

Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase II-onderzoek ter evaluatie van Resminostat als onderhoudsbehandeling bij patiënten met gevorderd stadium (stadium IIB-IVB) mycosis fungoides (MF) of Sézary-syndroom (SS) bij wie met systemische behandeling ziektebeheersing is verkregen - het RESMAIN-onderzoek

Gepubliceerd: 20-07-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doelstelling De primaire doelstelling is het bepalen of onderhoudsbehandeling met resminostat leidt tot een langere progressievrije overleving (PFS) ten opzichte van placebo bij patiënten met een gevorderd stadium (stadium IIB-IVB) MF of SS...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55744

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

4SC-201-6-2015 (3590/0002)

Aandoening

- Non-Hodgkin T-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

lymfoom van de huid, Mycosis fungoïdes / Sézary-syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: 4SC AG

Overige ondersteuning: the sponsor 4SC AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase II, MF/SS, Onderhoudsbehandeling, Resminostat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid

Alle werkzaamheidsbeoordelingen zullen worden uitgevoerd conform de consensusverklaring uit 2011 van de ISCL, het United States Cutaneous Lymphoma Consortium (USCLC) en de Cutaneous Lymphoma Task Force van de EORTC met betrekking tot klinische eindpunten en responscriteria bij MF en SS.

Primair eindpunt

- PFS

De PFS is gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de eerste datum waarop aan de criteria voor progressieve ziekte is voldaan op basis van de algehele responscore of overlijden ongeacht de oorzaak in de afwezigheid van gedocumenteerde progressieve ziekte.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunt

- Tijd tot symptoomverergering (pruritus)

Secundaire eindpunten

- TTP
- TTNT
- PFS2
- PFS3
- ORR (CR, PR)
- DOR
- OS
- HrQoL
 - o VAS (jeuk)
 - o FACT-G
 - o Skindex-29
- PK-analyse (perifeer bloed)

Veiligheidseindpunten

- ongewenste voorvallen (adverse events; AE's)
- vitale functies (lichaamsgewicht, hartslag, systolische bloeddruk [systolic blood pressure; SBP], diastolische bloeddruk [diastolic blood pressure; DBP])
- 12-afleidingen-ECG's

- laboratoriumgegevens met betrekking tot de veiligheid (hematologie, klinische chemie)

Exploratieve eindpunten

- Biomarkers

- o beschrijvende analyse van veranderingen in gen- of eiwitexpressie gerelateerd aan het werkingsmechanisme van resminostat

- o exploratieve analyse van mogelijke biomarkers voor respons op behandeling met resminostat

- o exploratieve analyse van mogelijke prognostische biomarkers

- Overige

- o beschrijvende analyse van veranderingen in de mate waarin behandeling tegen jeuk nodig is

- o exploratieve analyse van verandering van de jeukscore op de VAS (bv. op basis van de oppervlakte onder de curve [area under the curve; AUC] per tijdsperiode voor de verschillende behandelgroepen)

- o evaluatie van de werkzaamheid van de blinding door middel van een enquête onder patiënten en onderzoekers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

(Onderstaande informatie is een uittreksel uit paragraaf 7 van het protocol. Raadpleeg het protocol voor de volledige informatie)

Primaire cutane T-cellymfomen (CTCL's) vertegenwoordigen een heterogene groep

extranodale non-Hodgkin-lymfomen (NHL) die ontstaan door maligne klonale transformatie van huid-'homing' (= met de huid als thuisbasis) en/of in de huid aanwezige T-cellen. CTCL's komen voornamelijk in de huid voor, maar kunnen in een later stadium ook voorkomen in de lymfeklieren, het bloed en de ingewanden. Het meest voorkomende subtype van CTCL is mycosis fungoides (MF), dat verantwoordelijk is voor ongeveer 60% van de primaire CTCL's; Sézary-syndroom (SS), een erythroderme en leukemische variant van CTCL, komt minder vaak voor (in ongeveer 5% van de gevallen van primair CTCL).

