

Een fase II, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd multicentrisch onderzoek van VS-6063 bij proefpersonen met maligne pleuraal mesotheliom

Gepubliceerd: 27-06-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire werkzaamheidsdoelstellingen • Het vergelijken van de totale overleving (OS) bij proefpersonen met maligne pleuraal mesotheliom die VS-6063 of placebo ontvangen. • Het vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) bij proefpersonen met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40190

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VS-6063 Fase II Mesotheliom studie

Aandoening

- Mesotheliomen
- Pleura-aandoeningen

Synoniemen aandoening

longvlieskanker, pleuraal mesotheliom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Verastem

Overige ondersteuning: industry: Verastem

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: focal adhesion kinase, maligne pleuraal mesotheliom, onderhoudsbehandeling, VS-6063

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheidsdoelstellingen

- Het vergelijken van de totale overleving (OS) bij proefpersonen met maligne pleuraal mesotheliom die VS-6063 of placebo ontvangen.
- Het vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) bij proefpersonen met maligne pleuraal mesotheliom die VS-6063 of placebo ontvangen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidsdoelstelling

- Het bepalen van de kwaliteit van leven (QoL) bij proefpersonen die worden behandeld met VS-6063 of placebo met behulp van de voor mesotheliom gemodificeerde Lung Cancer Symptom Scale (LCSS-Meso).
- Het bepalen van het objectieve responspercentage (ORR) bij proefpersonen die VS 6063 of placebo ontvangen.

Onderzoekende werkzaamheidsdoelstellingen

- Het bepalen van de tijd tot nieuwe laesie bij proefpersonen die VS-6063 of placebo ontvangen.
- Het evalueren van de relatie van VS-6063 farmacokinetiek en resultaat.

- Het evalueren van de populatiefarmacokinetiek van VS-6063 bij proefpersonen met maligne pleuraal mesotheliom.

Veiligheidsdoelstellingen

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van VS-6063 bij proefpersonen met maligne pleuraal mesotheliom.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een fase II, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicentrisch onderzoek van VS-6063 bij proefpersonen met maligne pleuraal mesotheliom zonder progressie (bevestigde PR/SD) na ten minste 4 behandelingscycli met pemetrexed/cisplatine of pemetrexed/carboplatine. Ongeveer 40 % van de patiënten met MPM heeft mutaties in het NF-2 gen die leiden tot lage expressie van Merlin-proteïne (een tumorsuppressieproteïne). In eerdere onderzoeken hadden Merlin-negatieve proefpersonen (proefpersonen met mutaties in het neurofibromatose type 2 gen [NF2] die leiden tot lage Merlin-expressie) die werden behandeld met FAK-remmers langere mediane PFS dan Merlin-positieve proefpersonen (proefpersonen met hoge expressie van Merlin-proteïne) hadden.

In dit onderzoek wordt als hypothese aangenomen dat Merlin-lage proefpersonen beter kunnen reageren op VS-6063 (een FAK-remmer) dan Merlin-hoge proefpersonen. Om rekening te houden met mogelijke differentiële respons, zal in dit onderzoek een adaptief verrijkingsmodel worden gebruikt, waarbij opname na een interimanalyse beperkt kan worden tot proefpersonen in het Merlin-lage stratum. Beslissingen met betrekking tot verrijking zullen worden gebaseerd op een interimanalyse van PFS (een primair werkzaamheidseindpunt). Bovendien zal een volgende herbepaling van de steekproefgrootte worden uitgevoerd voor het primaire werkzaamheidseindpunt van OS.

Doel van het onderzoek

Primaire werkzaamheidsdoelstellingen

- Het vergelijken van de totale overleving (OS) bij proefpersonen met maligne pleuraal mesotheliom die VS-6063 of placebo ontvangen.
- Het vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) bij proefpersonen met

maligne pleuraal mesotheliom die VS-6063 of placebo ontvangen.

