

Een fase 2, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van IPI-926 bij patiënten met uitgezaaid of lokaal gevorderd (inoperabel) chondrosarcoom

Gepubliceerd: 15-03-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

De primaire doelstellingen zijn: • De vergelijking van progressievrije overleving (PFS - *progression-free survival*) bij patiënten met metastaserend of lokaal gevorderd (inoperabel) chondrosarcoom die IPI-926 of placebo toegediend krijgen. • De...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Botstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38109

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Studie van IPI-926 bij patiënten met chondrosarcoom

Aandoening

- Botstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kraakbeenkanker, metastaserend of lokaal gevorderd (inoperabel) chondrosarcoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Infinity Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: de sponsor Infinity Pharmaceuticals;Inc. financiert de studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: metastaserend of lokaal gevorderd (inoperabel) chondrosarcoom, placebogecontroleerde, progressievrije overleving

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten zijn:

- PFS, gedefinieerd als tijd vanaf de randomisatie tot progressie van de ziekte of overlijden, na toediening van IPI-926 of placebo bij patiënten met metastaserend of lokaal gevorderd (inoperabel) chondrosarcoom.
- Incidentie van gemelde ongewenste voorvallen en afwijkende laboratoriumtestwaarden.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- TTP, gedefinieerd als tijd vanaf de randomisatie tot progressie van de ziekte, bij patiënten met metastaserend of lokaal gevorderd (inoperabel) chondrosarcoom die IPI-926 of placebo toegediend krijgen.
- OS, gedefinieerd als tijd vanaf de randomisatie tot overlijden, bij patiënten met metastaserend of lokaal gevorderd (inoperabel) chondrosarcoom die IPI-926 of placebo toegediend krijgen.
 - ORR, gedefinieerd als een algemene respons van ofwel partiële respons (PR) of complete respons (CR) op welk moment dan ook na de behandeling en in overeenstemming met de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)

versie 1.1 bij patiënten met metastaserend of lokaal gevorderd (inoperabel) chondrosarcoom die IPI-926 of placebo toegediend krijgen.

- PFS, TTP, OS en ORR na toediening van IPI-926 in het open-label gedeelte van de studie.
- Plasmaconcentraties van IPI-926 en de metaboliet IPI-541 ervan.

De exploratieve eindpunten zijn:

- Veranderingen in BPI-SF-scores bij patiënten behandeld met IPI 926 of placebo.
- Tekenen van Hedgehog-signaalremming in tumorweefsel.
- Evaluatie van tumormarkers, markers voor interactie tussen tumor en stroma, met inbegrip van de aanwezigheid van primaire cilia, en markers die de activiteit weergeven van de Hh signalerende route aan de hand van een analyse van eiwit, DNA en RNA.
- Onderzoek op de aanwezigheid van bijkomende tumorspecifieke eiwitten, DNA- of RNA-markers om het verband te bestuderen tussen de moleculaire kenmerken van de tumor en de respons op of klinisch voordeel van IPI-926
- Veranderingen in calcificatie binnen de tumor en het omliggende stroma aan de hand van een CT- of MRI-scan.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

IPI-926 is een krachtige remmer van het Hh-pad. Niet-klinische gegevens suggereren dat IPI-926 therapeutische resultaten bij patiënten met een

chondrosarcoom kan verbeteren; In de eerste fase I studie op mensen met solide tumoren, was IPI-926 goed getolereerd met DLTs bestaande uit omkeerbare verhogingen van AST en ALT. Infinity gaat om deze redenen een fase II uitvoeren om de veiligheid en werkzaamheid van IPI-926 met patiënten met metastaserend of lokaal gevorderd (inoperabel) chondrosarcoom na te gaan

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen zijn:

- De vergelijking van progressievrije overleving (PFS - *progression-free survival*) bij patiënten met metastaserend of lokaal gevorderd (inoperabel) chondrosarcoom die IPI-926 of placebo toegediend krijgen.
- De evaluatie van de veiligheid van IPI-926 bij patiënten met metastaserend of lokaal gevorderd (inoperabel) chondrosarcoom.

De secundaire doelstellingen zijn:

- De vergelijking van tijd tot progressie (TTP), algemene overleving (OS - *overall survival*), percentage voor algemene respons (ORR - *overall response rate*) en duur van respons bij patiënten met metastaserend of lokaal gevorderd (inoperabel) chondrosarcoom die IPI-926 of placebo toegediend krijgen.
- De beoordeling van PFS, TTP, OS en ORR na toediening van IPI-926 in het open-label gedeelte van de studie.
- Een onderzoek naar de farmacokinetiek van IPI-926 en de metaboliet IPI-541 ervan.

