

Fase 2-onderzoek in één groep naar valemetostat tosylate als monotherapie bij proefpersonen met recidief/refractair perifeer T-cellymfoom

Gepubliceerd: 06-05-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Valemestostat-tosylaat kan epigenetische veranderingen modifieren, die een belangrijke rol spelen bij de pathogenese van PTCL. In een lopend open-label fase 1-onderzoek (DS3201-A-J101, gegevens cut-off van 25 december 2019), toonde valemestostat...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Non-Hodgkin T-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51259

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

VALENTINE-PTCL01

Aandoening

- Non-Hodgkin T-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Non-Hodgkin's lymfoom, PTCL

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Daiichi Sankyo Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase II, Recidief/Refractair, T-cel Lymfoom, Valemetostat Tosylate

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksdoelstelling:

- Het schatten van het objectieve responspercentage (objective response rate, ORR) met valemetostat tosylate als monotherapiebehandeling bij R/R PTCL, inclusief R/R ATL.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire onderzoeksdoelstellingen:

- Het bepalen van de duur van respons (duration of response, DoR)
- Het beoordelen van het CR-percentage
- Het beoordelen van de duur van CR (duration of CR, DoCR)
- Het beoordelen van de PR-percentage
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van valemetostat tosylate als monotherapie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor patiënten met R/R PTCL zijn de therapeutische opties momenteel beperkt. Belinostat, romidepsin en pralatrexate kregen een versnelde goedkeuring voor R/R PTCL in de VS, die respectievelijk 25,8%, 26,2% en 27% van de objective response rate (ORR) lieten zien. In de Europese Unie (EU) is geen enkel geneesmiddel goedgekeurd voor R/R PTCL. Forodesine, een purine nucleoside fosforylaseremmer, werd goedgekeurd in Japan met 22,5% van de ORR. Brentuximab vedotin, een antilichaam-geneesmiddelconjugaat tegen CD30, vertoonde 86% ORR in ALCL en is het enige geneesmiddel met volledige goedkeuring voor R/R PTCL in de

VS. In de VS en de EU is de indicatie echter beperkt tot ALCL waarin CD30 universeel tot uitdrukking komt. Hoewel conventionele chemotherapie kan worden gebruikt voor patiënten met R/R PTCL, is de responsduur vrij kort; monotherapie met bendamustine resulteerde in een mediane responsduur (DoR) van 3,5 maand. Patiënten die in staat zijn om een goede respons te bereiken (meestal CR), kunnen een allogene hematopoëtische celtransplantatie (HCT) ondergaan voor mogelijke genezing, maar de modaliteit is beperkt vanwege het gebrek aan adequate donoren en comorbiditeit van de patiënt. Er blijft dus een overtuigende on vervulde behoefte aan een beter therapeutisch regime voor patiënten met R/R PTCL.

Voor refractaire of recidiverende ATL heeft geen enkele therapie duidelijk overlevingsvoordelen aangetoond. Buiten Japan is er geen medicijn goedgekeurd voor recidiverende of refractaire ATL. Er bestaat dus een grote on vervulde behoefte voor nieuwe therapieën voor recidiverende of refractaire ATL-patiënten.

Recent bewijs suggereert dat PTCL, inclusief ATL, mogelijk wordt aangestuurd door epigenetische ontregeling. EZH1 en EZH2, katalytische subeenheden van het polycomb-repressieve complex 2, methyleren specifiek H3K27. Hypertrimethylering van H3K27 kan zorgen voor het inactiveren van tumorsuppressorgenen en is ook in verband gebracht met de progressie van lymfomen, waaronder PTCL en ATL. Valemetostat-tosylaate kan mogelijk epigenetische veranderingen modifieren, die een belangrijke rol spelen bij de pathogenese van PTCL.

Doel van het onderzoek

Valemetostat-tosylaate kan epigenetische veranderingen modifieren, die een belangrijke rol spelen bij de pathogenese van PTCL. In een lopend open-label fase 1-onderzoek (DS3201-A-J101, gegevens cut-off van 25 december 2019), toonde valemetostat-tosylaate-monotherapie ongeveer 62% ORR (34% CR-percentage) van 21 evalueerbare R/R PTCL-proefpersonen en ongeveer 50 % ORR (20% CR-percentage) van 10 evalueerbare R/R ATL-proefpersonen. Deze fase 2-studie zal de veiligheid en klinische activiteit van valemetostat-tosylaate verder karakteriseren en een schatting geven van het klinische voordeel zoals gemeten door ORR bij proefpersonen met R/R PTCL en R/R ATL.