Secundaire werkzaamheidsdoelstelling

- Het bepalen van de kwaliteit van leven (QoL) bij proefpersonen die worden behandeld met VS-6063 of placebo met behulp van de voor mesotheliom gemodificeerde Lung Cancer Symptom Scale (LCSS-Meso).
- Het bepalen van het objectieve responspercentage (ORR) bij proefpersonen die VS 6063 of placebo ontvangen.

Onderzoekende werkzaamheidsdoelstellingen

- Het bepalen van de tijd tot nieuwe laesie bij proefpersonen die VS-6063 of placebo ontvangen.
- Het evalueren van de relatie van VS-6063 farmacokinetiek en resultaat.
- Het evalueren van de populatiefarmacokinetiek van VS-6063 bij proefpersonen met maligne pleuraal mesotheliom.

Veiligheidsdoelstellingen

- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van VS-6063 bij proefpersonen met maligne pleuraal mesotheliom.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een fase II, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd, multicentrisch onderzoek van VS-6063 bij proefpersonen met maligne pleuraal mesotheliom (MPM) zonder progressie (bevestigde Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST] status van PR [partiële respons] of SD [stabiele ziekte]) na ≥ 4 behandelingscycli met pemetrexed/cisplatine of pemetrexed/carboplatine.

Voorafgaand aan deelname aan en randomisatie in het onderzoek, zal de moesin-ezrin-radixin-achtige proteïne (Merlin) status van de tumor voor elke proefpersoon worden bepaald door immunohistochemie die wordt uitgevoerd in een centraal laboratorium.

Proefpersonen zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor het ontvangen van oraal VS-6063 400 mg tweemaal daags (BID) of overeenkomende placebo. Randomisatie zal worden gestratificeerd per Merlin-status van de tumor (hoog versus laag).

Progressie zal zowel lokaal als door middel van centrale beoordeling worden bepaald met behulp van RECIST Versie 1.1. Proefpersonen zullen behandeling blijven ontvangen tot ziekteprogressie of tot aan andere criteria voor beëindiging wordt voldaan. Radiografische progressie moet centraal worden bevestigd voordat men de proefpersoon laat stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel. De proefpersoon laten stoppen wegens klinische progressie zal naar inzicht van de onderzoeker zijn. Responsbeoordelingen zullen gedurende de eerste 25 weken om de 6 weken worden uitgevoerd. Na 25 weken behandeling zullen de responsbeoordelingen om de 8 weken plaatsvinden. Dezelfde beoordelingsmethode dient tijdens het gehele onderzoek te worden gebruikt.

Na documentatie van niet-fatale ziekteprogressie zullen alle proefpersonen door middel van telefonisch contact om de 2 maanden tot overlijden of het sluiten

van het onderzoek worden gevolgd op overleving.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor het ontvangen van oraal VS-6063 400 mg tweemaal daags (BID) of overeenkomende placebo. Randomisatie zal worden gestratificeerd per Merlin-status van de tumor (hoog versus laag).

Inschatting van belasting en risico

Er wordt verwacht dat patiënten minimaal 3,5 maand in de studie zullen zijn: maximaal 28 dagen in de screening fase, ongeveer 6 weken behandeling en een 30 daagse follow-up period. De antwoorden op vraag E6 zijn hierop gebaseerd.

Vanaf de start van de behandeling worden 2 maal per dag 1 of 2 tabletten ingenomen. De patiënt houdt een dagboek bij om de tijden te noteren. De patiënt blijft de medicatie innemen totdat progressie is aangetoond volgens de RECIST criteria.

De volgende bepalingen worden gedaan.

Ten behoeve van screening:

-informed consent, check in- en exclusie criteria, Merlin bepaling, medische achtergrond, demografie, lichamelijk onderzoek, Karnofsky score, ECG, vitale waarden, zwangerschaps test, klinisch chemisch en hematologisch onderzoek, stollings parameters, urine onderzoek, kwaliteit van leven, bepaling omvang van ziekte (CT scan), overige medicatie, ongewenste gebeurtenissen.

