende minimaal 2 weken

en

- prestatiestatusscore die niet is gewijzigd of is verlaagd ten opzichte van de uitgangswaarde.

* Totale veiligheidsprofiel: gekarakteriseerd door type, frequentie, ernst (gegradeerd op basis van de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE], versie 3.0), timing en relatie met de onderzoeksbehandeling van de bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen.

Uitstel/verlaging van de dosis zal worden gebruikt als aanvullende parameter

voor het beoordelen van de verdraagzaamheid van het schema.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PHA-739358 is een klein ATP-competitief molecuul dat op selectieve wijze Aurora A-, B- en C-kinase remt. Deze kinases vormen een eiwitfamilie die verschillende stappen in het mitotische en meiotische proces regelen en die overmatig tot expressie worden gebracht in diverse kankers, waaronder prostaatkanker. De antitumoractiviteit van PHA-739358 is aangetoond in diverse in-vitro- en in-vivo-onderzoeken waarbij de tumorgroei, inhibitie, regressie en behandeling werden onderzocht. In het murine, transgene prostaatcarcinoommodel TRAMP werd een tumorregressie van > 80% waargenomen bij 3 van de 16 dieren en een stabilisatie van de aandoening bij 10 van de 16 dieren die werden behandeld met PHA-739358.

Tot nu toe zijn er 6 klinische onderzoeken naar PHA-739358 gestart, waaronder twee fase I-dosisescalatieonderzoeken bij solide tumoren, waarbij twee verschillende behandelprogramma's worden getest (elke 4 weken een 6 uurs-intraveneuze infusie op dag 1, 8 en 15 en elke 2 weken een 24 uurs-intraveneuze infusie op dag 1), twee fase I-dosisescalatieonderzoeken bij hematologische maligniteiten, één pilot fase II-onderzoek bij CML en één fase II-onderzoek bij verschillende solide tumoren, welk onderzoek zojuist is gestart.

De klinische ervaring met PHA-739358 is te beperkt om conclusies te trekken aangaande het potentieel voor HRPc (4 uitvoerig eerder behandelde patiënten die deelnamen aan fase I, waarvan er één een gedeeltelijke daling van de PSA-concentratie (39%) en een stabilisatie van de aandoening gedurende 4 maanden vertoonde). Echter, de beschikbare gegevens over overexpressie van het PHA-739358-doel in prostaatkankermonsters, de tumorregressie/-stabilisatie met PHA-739358 waargenomen in-vivo in het TRAMP-model, samen met de voorspelbare, controleerbare en reversibele toxiciteiten tot nu toe waargenomen bij patiënten met solide tumoren, ondersteunen de voortzetting van klinisch onderzoek naar dit nieuwe middel bij HRPc-patiënten die verslechteren na of tijdens de standaard eerstelijnschemotherapie op basis van taxotere waarvoor geen standaardbehandeling voorhanden is.

Doel van het onderzoek

- 1) Het beoordelen van de antitumoractiviteit van PHA-739358, toegediend als een intraveneuze infusie volgens twee verschillende dosisschema's bij metastatische HRPc-patiënten die met ziekteprogressie tijdens/na eerdere behandeling met docetaxel.
- 2) Om een nauwkeurig idee te krijgen van de anti tumor activiteit van

PHA-739358 in de geselecteerde patiënten populatie (patiënten worden gestratificeerd op PSA response op eerdere docetaxel gebaseerde therapie) is in stap 2 een controle groep toegevoegd: mitoxantrone plus prednison of een goedgekeurde tweede lijns behandeling indien een middel is geregistreerd voor deze indicatie voor aanvang van de tweede stap van de studie.

Onderzoeksopzet

Een fase II, open-label, gerandomiseerd onderzoek naar PHA-739358, uitgevoerd in meerdere centra, bij ongeveer 118 volwassen patiënten met metastatische HRPC, met ziekte progressie tijden/na standaard eerstelijnschemotherapie op basis van docetaxel voor HRPC. De randomisering zal worden ingedeeld op basis van de PSA-respons op een eerdere behandeling op basis van docetaxel (50% daling of meer versus minder dan 25%). Het onderzoek bestaat uit twee stappen:

