

Een fase II studie met LBH589, oraal toegediend, bij patiënten met Chronische Myeloïde Leukemie in acceleratie fase of blastencrisis, waarbij de ziekte niet meer reageert op tenminste 2 behandelingen met een tyrosine kinase remmer

Gepubliceerd: 05-02-2007 Laatste bijgewerkt: 10-05-2024

Primaire doel: Het onderzoeken van de hematologische response en het percentage patiënten die terugkeren naar de chronische fase in patiënten bij wie de ziekte resistent is na een behandeling met twee BCR-ABL tyrosine kinase remmers, na een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON30451

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LBH589 (oraal) voor behandeling van resistente CML AP of BC

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

CML; chronische leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Financiering door de sponsor (Novartis pharma)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CML acceleratie fase, CML blastencrisis, LBH589

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is om het percentage patiënten vast te stellen met een hematologische response en het percentage patiënten die terugkeren naar chronische fase na behandeling met LBH589 (oraal toegediend).

Effectiviteit wordt gemeten door meten van de cytogenetische response in het beenmerg en bloed, complete hematologische response en extramedullaire ziekte.

Secundaire uitkomstmaten

Bepalen van het percentage complete hematologische response, overall response, percentage complete cytogenetische response en complete moleculaire response.

Daarnaast wordt de mediane progressie-vrije overleving en mediane duur van complete cytogenetische response bepaald.

De veiligheid wordt geëvalueerd door het onderzoeken van bijwerkingen en laboratorium data. Het bepalen van de veiligheid wordt voornamelijk gebaseerd op de frequentie van voorkomen van bijwerkingen en het aantal labwaarden die nieuw zijn of verergerd zijn.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Imatinib mesylate (Glivec, Gleevec) is een zeer effectieve BCR-ABL kinase remmer en wordt beschouwd als de standaard behandeling voor patiënten met CML. Ongeveer 85 * 90% van de patiënten met CML in chronische fase die een eerste lijns behandeling krijgen met imatinib zullen een complete cytogenetische response bereiken. Zestien procent van deze patiënten hebben bij 42 maanden een recidief of zullen progressief worden en in acceleratie fase komen of in een blastencrisis.

De primaire oorzaak van het ontstaan van reistentie voor imatinib is het ontstaan van een of meer imatinib resistente mutaties. Tot nu toe zijn ongeveer 40 verschillende mutaties geïdentificeerd.

Tweede generatie BCR-ABL kinase remmers (b.v., nilotinib, dasatinib) hebben effectiviteit laten zien bij de behandeling van imatinib resistente CML. Echter niet alle patiënten reageren op deze tweede generatie BCR-ABL kinase remmers. Patiënten met een T315I mutatie blijken ongevoelig te zijn voor imatinib, nilotinib and dasatinib.

LBH589 is een, oraal in te nemen, histon deacetylase (HDAC) remmer die behoort tot een nieuwe klasse van geneesmiddelen. Behandeling van imatinib resistentie CML cellen leidde tot apoptose in deze cellen, zowel als monotherapie als in combinatie met nilotinib.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: Het onderzoeken van de hematologische response en het percentage patiënten die terugkeren naar de chronische fase in patiënten bij wie de ziekte resistent is na een behandeling met twee BCR-ABL tyrosine kinase remmers, na een behandeling met LBH589 (20 mg per dag, 3 x per week).

Secundair

1. Vaststellen van de duur van de hematologische response
2. Vaststellen van het percentage complete cytogenetische response
3. Vaststellen van de major (complete/partial) cytogenetische response
4. Vaststellen van het percentage overall cytogenetische response
5. Vaststellen van de duur van complete cytogenetische response
6. Vaststellen van de duur van major cytogenetische response
7. Vaststellen van het percentage major en complete moleculaire response
8. BCR-ABL mutaties vastleggen van patiënten die reageren bij start en einde studie, op het moment van progressie
9. Schatten van de progressie vrije overleving
10. Schatten van totale overlevingstijd
11. Farmacokinetiek
12. QTc interval bewaken bij patients die LBH589 krijgen
13. Evalueren van veiligheid en verdraagbaarheid van LBH589 (20 mg per dag, 3 x

per week).

