

FASE 2 STUDIE OM DE DOELTREFFENDHEID EN VEILIGHEID TE ONDERZOEKEN VAN SELINEXOR (KPT-330) BIJ PATIËNTEN MET RECIDIEVE GLIOMEN

Gepubliceerd: 27-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primair doel : De doeltreffendheid van Selinexor bepalen bij volwassenen met recidief GBM zoals bepaald door het percentage 6 maanden progressievrij overleven (6mPFS) Secundaire doelen: • De doeltreffendheid van Selinexor bepalen bij volwassenen met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42461

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KING (KPT-330 bij gliomen)
KCP-330-004

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Glioblastoom, Hersentumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Karyopharm Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Karyopharm Therapeutics Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2, Glioom, Monotherapie, Selinexor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

6-maanden progressievrij overlevingspercentage (6mPFS) (progressie van de ziekte omschreven volgens de RANO-criteria). We merken op dat er een tijdsspanne van ± 14 dagen wordt toegestaan rond het 6-maanden bezoek en dat ze wordt meegenomen in de berekening van de puntschatting van 6mPFS.

Secundaire uitkomstmaten

- Reactiepercentage volgens de RANO criteria
- Mediane algemene overleving (OS)
- Mediane progressievrij overleving (PFS)
- Veiligheid

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hooggradige gliomen (HGG) worden gedefinieerd als Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) graad 3 en 4 tumoren van glia oorsprong. Graad 4 tumoren worden glioblastoma (GBM) genoemd. Met ongeveer 70% is GBM het meest voorkomende type van kwaadaardige (maligne) primaire hersentumoren. Meer dan 14.000 gevallen per jaar werden onlangs bij volwassenen in de Verenigde Staten gediagnosticeerd. De prognose van GBM is heel slecht. Een extensieve infiltratie van het omgevende hersenweefsel beperkt de toegankelijkheid bij chirurgische resectie. Verzwarend door de bloed-hersen-barrière is het een hindernis voor veel chemotherapeutische middelen. Alleen kleine en lipofiele molecules, bijv.

nitrosoureas, kunnen hun doel bereiken. Bovendien is GBM vaak refractair bij cytotoxische middelen. Gemiddelde overleving (OS) vanaf de eerste diagnose is ongeveer 13-18 maanden.

Doel van het onderzoek

Primair doel :

De doeltreffendheid van Selinexor bepalen bij volwassenen met recidief GBM zoals bepaald door het percentage 6-maanden progressievrij overleven (6mPFS)

Secundaire doelen:

- De doeltreffendheid van Selinexor bepalen bij volwassenen met recidief GBM zoals bepaald door het percentage dat reageert volgens de criteria van Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)
- De doeltreffendheid van Selinexor bepalen bij volwassenen met recidief GBM zoals geraamd met behulp van de mediane algemene overleving (OS)
- De doeltreffendheid van Selinexor bepalen bij volwassenen met recidief GBM zoals bepaald met behulp van de mediane progressievrije overleving (PFS)
- De veiligheid en tolerantie van Selinexor evalueren

Explorerende doelen:

- Het voorlopige bewijs van doeltreffendheid van Selinexor evalueren in een groep van ongeveer 20 patiënten die een cytoreductieve operatie ondergingen (Arm A).
- De bloed/tumor verhouding van Selinexor van patiënten die voor de operatie behandeld werden met 50 mg/m² Selinexor vergelijken met het percentage patiënten die voor de operatie behandeld werden met 60 mg Selinexor.
- De doeltreffendheid, tolerantie en veiligheid van Selinexor (50 mg/m²) twee keer per week toegediend (Arm B) vergelijken met Selinexor (60 mg) twee keer per week toegediend (Arm C), en Selinexor (80 mg) eens per week toegediend (Arm D).
- Het voorlopige bewijs van doeltreffendheid van Selinexor evalueren in een groep van ongeveer 20 patiënten met recidief kwaadaardig glioom dat geen GBM is (Arm E).
- Het voorlopige bewijs van doeltreffendheid van Selinexor evalueren in een groep van ongeveer 10 patiënten met recidief GBM of AG dat ongevoelig is voor een anti-angiogenetische behandeling (Arm F).
- Exploratie van de reactie van de ziekte in verband met de mutationele status van isocitraatdehydrogenase (IDH) en de 1p/19q deletiestatus (Arm E).