CTCL reageert, zelfs in gevorderde ziektestadia, op huidige behandelingsmethoden. De duur van de respons (duration of response; DOR) is echter doorgaans betrekkelijk kort en neemt af naarmate de ernst van de ziekte toeneemt. Geen van de bestaande behandelingen voor patiënten met CTCL is curatief. Daarom is de belangrijkste uitdaging wat betreft de behandeling op dit moment te zorgen dat remissies langer duren, zodat de ziekteprogressie wordt onderdrukt en de kwaliteit van leven verbetert, en de progressievrije overleving (progression free survival; PFS) en totale overleving (overall survival; OS) langer worden. Er zijn echter tot nu toe nog maar weinig officiële onderzoeken uitgevoerd naar onderhoudsbehandelingen bij MF/SS en er zijn op dit moment weinig aanwijzingen beschikbaar om als richtsnoer te dienen bij behandeling in de praktijk. Er is nog steeds een grote on vervulde medische behoefte aan nieuw te ontwikkelen middelen waarmee langdurige remissie en stabilisatie van de ziekte kan worden bereikt zonder overlappende toxiciteit met op dit moment beschikbare behandelingsmethoden, met name bij patiënten met een gevorderd stadium van CTCL.

Histon-deacetylases (HDAC's) zijn enzymen die de verwijdering van acetylgroepen van histonen katalyseren, waardoor er veranderingen optreden in de chromatinestructuur en de activiteit van de gentranscriptie. Daarnaast kunnen HDAC's ook op indirecte wijze de genexpressie reguleren. Het is bekend dat HDAC's een belangrijke functie hebben in de regulering van verschillende cellulaire eigenschappen die te maken hebben met de ontwikkeling en progressie van kanker. Remming van HDAC's is dan ook geassocieerd met anti-proliferatieve en anti-tumoractiviteit.

Resminostat remt de enzymactiviteit van verschillende HDAC-enzymen uit klassen I, IIb en IV, waaronder een duidelijke remming van HDAC6. De remming van de enzymatische activiteit van HDAC's door resminostat leidt tot veranderingen in de acetyleringsstatus van histon- en niet-histon-eiwitten, wat resulteert in zowel activatie als repressie van de transcriptie van genen die betrokken zijn bij pleiotrope effecten zoals de modulatie van biochemische routes, stoppen van de celgroei, differentiatie en apoptose.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

De primaire doelstelling is het bepalen of onderhoudsbehandeling met

resminostat leidt tot een langere progressievrije overleving (PFS) ten opzichte van placebo bij patiënten met een gevorderd stadium (stadium IIB-IVB) MF of SS bij wie met eerdere systemische behandeling ziektebeheersing (complete response; CR, partiële respons [PR] of stabiele ziekte; SD) is verkregen.

Secundaire doelstellingen

Belangrijkste secundaire doelstelling

- Bepalen of onderhoudsbehandeling met resminostat leidt tot een langere tijd tot symptoomverergering (pruritus) ten opzichte van placebo.

Secundaire doelstellingen

- Vergelijken van de tijd tot progressie (TTP) bij patiënten behandeld met resminostat versus placebo
- Vergelijken van tijd tot volgende behandeling (time to next treatment; TTNT) bij patiënten behandeld met resminostat versus placebo
- Bepalen van het effect van onderhoudsbehandeling met resminostat door middel van de PFS van volgende behandelingen (PFS2, PFS3)
- Vergelijken van het totale responspercentage (overall response rate; ORR, bestaande uit CR en PR) bij patiënten die behandeld worden met resminostat versus placebo
- Bepalen van het ORR (bestaande uit CR en PR) bij patiënten die ervoor hebben gekozen over te stappen op resminostat
- Vergelijken van de duur van de respons (DOR) bij patiënten behandeld met resminostat versus placebo
- Vergelijken van de totale overleving (OS) bij patiënten behandeld met resminostat versus placebo
- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van resminostat
- Vergelijken van veranderingen in parameters van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (health related quality of life; HrQoL) bij patiënten behandeld met resminostat versus placebo
- Bepalen van de farmacokinetica (pharmacokinetics; PK) van resminostat en metabolieten.

Exploratieve doelstellingen

- Analyse van eiwit- en RNA (ribonucleïnezuur)-biomarkers in perifere bloed en in biopten van huidlaesies
 - o expressieanalyse op basis van immunohistochemie (IHC) van met het werkingsmechanisme verband houdende doeleiwitten (bv. isoformen van histon-deacetylase [HDAC], en RAD23B) als biomarkers van de respons op de behandeling
 - o veranderingen in de expressie van circulerende cytokines en chemokines die verband houden met immuno-oncologie en cutaan T-cellymfoom (CTCL)-ziekte (bv. interleukine [IL]-22, IL-31, CCL17, vasculaire endotheliale groeifactor [VEGF]) in serum
 - o veranderingen in de expressie van genen (bv. verband houdend met de remming van HDAC, immuno-oncologie en CTCL-ziekte) in perifere bloedcellen en biopten van huidlaesies

- Evaluatie van de werkzaamheid van de blinding
- Veranderingen in de mate waarin behandeling tegen jeuk nodig is.
- Verandering in de jeukscore op de VAS (bv. op basis van de oppervlakte onder de curve [area under the curve; AUC] per tijdsperiode voor de verschillende behandelgroepen)

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, prospectief werkzaamheidsonderzoek. Patiënten zullen in een verhouding van 1:1 worden gerandomiseerd naar orale behandeling met resminostat of een overeenkomstige placebo. Patiënten zullen de onderzoeksbehandeling toedienen op dag 1 - 5 van iedere cyclus tot het optreden van ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Alle cycli duren 14 dagen.