Onderzoeksopzet

Een fase II, open-label, multicenter studie met LBH589, oraal toegediend, bij patiënten met Chronische Myeloïde Leukemie (CML) in acceleratie fase of blastencrisis waarbij de ziekte niet meer reageert op ten minste twee behandelingen met een tyrosine kinase remmer. Patiënten die stabiele ziekte hebben of een partiële of complete response hebben zullen worden behandeld tot progressie van de ziekte of totdat zij geen baat meer hebben bij deze behandeling. De studie is opgezet met een 3-stage statistisch design.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een open label studie. Alle patiënten krijgen dezelfde behandeling. Patiënten nemen 3x per week 20 mg LBH589 oraal in maandag, woensdag en vrijdag.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van LBH589.

Naast de standaard onderzoeken en wekelijkse controles zijn er extra controlebezoeken gedurende de eerste 4 weken en extra ECG controles. Deze controles zijn noodzakelijk om de veiligheid en effectiviteit van LBH589 bij deze groep patiënten goed te controleren. Gedurende het vervolg van het onderzoek wordt er wekelijks een ECG controle gedaan.

Verder wordt extra bloed afgenomen tijdens de eerste 4 weken voor farmacokinetiek.

Wanneer beenmergaspiraats niet voldoende materiaal oplevert kan het zijn dat er een extra beenmergbiopsie nodig is om de effectiviteit van LBH589 te bepalen.

Om de 6 maanden zal een extra beenmerg biopsie gedaan worden voor het onderzoeken van farmacodynamische markers.

Het afnemen van bloed en beenmerg kan een blauwe plek of bloeding veroorzaken op de prikplaats. Verder kan een beenmergbiopsie pijn veroorzaken op de plaats van de biopsie.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP

Nederland

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP
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)

Patiënten met Ph+ CML in chronische fase

- Geen extramedullaire betrokkenheid met uitzondering van lever of milt
involvement

- Patiënten met Ph+ CML (chronische fase) moeten behandeld zijn met minimaal 2
verschillende BCR-ABL kinase remmers en moeten resistent zijn voor de laatste behandeling
met een BCR-ABL kinase remmer

*Patiënten met intolerantie voor één of twee BCR-ABL kinase remmers mogen worden
ingesloten als resistent zijn voor de laatste behandeling met een BCR-ABL kinase remmer.

* Patiënten met intolerantie voor BCR-ABL kinase remmers moeten ook resistent zijn voor de
laatste behandeling met een tyrosine kinase remmer

- Patiënten moeten de volgende bloedwaarden hebben:

* Albumine > 3g/dL

* AST/SGOT en ALT/SGPT * 2.5 x normaal of * 5.0 x (indien leukemie de oorzaak)

* Bilirubine * 1.5 x normaal

* Creatinine * 1.5 x normaal or 24-uurs creatinine clearance * 50 ml/min

* Kalium, fosfaat, calcium, magnesium * laagste normaal waarde

* Normale schildklierfunctie (schildklier hormoon substitutie is toegestaan)

- Baseline LVEF * laagste normaal waarde
- ECOG * 2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. In aanmerking komend voor stamceltransplantatie (donor aanwezig)
2. Eerdere behandeling met een HDAC remmer
3. Patiënten met CML in chronische fase
4. Verminderde hartfunctie inclusief screening ECG met QTc > 450 msec, aangeboren verlengde QT, bekend met ventriculaire tachycardie, ventrikel fibrillatie of torsades de pointes, bradycardie (< 50 beats per min), myocard infarct of instabiele angina pectoris binnen 6 maanden voor start studie, hartfalen (NYHA klasse III of IV), rechter bundeltakblok en linker anterior hemiblok en niet gecontroleerde hypertensie
5. Gebruik van medicatie met een verhoogd risico op "torsades de pointes"
6. Gebruik van CYP3A4 remmers
7. Diarree > CTCAE grade 1
8. Verminderde functie van het maagdarmsstelsel(GI) waardoor de opname van LBH589 beïnvloedt wordt.
9. Andere ongecontroleerde en ernstige aandoeningen
10. Chemotherapie, experimentele medicatie of grote operaties < 4 weken voor de start van de studie
11. BCR-ABL kinase remmer * 1 week eerste inname LBH589
12. Gelijktijdig gebruik van anti-kanker middelen of radiotherapie. Hydroxyurea, Agrylin (anagrelide) or leukaphereses is permitted
13. Stolings stoornissen of behandeling met therapeutische doses antistolling (warfarine, anti vit-K)
14. HIV positief of hepatitis C;

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	12-03-2007
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	geen
Generieke naam:	geen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2008
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	EUCTR2006-002011-27-NL
CCMO	NL15122.029.06