De exploratieve doelstellingen zijn:

- De evaluatie van veranderingen in pijnintensiteit bij patiënten die behandeld worden met IPI-926 of placebo.
- De evaluatie van farmacodynamische markers voor activiteit van IPI-926.
- De evaluatie van mogelijke, voorspellende markers voor activiteit van IPI-926.
- De beoordeling van veranderingen in de graad van calcificatie binnen de tumor en het omliggende stroma aan de hand van radiologische technieken bij patiënten die met IPI-926 of placebo worden behandeld.

Onderzoeksopzet

Studie IPI-926-04 is een fase 2, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische studie ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van 160 mg IPI-926 bij patiënten met metastaserend of lokaal gevorderd (inoperabel) chondrosarcoom. De studie bestaat uit een optioneel overstapgedeelte naar open-label IPI-926 voor patiënten die op willekeurige wijze placebo hebben toegewezen gekregen en bij wie progressie van de ziekte is vastgelegd. Patiënten die hiervoor in aanmerking komen, kunnen overstappen binnen 7 dagen na onafhankelijke bevestiging van progressie van de ziekte.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie. De patiënten worden willekeurig toegewezen een verhouding van 2:1 om IPI-926 of een placebo te krijgen. Deze studie omvat ook een facultatief open-labelgedeelte voor patiënten die een placebo kregen. Dat betekent dat alle patiënten die een placebo kregen in het blinde gedeelte van de studie, IPI-926 kunnen krijgen nadat er een progressie is vastgesteld.

Inschatting van belasting en risico

een overzicht van de risico's kan men vinden in het informed consent appendix 4

Contactpersonen

Publiek

Infinity Pharmaceuticals, Inc.

780 Memorial Drive
Cambridge, MA 02139
US

Wetenschappelijk

Infinity Pharmaceuticals, Inc.

780 Memorial Drive
Cambridge, MA 02139
US

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)

Patiënten komen in aanmerking voor deelname aan de studie als ze aan de volgende criteria beantwoorden:

1. De patiënt is minstens 18 jaar oud op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
2. Bij de patiënt is met pathologische bevindingen een conventioneel chondrosarcoom vastgesteld. (Opmerking: van de patiënt moeten één of meerdere tumorstalen beschikbaar zijn of de patiënt moet tumorstalen geven bij een nieuwe biopsie voor een centrale bevestiging van de diagnose. De centrale pathologische beoordeling vindt na de randomisatie plaats. Het recentste tumorweefselstaal wordt gebruikt voor de diagnose.)
Opmerking: let er zorgvuldig op dat er pathologisch gezien een conventioneel chondrosarcoom wordt vastgesteld. Minder vaak voorkomende subtypes als gededifferentieerde, mesenchymale, en clear cell chondrosarcomen zijn GEEN conventionele chondrosarcomen. Houd er rekening mee dat *extrasketaal myxoid chondrosarcoom* niet werkelijk een chondrosarcoom is (hoewel pathologen en oncologen deze historische term nog altijd gebruiken) en dat patiënten met deze aandoening NIET in aanmerking komen voor de studie.
3. De patiënt heeft metastasen op minstens 1 locatie of een lokaal gevorderde ziekte die de chirurg als inoperabel beschouwt.
4. De patiënt heeft minstens 1 radiologisch meetbare, te behandelen laesie volgens RECIST 1.1. Als de laesie voorafgaand met radiotherapie is behandeld, moet progressie van de laesie (gedefinieerd als radiologische groei van de laesie met minstens 20 %) zijn opgetreden na voltooiing van de radiotherapie.
5. Bij de patiënt moet uiterlijk 6 maanden vóór de screening progressie van de ziekte zijn vastgelegd met radiologie.
Opmerking: radiologische progressie van de ziekte, zoals gedefinieerd volgens RECIST, wordt gebaseerd op minstens twee sets van scans (ofwel MRI of CT) gemaakt in de periode van 6 maanden vóór de datum van de ondertekening van het toestemmingsformulier tot de dag waarop het studiegeneesmiddel voor het eerst wordt toegediend. De tweede van deze twee scans kan dienstdoen als aanvangsscan. Er zal een centrale beoordeling plaatsvinden van de scans die moeten bepalen of de patiënt voor deelname in aanmerking komt.
6. De patiënt heeft een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performantiestatus van 0 of 1.
7. De patiënt heeft een levensverwachting van minder dan 3 maanden.
8. De patiënt is hersteld tot *graad 1 of de aanvangswaarde voor gelijk welke toxiciteit als gevolg van een voorafgaande systemische behandeling, met uitzondering van alopecia.
9. Alle vrouwen op vruchtbare leeftijd, alle seksueel actieve mannelijke patiënten en alle partners van patiënten moeten ermee akkoord gaan doeltreffende voorbehoedsmiddelen te gebruiken tijdens de gehele duur van de studie en tot 30 dagen na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel. Vrouwen op vruchtbare leeftijd (gedefinieerd als geslachtsrijpe vrouwen die geen chirurgische sterilisatie ondergaan hebben of die niet op natuurlijke wijze postmenopauzaal zijn gedurende minstens 24 opeenvolgende maanden voor vrouwen ≤ 55 jaar, 12 opeenvolgende maanden voor vrouwen > 55 jaar) moeten een negatieve uitslag hebben voor een serum- of urinezwangerschapstest met β -humaan-choriongonadotropine