Onderzoekopzet

- Open label, multicenter, fase 2 studie
- Patiënten zullen ofwel worden opgenomen in een explorerende chirurgische Arm (Arm A) met daaruit volgende opname voor patiënten die een operatie nodig hebben, of een Medische Arm (Arm B, Arm C, Arm D, Arm E of Arm F) voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een operatie. Patiënten in de chirurgische Arm (Arm A) zullen tot 3 doses Selinexor ontvangen voordat ze een operatie ondergaan en zullen opnieuw Selinexor nemen na hun herstel. Patiënten in de Medische Arm (Armen B, C, D, E, en F) zullen alleen met Selinexor worden behandeld. De patiënten zullen behandeld worden tot de ziekte vordert of tot de ontwikkeling van onaanvaardbare giftigheid. De patiënten zullen ook opgevolgd worden voor hun overlevingsstatus.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Screening: • lichamelijk onderzoek • een hartfilmpje (ECG) • gewicht, lengte, bloeddruk, hartslag, en lichaamstemperatuur • routine bloedonderzoek • urineonderzoek • Zuurstofgehalte in uw bloed (pulse-oximeter) • Prestatiescore • Neurologische test • Oogtest • Thoraxfoto • MRI scan • Zwangerschapstest voor vrouwen die niet postmenopauzaal of chirurgisch steriel zijn. • Een bloedstaal zal worden verzameld voor biomarker analyse. Bij elk bezoek zal het volgende gebeuren: • lichamelijk onderzoek en de vitale functies • Pulse-oximeter, ECG en een oogonderzoek kan worden uitgevoerd als dat nodig is • Prestatiescore • Neurologische test • Routine bloedonderzoek • Bloed monster voor biomarker analyse zal worden verzameld bij Cyclus 2 op Dag 1, bij Cyclus 3 op Dag 1 en bij Cyclus 4 op Dag 1. Om de 8 weken zal een MRI-scan worden gedaan. Einde van de behandeling: • Lichamelijk onderzoek en de vitale functies • Prestatiescore. • ECG • Neurologische test • Routine bloedonderzoek Follow-up Elke 4 weken beoordeling van de ziekte-toestand en elke 8 weken een MRI-scan Lange termijn follow-up Alle patiënten zullen ongeveer elke drie maanden worden gecontacteerd nadat ziekte gevorderd is om door te gaan met het verzamelen van informatie met betrekking tot kanker en of andere kankerbehandelingen.

Inschatting van belasting en risico

De belasting bestaat uit extra bloedafnames met het oog op veiligheidsobservaties van nier, lever en hematologische bloedwaarden. Het effect van de studiemedicatie in de patiënt zal bestudeerd worden in extra bloedafnames voor farmacokinetiek en farmacodynamiek. De oogarts controleert de patiënt tijdens de screening en daarna indien noodzakelijk. Tijdens kuur 1 en 2 zullen wekelijks polikliniek bezoeken plaatsvinden en tijdens kuur 3 t/m 5 elke 2 weken.

De patiënt zal gevraagd worden een dagboek betreffende de inname van selinexor in te vullen.

Alle andere studieprocedures zijn vergelijkbaar met de standaard zorg die patiënten ook zouden krijgen zonder studiedeelname.

Bijwerkingen van selinexor single-agent zijn over het algemeen mild,

vergelijkbaar met bijwerkingen geobserveerd in patiënten met maligne hematologische ziekten, en behandelbaar met standaard zorg.

Samengevat wordt in de studie een nieuw antitumor middel onderzocht in een patiëntengroep waarvoor bij een recidief na standaard therapie geen behandeling meer mogelijk is. De studie vervolgt alle risico*s door het continu meten van de veiligheidsparameters. De mogelijke risico*s worden beoordeeld als acceptabel en in balans met de mogelijke voordelen.