- in de eerste stap van het onderzoek zullen er 58 patiënten worden gerandomiseerd in één van de twee PHA-739358-dosisschema's in een 1:1 verhouding, d.w.z. 330 mg/m² toegediend als een 6 uurs-intraveneuze infusie op dag 1, 8 en 15 van een 28-daagse cyclus (arm A) of 500 mg/m² toegediend als een 24 uurs-intraveneuze infusie op dag 1 en 15 van een 28-daagse cyclus (arm B). De dosisintensiteit voor beide testschema's is gelijk: 990 en 1000 mg/m²/28-daagse cyclus voor arm A en arm B, respectievelijk. Voor elk PHA-739358-behandelschema wordt een tweestaps Simon's Mini Max-ontwerp gebruikt, waardoor vroegtijdige beëindiging in de eerste stap als gevolg van inactiviteit van één of beide schema's mogelijk is. Na voltooiing van de eerste stap wordt het beste PHA-739358-schema geselecteerd voor voortzetting naar de 2e stap. Dit op basis van de observatie van het aantal PSA-responsen dat nodig is voor voortzetting (minimaal 3 per 29 patiënten per arm) en het behandelingseffect op andere secundaire effectiviteits- en veiligheidseindpunten.
- Aannemende dat minimaal één van de twee PHA-739358-dosisschema's voldoet aan de vereisten voor voortzetting naar de 2e stap van het onderzoek, zal er een tweede randomisering plaatsvinden waarbij 54 patiënten worden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding tot het geselecteerde PHA-739358-schema of een controlebehandeling (mitoxantron plus prednison). De inclusie van een controlegroep in deze tweede stap van het onderzoek heeft tot doel de potentiële vooroordelen die bij de selectie van de onderzoekspopulatie kunnen optreden en die de resultaten kunnen beïnvloeden, te beperken. In het theoretische geval dat voor de start van het tweede deel van het onderzoek een andere tweede lijns behandeling beschikbaar komt (middels registratie en beschikbaarheid) wordt het design van de studie aangepast en wordt een amendement voorgelegd aan de toetsende Ethische Commissie

Onderzoeksproduct en/of interventie

PHA-739358 wordt gedoseerd aan de hand van de BSA van de patiënt. De dosering in arm A bedraagt 330 mg/m² gegeven op dag 1, 8, 15 (6 uurs infuus) of in arm B 500mg/m² gegeven

op dag 1 en dag 15 (24 uren infuus) in een cyclus van 28 dagen. Bij het uitblijven van een hematologische toxiciteit groter dan Graad 1 (uitgezonderd misselijkheid, braken en alopecia) in de eerste kuur mag de dosis verhoogd naar 400mg/m² in arm A en naar 580mg/m² in arm B.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten ondergaan voor deelname aan het onderzoek een volledig medisch onderzoek. Er worden een X-thorax, een hartfilmpje (ECG) en een scan (MUGA) van het hart gemaakt om de hartfunctie te bepalen. Bovendien wordt er met behulp van een CT-scan of MRI foto's gemaakt om de omvang van de tumor te bepalen. Deze worden elke twee cycli herhaald. Tevens wordt een botscan gemaakt om de status van de evt. botmetastase vast te stellen. Deze wordt elke 12 weken herhaald. Daarnaast wordt er bloed afgenomen voor laboratorium onderzoek. Bij alle patiënten hebben zal frequent bloed afgenomen worden (tenminste 2 keer in de 28 dagen). Er is een risico op pijn of blauwe plekken op de plaats waar het bloed wordt afgenomen. De hartfunctie zal, indien noodzakelijk, regelmatig met een hartscan worden gecontroleerd.