Bij start van de behandeling:

-check in- en exclusie criteria, lichamelijk onderzoek, Karnofsky score, ECG, vitale waarden, zwangerschaps test, klinisch chemisch en hematologisch onderzoek, stollings parameters, urine onderzoek, kwaliteit van leven, overige medicatie, ongewenste gebeurtenissen.

Daarna iedere 3 weken (week 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25):

lichamelijk onderzoek, Karnofsky score, ECG, vitale waarden, klinisch chemisch en hematologisch onderzoek, stollings parameters, urine onderzoek, kwaliteit van leven, bekijken doseringsdagboek, overige medicatie, ongewenste gebeurtenissen.

Vervolgens dezelfde onderzoeken iedere 4 weken.

T.b.v de Farmakinetiek worden de volgende bloedmonsters afgenomen:

In week 4 voor inname van de tabletten en 1 en 4 uur na inname

In week 7 voor inname van de tabletten en 2 en 6 uur na inname

In week 10 voor inname van de tabletten

In week 13 voor inname van de tabletten.

Op dag 1 wordt 2 uur na inname van de tabletten een extra ECG gemaakt.

In week 1 en week 4 wordt tevens bloed afgenomen voor biomarkers.

Bij de screening en daarna iedere 6 tot 8 weken wordt tijdens het bezoek aan het ziekenhuis ook een CT scan gemaakt voor het bepalen van de omvang van de tumor. Als bij het einde van de behandeling het langer dan 28 dagen geleden is dat er een CT scan is gemaakt, wordt de CT scan herhaald.

Aan het einde van de behandeling:
lichamelijk onderzoek, Karnofsky score, ECG, vitale waarden, zwangerschapstest, klinisch chemisch en hematologisch onderzoek, stollings parameters, urine onderzoek, kwaliteit van leven, bekijken doseringsdagboek, overige medicatie, ongewenste gebeurtenissen.

Bij de 30daagse follow-up:
lichamelijk onderzoek, Karnofsky score, vitale waarden, kwaliteit van leven, overige medicatie, ongewenste gebeurtenissen.

Daarna wordt de patiënt nog tot het einde van het onderzoek of tot overlijden iedere 2 maanden gebeld.

Contactpersonen

Publiek

Verastem

Kendrick Street, Suite 500 117
Needham, Massachusetts 02494
US

Wetenschappelijk

Verastem

Kendrick Street, Suite 500 117
Needham, Massachusetts 02494
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)

Inclusiecriteria:

- 1) In staat zijn te begrijpen en schriftelijke toestemming te geven na ontvangst van informatie en te voldoen aan onderzoeksprocedures.
- 2) Histologisch aangetoonde diagnose van MPM. Alle proefpersonen moeten biopsiemateriaal (archiefweefsel is acceptabel) beschikbaar hebben voor Verastem, Inc.
Protocol: VS-6063-202
Versie 1.017APR2013
Pagina 3
immunohistochemiebepaling van Merlin-status voorafgaand aan deelname.
- 3) Evalueerbare ziekte of meetbare ziekte als bepaald door RECIST versie 1.1.
- 4) Slechts één eerder chemotherapieregime ontvangen dat bestond uit ≥ 4 cycli met pemetrexed/cisplatine of pemetrexed/carboplatine; proefpersonen moeten documentatie van een voortdurende respons (bevestigde PR of SD) na voltooiing van dit regime hebben. Van proefpersonen die van cisplatine overstappen op carboplatine of vice versa binnen dezelfde behandelingskuur in verband met platinatoxiciteit zal men ervan uitgaan dat zij eerstelijns chemotherapie hebben gehad. N.B: Proefpersonen kunnen eerdere chirurgische resectie van hun ziekte hebben ondergaan op voorwaarde dat deze voor aanvang van de chemotherapie was voltooid.
- 5) Laatste dosis pemetrexed/cisplatine- of pemetrexed/carboplatine- therapie binnen ≤ 6 weken vóór toegang tot het onderzoek hebben ontvangen.
- 6) Basislijnevaluatie van kwaliteit van leven als bepaald door LCSS gemodificeerd voor mesotheliom voltooid hebben
- 7) Leeftijd ≥ 18 jaar.
- 8) Levensverwachting ≥ 3 maanden.
- 9) Alle eerdere door chemotherapie geïnduceerde toxiciteiten moeten voorafgaand aan randomisatie zijn verdwenen tot graad ≤ 1 .
- 10) Prestatiestatus conform Karnofsky-prestatieschaal ≥ 70 % (na palliatieve maatregelen

