

Een fase III, internationaal, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek van Rigosertib versus de behandelingskeuze van de arts in patiënten met myelodysplastisch syndroom (MDS) na falen van een hypomethylerend middel

Gepubliceerd: 10-11-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire werkzaamheid- Vergelijking van de totale overleving (OS: overall survival) van patiënten in de rigosertibgroep versus de groep met de door de arts gekozen behandeling bij alle patiënten en in een subgroep patiënten met een zeer hoog risico...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47424

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

04-30

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

myelodysplastisch syndroom, verstoorde productie van bloedcellen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Onconova Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: sponsor: Onconova Therapeutics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandelingskeuze van de arts', myelodysplastisch syndroom (MDS), Rigosertib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten van het onderzoek

Eindpunten voor de werkzaamheid: de primaire eindpunten voor de werkzaamheid zijn totale overleving van alle gerandomiseerde patiënten (ITT-populatie) en totale overleving van patiënten met zeer hoog risico als IPSS-R-score.

Secundaire uitkomstmaten

De andere eindpunten voor de werkzaamheid, in hiërarchische volgorde, zijn totale overleving van patiënten met de chromosoomafwijkingen monosomie 7 en/of trisomie 8, totale respons volgens de IWG-criteria uit 2006, kwaliteit-van-levenscores volgens de EuroQol EQ-5D-vragenlijst, respons van de beenmergblasten volgens de IWG-criteria uit 2006 en hematologische verbetering (erytroïden-, bloedplaatjes- of neutrofielenrespons) volgens de IWG-criteria uit 2006.

Farmacokinetiek: bloedmonsters voor de meting van rigosertib worden afgenomen bij patiënten die rigosertib krijgen in cyclus 1 (week 1) en cyclus 2 (week 3) op dag 1 van de infusie, 1 uur na aanvang hiervan, en op dag 2 van de infusie, 6 uur na aanvang hiervan.

Veiligheidseindpunten: ongewenste voorvallen; overlijden, andere ernstige

ongewenste voorvallen; ongewenste voorvallen die leiden tot stopzetting van de onderzoeksbehandeling; klinische laboratoriumafwijkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met hoogrisico-MDS bij wie behandeling met HMA heeft gefaald, hebben geen goedgekeurde alternatieve behandeloptie en een korte levensverwachting (ongeveer 4-6 maanden). We beogen patiënten met MDS te werven die een overmaat aan blasten hebben (5% tot 30% beenmergblasten) en progressie vertoonden tijdens, niet reageerden op of een terugval hadden na behandeling met azacitidine of decitabine of deze behandelingen niet verdragen. Het MDS van de patiënten moet zijn geclassificeerd als RAEB-1 of RAEB-2 volgens de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) of als refractaire anemie met overmaat aan blasten in transformatie (RAEB-t) op basis van de French-American-British (FAB)-classificatie. Rigosertib wordt in een dosering van 1800 mg/24 uur toegediend als een continue i.v. infusie van 72 uur, in de eerste 8 cycli op dag 1, 2 en 3 van een tweewekelijkse cyclus en daarna op dag 1, 2 en 3 van een vierwekelijkse cyclus.

De motivering voor het beoogde doseringsschema is als volgt:

1. In de 6 MDS/AML-onderzoeken die tot nu toe zijn uitgevoerd, bereikten patiënten die om de week (Q2W) een 3 dagen durende infusie met rigosertib kregen, een betere respons van beenmergblasten dan patiënten die wekelijks een 2 dagen durende infusie kregen in 3 weken van een vierwekelijkse cyclus. Verlenging van de infusieduur tot meer dan 3 dagen leidde niet tot verdere verbeteringen in de responspercentages van de beenmergblasten. Bovendien was de initiële respons van de beenmergblasten bij deze patiënten sterk gecorreleerd aan het overlevingsvoordeel.
2. De gekozen dosering van 1800 mg/24 uur rigosertib toegediend als een continue i.v. infusie Q2W van 72 uur is de vaakst toegediende dosering in de tot nu toe door ons uitgevoerde onderzoeken, inclusief het fase III-onderzoek 04-21 bij 299 patiënten met MDS, van wie er 199 rigosertib toegediend kregen. Er werd geen verbetering van de werkzaamheid gezien bij de patiënten die hogere doses rigosertib kregen vergeleken met de patiënten die de voor dit onderzoek gekozen dosering kregen en er werd geen verhoogd veiligheidsrisico waargenomen bij de dosering van 1800 mg/24 uur.