Patiënten die om andere redenen dan ziekteprogressie de behandeling beëindigen, blijven geblindeerd en gaan na een einde-onderzoeksbezoek (EO-bezoek) naar de follow-up-fase op overleven. Van patiënten die de behandeling beëindigen vanwege ziekteprogressie wordt de blinding verbroken en voor deze patiënten zal een geschikte behandeling of follow-up worden bepaald. Patiënten van wie na het verbreken van de blinding blijkt dat ze zijn behandeld in onderzoeksgroep A (resminostat) krijgen het EO-bezoek en gaan dan naar de follow-up-fase op overleving. Patiënten van wie na het verbreken van de blinding blijkt dat ze zijn behandeld in onderzoeksgroep B (placebo) krijgen de mogelijkheid over te stappen op behandeling met resminostat of ondergaan de beoordelingen behorend bij het einde van het onderzoek en gaan dan naar de follow-up-fase op overleving.

Patiënten die overstappen op resminostat blijven behandeld worden volgens het onderzoeksschema (600 mg oraal eenmaal daags op dag 1 - 5 van behandelcycli van 14 dagen) en ondergaan veiligheids- en werkzaamheidsbeoordelingen volgens het onderzoeksschema, beginnend bij dag 1 van cyclus 1. Patiënten die zijn overgestapt kunnen behandeld blijven worden zolang zij naar het oordeel van de onderzoeker baat hebben bij de behandeling of tot het optreden van onaanvaardbare toxiciteit. Op dat moment zullen patiënten die zijn overgestapt opnieuw beoordelingen ondergaan behorend bij het einde van de behandeling, beoordelingen ondergaan behorend bij het eind van het onderzoek en naar de follow-up-fase op overleving gaan.

Volgens de planning zullen er 150 patiënten in het onderzoek worden opgenomen, te weten in totaal 75 patiënten in elke behandelgroep.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Resminostat (4SC 201) 600 mg (3 x 200 mg filmomhulde tablet) of overeenkomstige placebotablet.

Inschatting van belasting en risico

De niet-klinische en klinische gegevens die zijn verzameld over de HDAC-remmer resminostat wijzen op een positieve risico/batenverhouding voor het gebruik van resminostat bij patiënten met gevorderde vormen van kanker of hematologische maligniteiten. Resminostat kan mogelijk voorzien in een on vervulde medische behoefte bij patiënten met een gevorderd stadium van MF/SS aan een langdurige remissie en een hogere kwaliteit van leven bij een aanvaardbaar veiligheidsprofiel, en zonder nadelig effect op de immuunfunctie die nodig is om de levensbedreigende infectieuze complicaties bij CTCL te beperken.

In paragraaf 10.2.1 van het onderzoeksprotocol is een gedetailleerde beoordeling te vinden.