(β hCG). Doeltreffende voorbehoedsmiddelen bestaan uit het gebruik van orale voorbehoedsmiddelen of Depo-Provera, met een bijkomende barrièremethode (pessarium met zaaddodende gel of een condoom met een zaaddodend middel), twee barrièremethodes (pessarium in combinatie met een zaaddodende gel en een condoom met een zaaddodend middel), een partner die een vasectomie ondergaan heeft en totale onthouding van geslachtsgemeenschap.

10. De patiënt moet in staat zijn het bezoekschema van de studie en alle protocolvereisten na te leven.

11. De patiënt ondertekent uit vrije wil een informatie- en toestemmingsformulier.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten worden niet in de studie opgenomen als ze aan een van de volgende criteria beantwoorden:

1. Bij de patiënt zijn andere invasieve maligniteiten vastgelegd in de laatste 5 jaar, met uitzondering van een andere vorm van huidkanker dan melanoom en gelokaliseerd, genezen prostaat- en cervixcarcinoom.
2. De patiënt heeft in de 21 dagen vóór de eerste dosis van het studiegeneesmiddel een systemische kankerbehandeling gekregen of heeft in de 14 dagen vóór de eerste dosis van het studiegeneesmiddel radiotherapie gekregen.
3. De patiënt heeft eerder een behandeling gekregen met een hedgehog-routeremmer.
4. De patiënt heeft in de 28 dagen vóór dag 1 medisch significante, chirurgische procedures ondergaan of heeft significant, traumatisch letsel.
5. De patiënt heeft een ontoereikende hematologische functie, als volgt gedefinieerd:
 - Hemoglobine < 8,0 g/dl (80 g/l) (dit kan tot dit niveau verhoogd zijn door een infusie zolang er geen bewijs van een actieve bloeding is).
6. De patiënt heeft een ontoereikende leverfunctie, als volgt gedefinieerd:
 - Aspartaataminotransferase (AST) en/of alanineaminotransferase (ALT) > 2,5 x de normale bovengrens (ULN - *upper limit of normal*).
 - Totaal bilirubine > 1,5 x ULN (met uitzondering van patiënten met het gilbertsyndroom).
 - Cirrotische leveraandoening, actueel alcoholmisbruik, of bekende chronische actieve of acute hepatitis.
7. De patiënt heeft een ontoereikende nierfunctie, gedefinieerd als serumcreatinine > 1,5 x ULN.
8. De patiënt heeft in de laatste 6 maanden een voorgeschiedenis van beroerte, onstabiele angina, myocardinfarct of ventrikularitmie waarvoor medicatie of een mechanische controle noodzakelijk is.
9. De patiënt heeft een actieve infectie of gebruikt systemische antibiotica in de 72 uur vóór de behandeling.
10. De patiënt heeft een significante comorbide aandoening of ziekte waardoor de patiënt volgens de onderzoeker onnodig risico zou lopen of die de studie zou belemmeren. Voorbeelden daarvan zijn onder meer sepsis en een recent significant traumatisch letsel.
11. De patiënt is positief voor het humane immunodeficiëntievirus (hiv).

12. De patiënt is overgevoelig voor IPI-926 of voor een van de bestanddelen van IPI-926 of voor de placebocapsules.
13. De patiënt is een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft.
14. De patiënt gebruikt op dit moment medicatie of voedingsmiddelen waarvan bekend is dat ze matige tot sterke remmers van CYP3A4-activiteit zijn (zie bijlage 1).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-08-2011
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	Saridegib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2011
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2010-024518-74-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01310816
CCMO	NL35542.058.11