

Een fase I klinische trial om de veiligheid van behandeling met Tipifarnib (ZARNESTRA) gecombineerd met Bortezomib (VELCADE) bij patiënten met myelodysplastisch syndroom (MDS)

Gepubliceerd: 17-10-2006 Laatste bijgewerkt: 20-05-2024

Het beoordelen van de veiligheid van behandeling met tipifarnib gecombineerd met bortezomib bij patiënten met een intermediair-2 of hoog risico MDS volgens de IPSS.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30154

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Bortezomib en Tipifarnib bij MDS

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

myelodysplasie, myelodysplastisch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bortezomib, Myelodysplastic syndrome, Tipifarnib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid (type, frequentie en ernst van adverse events en relatie hiervan met bortezomib en/of zarnestra).

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Effectiviteit in termen van hematologische verbetering, aantal patiënten met een complete remissie, partiële remissie of stabiele ziekte, aantal patiënten met een cytogenetische respons na behandeling met bortezomib en tipifarnib (alle volgens herziene International Working Group Criteria).
- 2) De effecten van de combinatie van bortezomib en tipifarnib op ubiquitine en proteasoom pathways en apoptotische genprofielen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myelodysplastisch syndroom (MDS) is een heterogene groep van clonale afwijkingen in de hematopoietische stamcel gekenmerkt door cytopenie in 1 of meerdere cellijnen. De prognose kan worden uitgedrukt in de International Prognostic Scoring System of IPSS score. Patiënten met een intermediair-2 of hoog risico MDS hebben een slechtere overleving en een relatief hoge kans op transformatie tot acute myeloïde leukemie (AML). Momenteel kan slechts een deel van de patiënten behandeld worden met intensieve chemotherapie, al dan niet gevolgd door stamceltransplantatie. Patiënten voor wie deze behandeling te toxisch is krijgen supportieve zorg. Tipifarnib is een farnesyltransferase inhibitor, welke de farnesylering van o.a. Ras inhibeert waardoor het zijn functie niet meer kan uitoefenen. Gemuteerd Ras, zoals voorkomt bij MDS, leidt tot celproliferatie en apoptose inhibitie. Er werd een complete respons

waargenomen bij enkele patiënten met MDS na behandeling met tipifarnib. Bortezomib is een proteasoom inhibitor, welke onder andere inductie van apoptose geeft. Op grond van de eigenschappen van beide middelen kan een synergistische werking verwacht worden van een behandeling met tipifarnib en bortezomib bij MDS. Deze behandeling is naar verwachting minder toxisch dan intensieve chemotherapie en/of stamceltransplantatie.

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de veiligheid van behandeling met tipifarnib gecombineerd met bortezomib bij patiënten met een intermediair-2 of hoog risico MDS volgens de IPSS.

Onderzoeksopzet

Fase 1 single center studie. Drie patiënten worden geïncludeerd in drie sequentiële cohorten waarin oplopende doseringen van de combinatie bortezomib en tipifarnib worden onderzocht. In het derde cohort worden 12 patiënten geïncludeerd, welke worden gerandomiseerd. Een relatief hogere dosis tipifarnib met een relatief lagere dosis bortezomib wordt vergeleken met het omgekeerde. Patiënten ontvangen in principe 4 cycli van 4 weken met in elke cyclus de eerste 21 dagen tipifarnib per os en 3 wekelijkse injecties met bortezomib. Aan het begin van elke volgende cyclus wordt aan de hand van bloedsuitslagen en een beenmergaspiraats de respons geëvalueerd. Bij ziekteprogressie wordt therapie gestaakt. In geval van een partiële respons na 4 cycli, of een complete respons na 3 of 4 cycli kunnen 2 extra cycli gegeven worden.

Wanneer in een cohort een patiënt een graad 3-4 studie gerelateerde toxiciteit volgens de CTCAE ervaart wordt het cohort uitgebreid met nog eens 3 patiënten. Indien in dit uitgebreide cohort het bij een patiënt met een graad 3-4 toxiciteit blijft mag dosisescalatie in een volgend cohort plaatsvinden. Een volgend cohort mag pas starten nadat het voorafgaande cohort 2 cycli heeft afgerond en toxiciteit acceptabel gebleken is. Bij individuele patiënten met graad 3-4 toxiciteit vinden dosisreducties plaats zoals gedefinieerd in het protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met een combinatie van bortezomib en tipifarnib in 4 tot 6 cycli van 4 weken.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten dienen tijdens de behandeling eens per week naar het ziekenhuis te komen. Er wordt een anamnese en bloed afgenomen om toxiciteit en respons te monitoren en in de eerste 3 bezoeken van elke cyclus wordt bortezomib iv. toegediend. Eenmaal per 4 weken, tijdens screening en na afloop van de behandeling wordt lichamelijk onderzoek en een beenmergaspiratie verricht. Een

beenmergbiopsie wordt alleen bij screening gedaan. Meest voorkomende bijwerkingen van Velcade zijn vermoeidheid, neuropathie, myelosuppressie en gastro-intestinale klachten zoals obstipatie en misselijkheid. Deze bijwerkingen gelden ook voor Zarnestra, m.u.v. de neuropathie, welke minder vaak voorkomt en minder ernstig is. Het is niet uitgesloten dat er behalve qua effectiviteit ook qua bijwerkingen een synergistisch effect optreedt.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein zuid 10
6525 GA
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein zuid 10
6525 GA
Nederland

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)

MDS (inclusief de niet-proliferatieve vorm van CMML: CMML met leukocyten $< 12,0 \times 10^9$ met $< 30\%$ blasten in het beenmerg en $> 5\%$ circulerende blasten.

IPSS score: intermediair-2 of hoog-risico

Leeftijd ten tijde van het verkrijgen van informed consent 18 jaar of ouder

WHO performance score 0-2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

IPSS score: laag en intermediair-1 risico categorie.

Kandidaten voor allogene stamcel transplantatie.

Klinisch relevante lever- (AST/ALT gelijk aan of hoger dan $1,5 \times \text{ULN}$ en bilirubine gelijk aan of hoger dan 2 mg/dL) of nierinsufficiëntie ($\text{ECC} < 50\%$).

Significante vasculaire, pulmonale, gastro-intestinale, endocriene, reumatologische of metabole stoornissen.

Ongecontroleerde of ernstige cardiovasculaire ziekte inclusief myocardinfarct binnen 6 maanden voor inclusie.

Radiotherapie, systemische chemotherapie of andere antineoplastische therapie binnen 8 weken voor inclusie.

Having received a stem cell transplantation.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-12-2006

Aantal proefpersonen: 18

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Velcade
Generieke naam:	Bortezomib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zarnestra
Generieke naam:	Tipifarnib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2006
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2006-004588-68-NL
CCMO	NL13820.091.06