Contactpersonen

Publiek

4SC AG

Fraunhoferstr. 22
Planegg-Martinsried 82152
DE

Wetenschappelijk

4SC AG

Fraunhoferstr. 22
Planegg-Martinsried 82152
DE

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. Patiënten met histologisch bevestigde MF (stadium IIB IVB) of SS met een huidige volledige respons (complete response; CR), partiële respons (PR) of stabiele ziekte (stable disease; SD) na ten minste één eerdere systemische behandeling volgens plaatselijke normen (waaronder, maar niet beperkt tot, α -interferon, bexaroteen, extracorporele fotofereze, chemotherapie) elektronenbestraling van de gehele huid
 - de meest recente systemische behandeling dient 2-12 weken vóór randomisatie volgens planning voltooid te zijn of wegens onaanvaardbare toxiciteit te zijn gestaakt. Dus als een patient voordeel heeft van een behandeling moet deze niet worden gestopt.
2. Man of vrouw, ≥ 18 jaar
3. Voorafgaand aan onderzoeksgelateerde procedures is schriftelijk geïnformeerde toestemming verkregen
4. Functionele status 0-2 volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
5. Hematologische, lever- en nierfunctie voldoende, aangetoond door:
 - a) hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl (SI-eenheden (eenheden volgens Système international d'unités): 5,6 mmol/l)
 - b) absoluut aantal neutrofielen $\geq 1.000/\text{mm}^3$
 - c) bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$
 - d) alanine-aminotransferase en aspartaat-aminotransferase ≤ 2 keer de bovengrens van de normaalwaarde
 - e) totale bilirubine ≤ 2 mg/dl (SI-eenheden: 34,2 $\mu\text{mol/l}$) (tenzij bekend is dat proefpersoon het syndroom van Gilbert heeft)
 - f) serumcreatinine $\leq 1,5$ mg/dl (SI-eenheden: 132 $\mu\text{mol/l}$)
 - g) protrombintijd-'international normalized ratio' $\leq 2,3$
6. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (niet ten minste 1 jaar post-menopauzaal en niet chirurgisch gesteriliseerd) en mannen met partners in de vruchtbare leeftijd dienen seksuele onthouding in acht te nemen (dat wil zeggen geen heterosexuele gemeenschap hebben) of dienen gebruik te maken van zeer effectieve anticonceptiemethode (ten minste een van de volgende methoden: gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen (oraal, intravaginaal, of transdermaal) of hormonale anticonceptiemiddelen die alleen progesteron bevatten (oraal, geïnjecteerd of geïmplant, intra-uterien systeem, intra-uterien systeem wat hormonen afgeeft, vasectomie van de partner vanaf het moment van screening tot 30 dagen (vrouwelijke patiënten) of 3 maanden (mannelijke patiënten) na de laatste dosis onderzoeksbehandeling

7. Voldoende herstel van eerdere niet-hematologische toxiciteiten, met uitzondering van alopecia, tot $\leq$ NCI CTCAE-graad 1 (Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute)
8. In staat zich aan alle vereisten van het protocol te houden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met progressieve ziekte
2. Bekende aandoening van het centraal zenuwstelsel
3. Voorgeschiedenis van of huidige cardiovasculaire complicaties, waaronder instabiele angina pectoris, ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen (NYHA-klasse III of IV) (NYHA: New York Heart Association) gerelateerd aan primaire hartziekte, een aandoening waarvoor anti-aritmiebehandeling vereist is, ischemische hartziekte of ernstige hartklepaandoening, of een myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie
4. Uitgangswaarde-gecorrigeerd QT-interval (QTc-interval) > 500 milliseconden [NB: QTcF is relevant]
5. Voorgeschiedenis van aanvullende risicofactoren voor torsade de pointes (bv. hartfalen, hypokaliëmie, familie-anamnese van lang-QT-syndroom)
6. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-/QTc-interval verlengen
7. Gelijktijdig gebruik van andere specifieke anti-tumorbehandeling waaronder fotochemotherapie met ultraviolet-A-licht en psoralenen (PUVA), chemotherapie, immunotherapie, hormoontherapie, radiotherapie of experimentele geneesmiddelen
8. Eerdere of huidige kanker die qua primaire locatie of histologie afwijkt van CTCL, behalve curatief behandeld plaveiselcelcarcinoom van de huid stadium 0-1 en curatief behandeld maligne melanoom stadium 0-1A met een kleine kans op recidief/metastase naar het oordeel van de onderzoeker, cervixcarcinoom in situ, behandeld basaalcelcarcinoom, oppervlakkige blaastumoren (Ta, Tis en T1); iedere kanker die > 3 jaar vóór randomisatie curatief behandeld is, is toegestaan
9. Huidige aanwijzingen voor een ongecontroleerde, klinisch significante interne, psychiatrische of neurologische ziekte
10. Geestelijke toestand waardoor de persoon het proces van geïnformeerde toestemming niet kan begrijpen en/of de benodigde onderzoeksprocedures niet kan uitvoeren
11. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
12. Voorgeschiedenis van allergische reacties die toegeschreven zijn aan verbindingen die biologisch of chemisch vergelijkbaar in samenstelling zijn als de onderzoeksgeneesmiddelen
13. Huidig alcohol- en/of drugsmisbruik
14. Alle andere acute of chronische aandoeningen die naar het oordeel van de onderzoeker het vermogen van de patiënt tot deelname aan of afronding van het

onderzoek zouden beperken

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-08-2017
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Resminostat
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-11-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-07-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-09-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-04-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-08-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-01-2021
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	EUCTR2016-000807-99-NL
CCMO	NL57945.058.16