Doel van het onderzoek

Primaire werkzaamheid

- Vergelijking van de totale overleving (OS: overall survival) van patiënten in de rigosertibgroep versus de groep met de door de arts gekozen behandeling bij alle patiënten en in een subgroep patiënten met een zeer hoog risico volgens IPSS-R

Secundaire werkzaamheid

- Vergelijking van rigosertib met de door de arts gekozen behandeling ten aanzien van het volgende:

- o totale overleving van patiënten met de chromosoomafwijking monosomie 7
- o totale overleving van patiënten met de chromosoomafwijking trisomie 8
- o totale respons volgens de criteria van de Internationale Werkgroep (IWG) uit 2006

- o scores voor kwaliteit van leven (KvL) aan de hand van de EuroQol EQ-5D-vragenlijst

- o totale respons van de beenmergblasten volgens de IWG-criteria uit 2006

- o hematologische verbetering (HV) (erytroïden-, bloedplaatjes- of neutrofielenrespons) volgens de IWG-criteria uit 2006

Verkenkend: beoordeling van het volgende:

- mutatiestatus van het genoom van de beenmergcellen
- transformatietijd tot AML (gedefinieerd als een percentage blasten in beenmerg of perifere bloed > 30%)

Veiligheidsdoelstellingen: beoordeling van het volgende:

- veiligheid en verdraagbaarheid van rigosertib toegediend als 72 uur durende continue intraveneuze infusie versus de door de arts gekozen behandeling
- populatiefarmacokinetiek (PK) van rigosertib

Onderzoeksopzet

Opzet: open-label, gerandomiseerd (2:1), gecontroleerd, internationaal fase III-onderzoek

Patiëntenpopulatie: patiënten met MDS geclassificeerd als RAEB-1, RAEB-2 of RAEB-t na falende behandeling met azacitidine (AZA) of decitabine (DAC)

Behandelschema's:

- Rigosertib 1800 mg/24 uur toegediend als continue intraveneuze infusie van 72 uur op dag 1, 2 en 3 van de eerste acht 2-weekse cycli (N ~150 patiënten) en vervolgens op dag 1, 2 en 3 van een 4-weekse cyclus
- De alternatieve, door de arts gekozen behandeling (N ~ 75 patiënten) kan elke goedgekeurde standaardbehandeling zijn die frequent wordt toegepast bij MDS na het niet aanslaan van behandeling met hypomethylerende middelen. Experimentele behandelingen zijn niet toegestaan.

Als een patiënt op een andere door de arts gekozen behandeling moet overstappen, moet die patiënt stoppen met de onderzoeksbehandeling, waarbij ongewenste voorvallen gedurende 30 dagen na stopzetting van de initiële onderzoeksbehandeling moeten worden gevolgd.

Voorafgaand aan randomisatie stratificatie naar de classificatie zeer hoog risico (ZHR) volgens IPSS-R vs. niet-ZHR en naar geografische regio (Noord-Amerika vs. Europa vs. Azië) (voor dit onderzoek worden Australië, Nieuw-Zeeland en Israël in de Europa-groep opgenomen).

Duur van de behandeling: tot ziekteprogressie volgens de IWG-criteria uit 2006 (d.w.z. 50% toename van BM-blasten of verergering van cytopenieën) of optreden van een onaanvaardbare toxiciteit of onverdraagbaarheid. Alle patiënten worden voor overleving gevolgd tot het overlijden.

Gelijktijdige behandeling die in beide behandelgroepen is toegestaan: transfusies met rode bloedcellen en bloedplaatjes, groeifactoren (erytropoëetine, granulocytkoloniestimulerende factor [G-CSF], trombopoëetine [TPO]). Zodra er sprake is van progressie van MDS en de patiënt is gestopt met de onderzoeksbehandeling van een van beide armen, zijn andere behandelingen (met uitzondering van rigosertib) toegestaan afhankelijk van het oordeel van de onderzoeker.