Contactpersonen

Publiek

Karyopharm Therapeutics, Inc.

Wells Ave, 2nd floor 85
Newton MA 02459
US

Wetenschappelijk

Karyopharm Therapeutics, Inc.

Wells Ave, 2nd floor 85
Newton MA 02459
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)

1. De volgende bevestigde diagnoses:;a. Armen A, B, C, en D: Pathologisch bevestigd GBM (met inbegrip van alle histologische varianten) bij de eerste diagnose met röntgenologisch bewijs van recidieve ziekte na behandeling met radiotherapie en temozolomide;;b. Arm E: Pathologisch bevestigde kwaadaardige gliomen die geen GBM zijn (WHO Graad 2 of Graad 3), met röntgenologisch bewijs van recidieve ziekte na behandeling met radiotherapie en minstens één lijn systemische behandeling;;c. Arm F: Pathologisch bevestigde GBM (met inbegrip van alle histologische varianten) of AG dat niet reageert op een anti-angiogenetische behandeling (omschreven als hervallen of voortgang van de ziekte volgens de RANO-criteria tijdens een eerdere therapie met bevacizumab of andere directe VEGF/VEGFR-remmers) met röntgenologisch bewijs van recidieve ziekte na behandeling met radiotherapie en temozolomide; ;2. Leeftijd ≥ 18 jaar;
3. Karnofsky Performance Status (KPS) ≥ 60 ;
4. Patiënten in de medische arm (Armen B, C, D, E, en F) moeten voor de uitgangswaarde MRI minstens 5 dagen op een stabiele of afnemende dosis (of geen) corticosteroïden staan;
5. Patiënten moeten een eerdere behandeling met radiotherapie en ofwel temozolomide (Armen A, B, C, D, en F) hebben ontvangen of minstens één lijn systemische behandeling (Arm E).
 - o Patiënten in de medische arm (Armen B, C, D, E, en F) moeten een interval van minstens 12 weken hebben tussen de voltooiing van de bestralingstherapie en de studie, tenzij er histologisch bewijs is van een actieve tumor, afkomstig van een uitgevoerde resectie.
6. Meetbare ziekte (volgens de RANO richtlijnen, 14 dagen voor de start van de behandeling). Meetbare ziekte na operatie in Arm A is niet vereist.
7. Schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen voor enige screeningprocedures. Patiënten moeten bereid en in staat zijn om het protocol te volgen en beseffen dat deze studie van onderzoekende aard is.
8. Patiënten moeten binnen 2 weken van de studiebehandeling een adequate beenmergfunctie en orgaanfunctie hebben zoals omschreven in de volgende laboratoriumcriteria;
 - o Hematopoëtische functie: totaal aantal witte bloedcellen (WBC) $\geq 3000/\text{mm}^3$, absolute aantallen neutrofielen (ANC) $\geq 1500/\text{mm}^3$, aantal bloedplaatjes $\geq 125.000/\text{mm}^3$; hemoglobine $\geq 9\text{g/dl}$.
 - o Leverfunctie: bilirubine ≤ 2 maal de normale bovengrens (ULN), ALT $\leq 2,5$ maal ULN, AST $\leq 2,5$ maal ULN; tenzij de toename van bilirubine samenhangt met het syndroom van Gilbert waarbij de bilirubine < 4 maal ULN moet zijn.
 - o Nierfunctie: geraamde creatinineklaring ≥ 30 ml/min, berekend met de formule van Cockcroft en Gault of andere standaardmethoden van de behandelende instelling.
9. Alle vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen baren, moeten ermee instemmen om betrouwbare anticonceptie te gebruiken tijdens de studiebehandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis van de studiemedicatie en bij de screening een negatieve serumzwangerschapstest hebben. Betrouwbare anticonceptiemethoden zijn onder meer intra-uteriene toestellen, hormonale voorbehoedsmiddelen [contraceptiepillen, implantaten, transdermale pleisters, hormonale vaginale toestellen of injecties met verlengde afgifte], onthouding of sterilisatie van de partner.