Contactpersonen

Publiek

Nerviano Medical Sciences Srl, Italy

Viale Pasteur 10
20014 Nerviano (mil)
IT

Wetenschappelijk

Nerviano Medical Sciences Srl, Italy

Viale Pasteur 10
20014 Nerviano (mil)
IT

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. Volwassen (leeftijd > 18 jaar) mannelijke patiënten.
2. Histologisch bevestigde diagnose van adenocarcinoom van de prostaat.
3. Metastatisch (stadium D3 volgens het Jewett Staging System).
4. Hormoonrefractaire aandoening, progressief na eerstelijnschemotherapie op basis van docetaxel. Voor patiënten met een meetbare aandoening wordt de progressie bepaald aan de hand van de RECIST-criteria. Voor patiënten zonder een meetbare aandoening is het optreden van nieuwe botlaesies in een botscan en stijging van de PSA-concentratie vereist volgens de aanbevelingen van de Prostate-Specific Antigen Working Group.
5. Patiënten die corticosteroïden toegediend krijgen als behandeling voor een gelijktijdig optredende aandoening, niet zijnde HRPc, moeten die behandeling voortzetten met dezelfde dosis.
6. Patiënten die worden behandeld met een bifosfonaattherapie moeten minimaal 4 weken voorafgaand aan deelname dezelfde dosis toegediend hebben gekregen.
7. Patiënten die geen chirurgische castratie hebben ondergaan, moeten een primaire androgeen deprivatie behandeling met een LHRH-analoog voortzetten, indien van toepassing, en de testosteronconcentratie moet < 50 ng/dL zijn.
8. Eerdere radiotherapie is toegestaan, mits er niet meer dan 25% van de beenmergreserve is bestraald en er minimaal 4 weken zijn verstreken na beëindiging van de eerdere radiotherapie tot deelname aan het onderzoek.
9. ECOG-prestatiestatus 0-2.
10. Levensverwachting van minimaal 3 maanden.
11. Verdwijning van alle acute toxische effecten (met uitzondering van alopecia) van een voorgaande operatie, radiotherapie, radiochirurgie of chemotherapie volgens NCI CTC (versie 3.0), graad ≤ 1.
12. De uitgangslaboratoriumwaarden voldoen aan de volgende vereisten:
 - Absolute neutrofielentelling (ANC)
≥ 1.500/mm³ (≥ 1,5 x 10⁹/L)
 - Trombocyten ≥ 100.000/mm³ (≥ 100 x 10⁹/L)
 - Hemoglobine ≥ 10,0 g/dL
 - Creatinine in serum ≥ 1,5 mg/dL (≥ 133 μmol/L)
 - Albumine in serum ≥ 3,0 g/dL

Totaal bilirubine in serum $\leq 1,5 \times \text{ULN}$

Levertransaminases (AST/ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$; $\leq 5 \times \text{ULN}$ in geval van levermetastasen

Alkalische fosfatase (ALP) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$; $\leq 5 \times \text{ULN}$ in geval van botmetastasen

AST/ALT = aspartaataminotransferase/alanineaminotransferase, ULN = bovenste normaalwaarde

13. Ondertekend en gedateerd informatie- en toestemmingsformulier om aan te geven dat de patiënt zich bewust is van de neoplastische aard van zijn aandoening en dat hij is geïnformeerd over de te volgen procedures, de experimentele aard van de behandeling, de mogelijke voordelen, bijwerkingen, ongemakken, risico's en alternatieve behandelingen.

14. Bereid en in staat zijn de geplande bezoeken af te leggen, het behandelingsplan te volgen, de laboratoriumtests te ondergaan, alsmede andere onderzoeksindicaties of procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Actuele deelname aan een ander therapeutisch klinisch onderzoek.
2. Het gebruik van een ander experimenteel geneesmiddel (geneesmiddelen die niet op de markt zijn gebracht, ongeacht voor welke indicatie) binnen 30 dagen voorafgaand aan de behandeling.
3. Meer dan één eerdere chemotherapielijn.
4. Bekend met een hersen- of leptomeningeale aandoening (uitgangsscan middels computertomografie [CT] of kernspintomografie [MRI] van de hersenen alleen vereist bij klinische verdenking op metastasen in het centrale zenuwstelsel).
5. Andere, eerdere maligniteit, met uitzondering van adequaat behandelde basaalcel- of plaveiselcelhuidkanker of oppervlakkige blaaskanker, danwel een andere vorm van kanker waarvan de patiënt gedurende minimaal 5 jaar aandoeningsvrij is.
6. Eerdere behandeling met radiofarmaceutica (zoals Strontium-89, Samarium-153) binnen 8 weken voorafgaand aan deelname.
7. Grote operatie binnen 4 weken of niet volledig hersteld voorafgaand aan dag 1.
8. De patiënt moet ermee instemmen niet voornemens te zijn een kind te concipiëren tijdens het onderzoek en in de 3 maanden volgend op het einde van de behandeling.
9. Ongecontroleerde hypertensie met een bloeddruk hoger dan 160/100 mmHg (stadium 2-hypertensie volgens de JNC 7/ NIH USA 2003-richtlijn).
10. Elk van de volgende in de afgelopen 6 maanden: myocardinfarct, instabiele angina, coronaire/perifere arteriële bypassgraft, symptomatisch congestief hartfalen, cerebrovasculair accident of transient ischemic attack, longembolie, diepveneuze trombose.
11. Cardiale dysrhythmieën graad ≥ 2 volgens NCI CTCAE, versie 3.0.
12. Bekende, actieve infecties, waaronder HIV-positiviteit
13. Voorgeschiedenis met allergische reacties op een gelijksoortig structureel bestanddeel, biologisch middel of product.
14. Andere, ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of laboratoriumafwijking die het risico verbonden aan de deelname aan het onderzoek of aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, kan verhogen of de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan verstoren en welke, naar de mening van de onderzoeker, de

patiënt ongeschikt maakt voor deelname aan dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-02-2008
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	geen
Generieke naam:	geen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-01-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2006-006136-21-NL
CCMO	NL19674.078.07