Commissie voor gegevenscontrole (data monitoring committee, DMC): er wordt een onafhankelijke DMC opgericht voor de beoordeling van de patiëntveiligheid en de resultaten van de interim-analyse. De DMC beoordeelt de uitkomsten van de interim-analyse en kan stopzetting van het onderzoek in verband met futiliteit aanbevelen of voortzetting zoals in eerste instantie was gepland. De DMC kan ook adviseren de steekproefgrootte uit te breiden aan de hand van een adaptief algoritme voor de opzet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksbehandelingen, dosering en wijze van toediening - Rigosertibnatrium wordt geleverd door Onconova Therapeutics, Inc. als een steriele geconcentreerde oplossing die moet worden bewaard bij 2 °C tot 8 °C en vlak voor toediening moet worden verdund in 0,9% natriumchloride voor injectie. Gereconstitueerd rigosertib moet bij kamertemperatuur worden bewaard en de toediening moet starten binnen 6 uur na reconstitutie via een poort of centrale lijn met gebruikmaking van een infuuspomp met inlinefilter. De infuuszakken moeten elke 24 uur worden verwisseld. - Dosering van rigosertib: 1800 mg/24 uur als een continue intraveneuze infusie van 72 uur eens per twee weken gedurende de eerste acht 2-weekse cycli (d.w.z. 16 weken, indien er geen sprake is van vertraging van de toediening) en vervolgens elke 4 weken. - Doseringaanpassingen van rigosertib worden gebaseerd op hematologische en niet-hematologische toxiciteiten. - Een door de arts gekozen behandeling (goedgekeurde of standaardbehandeling, op grond van veelgebruikte behandelingen voor MDS na gebruik van hypomethylerende middelen). De geneesmiddelen die worden gebruikt in de arm met door de arts gekozen behandelingen, moeten worden gebruikt conform de aanbevelingen, indien klinisch aangewezen (bijv. doserings- en toedieningsschema) zoals vermeld in de bijbehorende samenvatting van de productkenmerken (SPC) en de voorschrijfinformatie van deze geneesmiddelen. Experimentele behandelingen zijn niet toegestaan. - Alle patiënten krijgen, afhankelijk van het klinische beeld, transfusies van rode bloedcellen en/of bloedplaatjes en groeifactoren.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek betekent een extra belasting voor patiënten omdat zij vaker bezoeken moeten afleggen dan bij standaardzorg. Dit is nodig om de deelnemers nauwlettend te kunnen controleren. Bovendien wordt het onderzoeksgeneesmiddel

gedurende 72 uur via een katheter toegediend en moeten de deelnemers tijdens deze 3 dagen durende infusie na 24 uur naar het onderzoekscentrum terugkomen om de infuuszak te laten verwisselen of moeten dan telkens 72 uur in de kliniek blijven. Deelnemers worden tevens aan risico's en bijwerkingen blootgesteld waaraan ze normaal bij de standaardbehandeling misschien niet blootgesteld zouden worden. Hoewel voor de deelnemers sprake is van extra risico's en een zwaardere belasting, hebben patiënten met hoogrisico-MDS bij wie behandeling met hypomethylerende middelen niet aanslaat, een korte levensverwachting (46 maanden) en zijn er geen goedgekeurde behandelingsalternatieven voor hen. Informatie over de risico's waarmee het onderzoeksgeneesmiddel in verband wordt gebracht, vindt u in de actuele Brochure voor de onderzoeker, v.21.1. Daarnaast staan in het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) de risico's en ongemakken vermeld waarmee het onderzoeksgeneesmiddel en de onderzoeksprocedures gepaard gaan. De risico-batenanalyse wordt beschreven in het document *Summary/Update Risk Benefit Profile* .