10. Vruchtbare mannen moeten bereid zijn om betrouwbare contraceptiemethoden te gebruiken tijdens de studiebehandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis van de studiemedicatie.
11. Gearchiveerd, in paraffine ingebed weefsel: ongeveer 10 ongekleurde preparaten (indien minder contact opnemen met de Sponsor) of een tumorblok moeten beschikbaar zijn voor bevestiging van de tumordiagnose en gerelateerde studies.
12. Van patiënten in de chirurgische Arm (Arm A) moet voor de operatie voorspeld kunnen worden dat de tumor groot genoeg is om verwijderd te worden en moeten er weefselstalen worden geleverd voor explorerende beoordelingen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten mogen geen significante medische ziekte hebben die naar mening van de onderzoeker niet adequaat onder controle kan worden gebracht met een geschikte therapie of die de capaciteit van de patiënt om deze therapie te verdragen in gevaar zou brengen.;2.
- < 24 dagen na een eerdere temozolomide, < 6 weken na nitrosourem, < 4 weken na andere chemotherapie of middelen voor onderzoek voor de start van de behandeling binnen de studie.
3. Uitsluitend voor Arm F: < 6 weken na een eerdere bevacizumab of andere direct VEGF/VEGFR remmer voor de start van de behandeling binnen de studie. Voor vragen over de definitie van een directe VEGF/VEGFR-remmer, raadpleeg de Sponsor.
4. Onstabiele cardiovasculaire functie.
5. Bekende actieve hepatitis A, B, of C-infectie; of bekend positief voor HCV RNA of HBsAg (HBV antigeen); hepatitis tests zijn niet vereist.
6. Bekende infectie met HIV; HIV-tests zijn niet vereist.
7. Uitgesproken afgenomen gezichtsscherpte indien te wijten aan andere oorzaken dan GBM voor de Armen A, C, en D, kwaadaardig gliomen die geen GBM zijn (WHO Graad 2 of Graad 3) voor Arm E, of GBM of AG die niet vatbaar zijn voor een anti-angiogenetische behandeling voor Arm F.
8. Actieve infectie die parenterale systemische antibiotica vereist.
9. Patiënten met stollingsproblemen en medisch significante bloeding in de mond voor de start van de behandeling (bijv., peptische maagzweer, bloedneus, spontane bloeding). Een voorgeschiedenis van DVT (diepe veneuze trombose) of PE (longembolie) is geen uitsluitingscriterium.
10. Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.
11. Andere kankers (behalve niet-melanoom huidkanker of carcinoom in-situ van de baarmoederhals), tenzij in volledige remissie en minimaal 3 jaar na een afgeronde behandeling voor die ziekte.
12. Patiënten mogen geen significant ziek of geblokkeerd maag- en darmkanaal of absorptieproblemen hebben, onbeheerst braken of diarree, en moeten in staat zijn om orale medicatie in te slikken.
13. Dehydratie in graad ≥ 1 van de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) van het National Cancer Institute (NCI).
14. Patiënten mogen geen ernstige psychiatrische of medische aandoeningen hebben die de

behandeling kunnen beïnvloeden.

15. Voorgeschiedenis van een orgaanallograft.

16. Gelijktijdige therapie met goedgekeurde of in onderzoek zijnde antikanker therapieën.

17. Uitsluitend armen A, B, C, en D: een eerdere behandeling met bevacizumab of andere directe VEGF/ VEGFR-remmers. Bij vragen over de definitie van een directe VEGF/VEGFR remmer raadpleegt u de Sponsor.

18. Uitsluitend armen C en D: lichaamsoppervlak $< 1,2 \text{ m}^2$, om een dosis te vermijden die de maximale toelaatbare dosis van 70 mg/m^2 overschrijdt.

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:	13-05-2016
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Selinexor
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2015

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2013-003668-30-NL

NCT01986348

NL55009.078.15