Het primaire doel is om het klinisch voordeel van valemetostat-tosylaate-monotherapie te evalueren, door middel van de objective response rate te evalueren, zoals gemeten door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) bij recidiverend / refractair perifeer T-cellymfoom, inclusief recidiverend/refractair ATL proefpersonen.

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijd, multicentrisch, open-label, fase 2-onderzoek in één groep met 2 cohorten.

- Cohort 1: R/R PTCL
- Cohort 2: R/R ATL

Ongeveer 176 proefpersonen worden ingeschreven (ongeveer 128 proefpersonen met R/R PTCL en 48 proefpersonen met R/R ATL).

De interventionele fase van het onderzoek zal worden verdeeld in 3 periodes: Screening, behandeling en opvolging (inclusief de langetermijnopvolging [Long-Term Follow-up, LTFU]). De screeningsperiode zal ongeveer tot 28 dagen duren. Proefpersonen worden ingeschreven nadat ze als in aanmerking komend beschouwd worden en starten dan de behandelingsperiode. Proefpersonen ondergaan een ziektebeoordeling met radiografische beelden op regelmatig geplande intervallen.

De opvolgingsperiode begint na het bezoek voor einde van behandeling (End of Treatment, EOT), dat moet plaatsvinden binnen 7 dagen na de laatste dosis valemestostat tosylate of op het moment dat de beslissing om te stoppen met valemestostat tosylate is genomen (als deze later is dan 7 dagen na de laatste dosis valemestostat tosylate), tenzij er een medische aandoening is die proefpersonen verhindert om het bezoek binnen deze tijd af te ronden, of permanente stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel op welk moment ook. Daarnaast vindt er, na het EOT-bezoek, een 30-daags opvolgingsbezoek voor de veiligheid plaats, 30 dagen ($\pm$ 7 dagen) na de laatste dosis valemestostat tosylate. Vervolgens vinden LTFU-bezoeken om de 3 maanden plaats. De opvolgingsperiode voor overleving is minimaal 3 jaar na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel bij de laatste proefpersoon. De sponsor kan het onderzoek echter op welk moment ook stopzetten.

De primaire voltooiingsdatum voor cohort 1 is ten minste 10 maanden nadat de eerste dosis van de laatste proefpersoon ingeschreven voor cohort 1 heeft plaatsgevonden. Deze datum wordt gebruikt als de afkapdatum voor de primaire analyse voor cohort 1 in dit onderzoek.

De primaire voltooiingsdatum voor cohort 2 is de datum ten minste 10 maanden na de eerste dosis van de laatste proefpersoon ingeschreven voor cohort 2. Deze datum wordt gebruikt als de afkapdatum voor de primaire analyse voor cohort 2 in dit onderzoek. Alle proefpersonen die nog steeds behandeld worden of die zijn gestopt met het onderzoeksgeneesmiddel bij de primaire voltooiingsdatum, blijven het schema van procedures voor het onderzoek (tabel 1.1) volgen totdat het algehele einde van onderzoek (End of Study, EOS) is bereikt, of de proefpersoon onbereikbaar is voor opvolging, of de proefpersoon zijn/haar toestemming intrekt of tot de dood.

Algehele EOS vindt plaats wanneer het laatste bezoek van de proefpersoon heeft plaatsgevonden en wordt gedefinieerd als voltooiing van de opvolging voor overleving van ten minste 3 jaar na de eerste dosis van de laatste proefpersoon ofwel uit cohort 1 of cohort 2, afhankelijk van wat zich later voordoet.

De EOS van de proefpersoon wordt gedefinieerd als de datum van zijn/haar laatste onderzoeksbezoek/-contact.

Onderzoeksproduct en/of interventie

DS-3201b (valemestostat tosylate) 50 mg tabletten zijn witte, ronde, filmomhulde tabletten, die elk 50 mg DS-3201a als de vrije vorm van valemestostat tosylate bevatten. DS-3201b (valemestostat tosylate) 100 mg tabletten zijn grijs-rode, langwerpige, filmomhulde tabletten, die elk 100 mg DS-3201a als de vrije vorm van valemestostat tosylate bevatten. DS-3201b (valemestostat tosylate) wordt toegediend in een dosis van 200 mg eenmaal daags. Proefpersonen worden geïnstrueerd om valemestostat tosylate oraal in te nemen in nuchtere toestand (moeten ten minste 1 uur vóór of minstens 2 uur na een maaltijd worden genomen).

Inschatting van belasting en risico

Over het algemeen kunnen de proefpersonen fysiek of psychologisch ongemak ervaren door onderzoekstests, onderzoeksprocedures en vragenlijsten. Bovendien kunnen proefpersonen bijwerkingen van de studiemedicatie ervaren.