De mogelijke risico's die in samenhang met rigosertib zijn geconstateerd, worden als gerechtvaardigd beschouwd door de verwachte voordelen voor patiënten met myelodysplastisch syndroom of hematologische maligniteiten en patiënten met gevorderde kanker en solide tumoren. Aanhoudende nauwlettende monitoring om te bepalen of er sprake is van een toename in frequentie en/of ernst van deze voorvallen en om andere mogelijke veiligheidssignalen op te sporen, zal helpen bij de monitoring van de patiëntveiligheid en het risico voor patiënten in lopende en toekomstige onderzoeken zo klein mogelijk maken

Contactpersonen

Publiek

Onconova Therapeutics, Inc.

Pheasant Run 375
Newtown PA 18940
US

Wetenschappelijk

Onconova Therapeutics, Inc.

Pheasant Run 375
Newtown PA 18940
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)

- a. 18-81 jaar oud;
- b. de volgende ziekteclassificatie en cytogenetica bevestigd binnen 8 weken voorafgaand aan of tijdens screening:
 - * RAEB-1 volgens de MDS-criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) (5% tot < 10% BM-blasten)
 - * RAEB-2 volgens de MDS-criteria van de WHO (10% tot < 20% BM-blasten)
 - * RAEB-t volgens de gemodificeerde Frans-Amerikaans-Britse (FAB)-classificatie (20% tot 30% BM-blasten);
- c. ten minste één cytopenie (ANC < 1800/ μ l of bloedplaatjestelling < 100,000/ μ l of hemoglobine [Hgb] < 6,2 mmol/l);
- d. progressie (volgens de IWG-criteria uit 2006) op enig moment na instelling van behandeling met AZA of DAC
of
niet bereiken van complete of partiële respons of hematologische verbetering (HV) (volgens de IWG-criteria van 2006) na ten minste zes 4-weekse cycli van behandeling met AZA of vier 4-weekse of vier 6-weekse cycli van behandeling met DAC
of
recidief na initiële complete of partiële respons of HV (volgens de IWG-criteria uit 2006)
of
intolerantie voor AZA of DAC;
- e. totale duur van eerdere behandeling met een hypomethylerend middel $\leq$ 9 maanden en/of een totaal van $\leq$ 9 cycli van eerdere behandeling met hypomethylerend middel in $\leq$ 12 maanden;
- f. laatste dosis AZA of DAC in de 6 maanden voor de geplande datum van randomisatie, maar de patiënt moet $\geq$ 4 weken vóór randomisatie deze behandelingen al niet meer krijgen;
- g. niet gereageerd op, gerecidiveerd na, niet in aanmerking komend voor of niet gekozen voor allogene stamceltransplantatie;
- h. $\geq$ 4 weken vóór randomisatie gestopt met alle behandelingen voor MDS (inclusief AZA en

DAC); groeifactoren (G-CSF, erythropoëetine en TPO) en transfusies zijn toegestaan vóór en tijdens het onderzoek afhankelijk van het klinische beeld;

i. patiënten met 5q-syndroom mogen niet hebben gereageerd op of moeten progressie hebben vertoond bij behandeling met lenalidomide, waar dit beschikbaar en geïndiceerd is;

j. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus 0, 1 of 2;

k. bereidheid zich te houden aan de verboden en beperkingen zoals gespecificeerd in dit protocol;

l. de patiënt moet een document voor geïnformeerde toestemming hebben ondertekend om aan te geven dat de patiënt het doel en de noodzakelijke procedures van het onderzoek begrijpt en zich bereid verklaart om aan het onderzoek deel te nemen. Als een patiënt niet in staat is om zijn toestemming te geven, moet de wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger van de patiënt (zoals bepaald door de plaatselijke voorschriften) toestemming geven. Maar als de patiënt op enigerlei wijze zou aangeven dat hij/zij niet wil deelnemen, heeft dit voorrang en moet dit worden gerespecteerd [Deze vereiste geldt niet voor Nederland aangezien enkel patiënten die zelf toestemming kunnen geven aan de studie kunnen deelnemen].