zoals pleurale drainage).

11) Gecorrigeerd QT-interval (QTc) <470 ms (als berekend door de Fridericia-correctieformule).

12) Adequate beenmergfunctie (hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl; trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$; absolute neutrofielentelling $\geq 1,5 \times 10^9/l$) zonder gebruik van hematopoëtische groeifactoren.

13) Adequate nierfunctie (creatinine $\leq 1,5 \times$ ULN [bovenlimiet van normaal] en/of glomerulaire filtratiesnelheid van ≥ 50 ml/min).

14) Adequate leverfunctie (totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN; aspartaattransaminase en alaninetransaminase $\leq 2,5 \times$ ULN).

15) Mannen en vrouwen die vruchtbaar zijn moeten bereid zijn adequate anticonceptie (dubbele barrière anticonceptie) te gebruiken voor de duur van de onderzoekstherapie en gedurende 3 maanden na de laatste dosis VS-6063.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

1) Op dit moment opgenomen in (of voltooid binnen 30 dagen vóór toediening van onderzoeksgeneesmiddel) een ander onderzoek naar een onderzoeksgeneesmiddel.

2) Gastro-intestinale (GI) aandoening die het slikken of de absorptie van onderzoeksgeneesmiddel zou kunnen verhinderen.

3) Voorgeschiedenis van bloeding, ulceratie of perforatie van het bovenste deel van het maag-darmkanaal binnen 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

4) Bekende voorgeschiedenis van syndroom van Gilbert.

5) Bekende voorgeschiedenis van beroerte of cerebrovasculair accident binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

6) Proefpersonen met bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) (testen niet nodig).

7) Proefpersonen met bekende infectie met hepatitis A, B of C virus (testen niet nodig).

8) Elke aanwijzing van ernstige actieve infecties.

9) Grote chirurgische ingreep binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

10) Ongecontroleerde of ernstige gelijktijdige medische aandoening (inclusief ongecontroleerde hersenmetastasen). Stabiele hersenmetastasen hetzij behandeld of onder behandeling met een stabiele dosis steroïden en/of anticonvulsiva (geen dosisverandering binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel), zullen worden toegestaan.

11) Ongecontroleerde of ernstige cardiovasculaire ziekte, inclusief myocardinfarct of instabiele angina binnen 6 maanden voorafgaand aan onderzoeksbehandeling, New York Heart Association (NYHA) Klasse II of hoger congestief hartfalen, ernstige aritmieën waarvoor medicatie voor behandeling nodig is, klinisch significante pericardiale ziekte of cardiale amyloïdose.

12) Bekende voorgeschiedenis van maligne hypertensie.

- 13) Psychiatrische ziekte of sociale situaties die compliantie met onderzoeksvereisten zou beperken.
- 14) Voorgeschiedenis van een andere invasieve maligne tumor gedurende de afgelopen 5 jaar.
- Adequaate behandelde niet-invasieve, niet-melanoom huidkankers evenals in situ carcinoom van de cervix binnen de afgelopen jaar zullen toegestaan zijn.
- 15) Eerdere behandeling met een focale adhesie kinase (FAK) remmer.
- 16) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-11-2013
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	VS-6063
Generieke naam:	focal adhesie kinase

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2013-001033-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01870609
CCMO	NL44213.031.13