De studielast bestaat uit:

- Bezoeken van de onderzoekslocatie
- Lichamelijk onderzoek
- Opmeten vitale functies en gewicht
- ECOG en Karnofsky performance status
- Bloed en urine afname
- Zwangerschaptest
- ECG
- CT/MRI
- FDG/PET Scan
- Beoordeling van huid-laesies
- Mondslijmvlies uitstrijkje
- Bovenste gastro-intestinale endoscopie en eventuele colonscopie
- Beenmerg en tumor biopsie
- Innemen van studie medicatie

Contactpersonen

Publiek

Daiichi Sankyo Inc.

Mount Airy Road 211
Basking Ridge (New Jersey) 07920
US

Wetenschappelijk

Daiichi Sankyo Inc.

Mount Airy Road 211
Basking Ridge (New Jersey) 07920
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)

- Onderteken en dateer de ICF, voorafgaand aan de start van eventuele studiespecifieke kwalificatieprocedures.
- Proefpersonen ≥ 18 jaar of de wettelijke minimumleeftijd voor volwassenen (welke van de twee hoger is) op het moment dat de ICF wordt ondertekend.
- Prestatiestatus van de Eastern Cooperative Oncology Group van 0, 1 of 2.
- Cohort 1 (R/R PTCL): Moet pathologisch worden bevestigd door de lokale patholoog/onderzoekers; lokale histologische diagnose wordt gebruikt voor bepaling van de geschiktheid. Proefpersonen met de volgende subtypes van PTCL komen in aanmerking op basis van de 2016 WHO-classificatie voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel.⁵ Alle T-cel lymfoïde maligniteiten die hieronder niet vermeld staan, zijn uitgesloten. Hieronder vindt u de volledige lijst van in aanmerking komende subtypes:
 - * enteropathie-geassocieerd T-cellymfoom
 - * monomorfisch epitheliotropisch intestinaal T-cellymfoom
 - * heptosplenisch T-cellymfoom
 - * primair cutaan $\gamma\delta$ T-cellymfoom
 - * primair cutaan CD8+ agressief epidermotropisch cytotoxisch T-cellymfoom
 - * PTCL, niet anderszits gespecificeerd
 - * angioimmunoblastisch T-cellymfoom

- * folliculair T-cellymfoom
- * nodale PTCL met T-folliculaire helper (TFH) fenotype
- * anaplastisch grootcellig B-cellymfoom, ALK-positief
- * anaplastisch grootcellig B-cellymfoom, ALK-negatief
- Cohort 2 (R/R ATL): acuut, lymfoom of ongunstig chronisch type. R/R ATL moet pathologisch of hematocytologisch bevestigd worden door de lokale patholoog/onderzoekers; lokale histologische/hematocytologische diagnose zal worden gebruikt om de geschiktheid te bepalen. De positieve kleuring van anti-HTLV-1 antilichaam wordt lokaal bepaald om in aanmerking te komen.
- Moet ten minste één van de volgende laesies hebben die meetbaar zijn in 2 loodrechte dimensie op computertomografie (of magnetische resonantiebeeldvorming) op basis van lokaal radiologisch lezen:
 - * Langste diameter (LDi) $\geq 2,0$ cm voor een nodale laesie
 - * LDi $> 1,0$ cm voor een extranodale laesie
- * Voor cohort 2 (ATL) komen proefpersonen met de ziekte alleen in perifeer bloed en/of huidlaesies in aanmerking zoals hieronder gedefinieerd.
- O Een abnormaal aantal lymfocyten (feitelijke aantal) is $\geq 1,0 \times 10^9/l$ en de abnormale verhouding tussen lymfocyten en leukocyten is $\geq 5\%$.
- O Skin laesie(s) gemeten met gemodificeerde score van een op ernst gewogen beoordelingsinstrument.
- Gedocumenteerd refractaire, recidiverende of progressieve ziekte na ten minste 1 eerdere systemische therapie. Refractair wordt gedefinieerd als:
 - niet bereiken van een CR (of CRu voor ATL) na eerstelijns therapie
 - het niet bereiken van tenminste PR na tweedelijns therapie of daarna.
- Moet minimaal 1 eerdere lijn van systemische behandeling voor PTCL of ATL hebben gehad.
- * Proefpersonen moeten worden beschouwd als in aanmerking komend voor hematopoïetische celtransplantatie (HCT) tijdens de screening als gevolg van ziektestatus (actieve ziekte), comorbiditeiten of andere factoren; de reden for HCT ongeschiktheid moet duidelijk worden gedocumenteerd.
- * In cohort 1 moeten proefpersonen met ALCL eerdere behandeling met brentuximab vedotin hebben gehad.