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

a. eerdere deelname aan een klinisch onderzoek naar i.v. of oraal rigosertib; patiënten die niet door de screening voor andere rigosertibonderzoeken kwamen, komen wel in aanmerking voor screening voor deelname aan dit onderzoek;

b. in aanmerking komend voor inductiechemotherapie, zoals 7-10 dagen cytosine-arabioside plus 2-3 dagen met een antracycline of hooggedoseerd cytarabine (HDAC);

c. patiënten bij wie eerder AML is vastgesteld (gedefinieerd als een percentage blasten in beenmerg of perifeer bloed > 30%);

d. geschikte kandidaten voor allogene stamceltransplantatie; patiënten komen in aanmerking voor opname in het onderzoek als een geschikte kandidaat geen allogene stamceltransplantatie wil ondergaan of als geen geschikte donor kan worden gevonden;

e. een actieve maligniteit in het voorgaande jaar, met uitzondering van basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom of carcinoma in situ van de cervix of borst;

f. niet onder controle gebrachte bijkomende ziekte, inclusief, maar niet beperkt tot symptomatisch congestief hartfalen of instabiele angina pectoris;

g. actieve infectie die onvoldoende respons vertoont op passende behandeling;

h. totaal bilirubine $\geq 25,65$ mmol/l niet gerelateerd aan hemolyse of het syndroom van Gilbert;

i. alanineaminotransferase (ALAT)/aspartaataminotransferase (ASAT) $\geq 2,5$ x bovengrens van normaal (ULN);

j. serumcreatinine $\geq 176,8$ $\mu\text{mol/l}$ of eGFR (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid) < 40 ml/min.;

k. bekende actieve hiv, hepatitis B of hepatitis C, waarin actief als volgt wordt gedefinieerd:

a. HIV of hepatitis C - aanwezigheid van virale load

b. hepatitis B - antigeenpositief;

l. niet-gecorrigeerde hyponatriëmie (gedefinieerd als serumnatrium < 130 mmol/l);

- m. vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden (premenopauzaal en niet operatief gesteriliseerd) die borstvoeding geven of met een positieve zwangerschapstest op bèta-humaanchoriongonadotrofine (β HCG) in bloed bij screening;
- n. vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten met seksuele partners die zwanger kunnen worden en die niet bereid zijn te voldoen aan de strikte vereisten voor anticonceptie vóór opname in en gedurende het hele onderzoek, inclusief de 30 dagen durende follow-upperiode zonder behandeling;
- Voorbeelden van aanvaardbare anticonceptiemethoden zijn:
- contraceptiva op basis van oestrogeen-gestageen, geassocieerd met de remming van de eisprong (oraal, intravaginaal, transdermaal),
 - contraceptiva op basis van gestageen alleen, geassocieerd met de remming van de eisprong (oraal, injecteerbaar, implanteerbaar),
 - spiraaltjes (IUD*s),
 - intra-uteriene systemen met hormoonafgifte (IUS*s),
 - bilaterale afsluiting van de eileiders
 - gevasectomiseerde partner
 - seksuele onthouding als dit overeenkomt met de levensstijl van de persoon
- o. zware operatieve ingreep zonder volledig herstel of zware operatieve ingreep binnen 3 weken voorafgaand aan geplande randomisatie;
- p. niet onder controle gebrachte hypertensie;
- q. eerste manifestatie van epileptische aanvallen (binnen 3 maanden voorafgaand aan geplande randomisatie) of slecht onder controle gebrachte epileptische aanvallen;
- r. een ander gelijktijdig gebruikt middel in de onderzoeksfase of chemotherapie, radiotherapie, immuuntherapie of corticosteroïden (prednison tot 20 mg/dag of het equivalent hiervan is toegestaan voor chronische aandoeningen);
- s. behandeling met cytarabine ongeacht de dosis, lenalidomide of een andere behandeling gericht op de behandeling van MDS (anders dan groeifactoren en andere ondersteunende maatregelen) binnen 4 weken voorafgaand aan geplande randomisatie;
- t. onderzoeksbehandeling in de 4 weken voorafgaand aan geplande randomisatie;
- u. psychiatrische aandoening of sociale situatie die het vermogen van de patiënt zou beperken om de onderzoeksvereisten te verdragen en/of zich eraan te houden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	behandelingskeuze van de arts
Generieke naam:	behandelingskeuze van de arts
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rigosertib
Generieke naam:	Rigosertibnatrium

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2015-001476-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02562443
CCMO	NL57704.029.16