Raadpleeg het protocol voor de volledige lijst met inclusiecriteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diagnose van mycosis fungoides, Sézary-syndroom en primaire cutane ALCL, en

systemische verspreiding van primaire cutane ALCL

- Diagnose van voorloper T-cel lymfatische leukemie en lymfoom (T-cel acute lymfatische leukemie en T-cel lymfatisch lymfoom), T-cel prolymfocytische leukemie of T-cel grote granulaire lymfatische leukemie
- Eerdere maligniteit binnen de voorafgaande 2 jaar behalve voor lokaal te genezen kanker die momenteel wordt beschouwd als genezen, zoals cutane basaal- of plaveiselcelcarcinoom, oppervlakkige blaaskanker of baarmoederhalskanker in situ, of een incidentele histologische bevinding van prostaatkanker
- Aanwezigheid van actieve betrokkenheid van lymfoom in het centrale zenuwstelsel
- Voorgeschiedenis van autologe hematopoïetische celtransplantatie (HCT) binnen 60 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel
- Voorgeschiedenis van allogene HCT binnen 90 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel
- Klinisch significante *graft-versus-host* ziekte (graft-versus-host disease, GVHD) of GVHD waarvoor systemische immunosuppressieve profylaxe of behandeling vereist zijn
- Onvoldoende uitwasperiode van eerdere op lymfoom gerichte behandeling voorafgaand aan inschrijving, als volgt gedefinieerd:
 - * Eerdere systemische behandeling (bijv. chemotherapie, immunomodulerende behandeling of behandeling met monoklonale antilichamen) binnen 3 weken vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel
 - * Heeft curatieve bestraling of een zware operatie ondergaan binnen 4 weken of palliatieve bestralingstherapie binnen 2 weken vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel
- Cardiovasculaire ziekte die niet onder controle of significant is, waaronder:
 - * Bewijs van verlenging van QT-/QTc-interval (bijv. herhaalde episodes van QT gecorrigeerd voor hartfrequentie via de methode van Friderica > 450 ms) (gemiddelde van drievoudige bepalingen)
 - * Gediagnosticeerd of vermoede lange QT-syndroom of bekende familiegeschiedenis van lange QT-syndroom
 - * Voorgeschiedenis van klinisch belangrijke ventrikularitmieën zoals ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren of torsade de pointe
 - * Aritmieën die niet onder controle zijn (proefpersonen met asymptomatisch atriumfibrilleren dat onder controle kan worden gehouden, kunnen worden ingeschreven) of asymptomatische aanhoudende ventriculaire tachycardie
 - * Proefpersoon heeft klinisch relevante bradycardie van * 50 bpm, tenzij de proefpersoon een pacemaker heeft

- * Voorgeschiedenis van tweede- of derdegraads hartblok. Personen met een voorgeschiedenis van een hartblok komen mogelijk in aanmerking als ze nu pacemakers hebben en geen voorgeschiedenis hebben van flauwvallen of klinisch relevante aritmie met pacemakers binnen 6 maanden vóór de screening
- * Myocardinfarct binnen 6 maanden vóór de screening
- * Angioplastiek of stentimplantatie binnen 6 maanden vóór de screening
- * Angina pectoris die niet onder controle is binnen 6 maanden vóór de screening
- * New York Heart Association klasse 3 of 4 congestief hartfalen
- * Coronaire/perifere arteriële bypass binnen 6 maanden vóór de screening
- * Hypertensie die niet onder controle is (systolische bloeddruk in rust > 180 mmHg of diastolische bloeddruk > 110 mmHg)
- * Volledige linker- of rechterbundeltakblok
 - Voorgeschiedenis van behandeling met andere EZH-remmers
 - Huidig gebruik van matige of sterke cytochroom P450 (CYP)3A inductoren (tabel 10.4)
 - Systemische behandeling met corticosteroïden (equivalent van > 10 mg prednison per dag). Opmerking: Korte kuur met systemische corticosteroïden (bijv. preventie/behandeling voor transfusiëreactie) of gebruik voor een niet-kankerindicatie (bijv. bijnierverving) is toegestaan.

Raadpleeg het protocol voor de volledige lijst met inclusiecriteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 01-02-2022
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Valemetostat Tosylate
Generieke naam: Valemetostat Tosylate

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-05-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-10-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-11-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-12-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-03-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-04-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-07-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2020-004954-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04703192
CCMO	NL76530.058.21