

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek van inductie- (Daunorubicine/Cytarabine) en consolidatiechemotherapie (hoge dosis Cytarabine) + Midostaurine (PKC412) (IND# 101261) of placebo bij onlangs gediagnosticeerde patiënten < 60 jaar oud met FLT3 gemuteerde Acute Myeloïde Leukemie (AML)

Gepubliceerd: 20-11-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Vaststellen of er door de toevoeging van midostaurine aan daunorubicine/ cytarabine inductie-, hoge dosis cytarabine consolidatie- en continuatietherapie verbetering optreedt in de *overall survival* (OS) bij patiënten met het gemuteerde FLT3-ITD en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32771

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CALGB 10603 / PKC412 / FLT3 AML

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute Myeloïde Leukemie, beenmergkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute Myeloïde Leukemie, FLT3 mutatie, Inductie- en consolidatiechemotherapie, Midostaurine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Overall survival (OS) in patiënten met het gemuteerde AML FLT3-ITD en FLT3-TKD is het primaire eindpunt. OS is de periode genomen vanaf registratie in de studie tot aan de dood door welke reden dan ook.

Secundaire uitkomstmaten

In deze studie worden vier secundaire eindpunten geanalyseerd: 1) Complete response (CR) ratio in the remissie inductie fase van de studie, 2) Event-free survival (EFS), 3) disease- free survival (DFS) and 4) the DFS ratio een jaar na het afronden van de geplande continuatie fase.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Naïve AML-patiënten onder de 60 jaar oud krijgen in het algemeen inductiechemotherapie met een anthracycline en Cytarabine, gevolgd door consolidatie therapie met hoge dosis Cytarabine (HiDAC). Voor deze groep patiënten wordt een overall complete response (CR) rate van 65% tot 80%

verwacht. Echter, aanwezigheid van een FLT3 mutatie bij AML-patiënten (ongeacht de leeftijd) geeft een slechte prognose. Bij deze patiënten wordt nog wel een vergelijkbare CR rate behaald, maar de relapse rate, disease free survival (DFS), event free survival (EFS) en overall survival (OS) na 5 jaar zijn beduidend slechter.

Midostaurine (PKC412) blokkeert een enzym, dat geproduceerd wordt door het gen FLT3, dat een rol zou kunnen hebben bij de overleving en groei van AML cellen.

De toevoeging van een dergelijk doelgericht middel tegen FLT3 geeft de mogelijkheid om een significant therapeutisch voordeel te behalen bij AML-patiënten met FLT3-mutatie.

Doel van het onderzoek

Vaststellen of er door de toevoeging van midostaurine aan daunorubicine/cytarabine inductie-, hoge dosis cytarabine consolidatie- en continuatietherapie verbetering optreedt in de *overall survival* (OS) bij patiënten met het gemuteerde FLT3-ITD en het FLT-3 TKD AML.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerde, dubbelblinde fase III studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd over een van de twee behandelingsgroepen: Behandeling 1) Een standaardcombinatie van chemotherapie gedurende de remissie inductie chemotherapie dat bestaat uit cytarabine (of ara-C), daunorubicin en het experimentele medicijn midostaurin. Indien de remissie inductie succesvol is doorlopen, zullen de patiënten vier cycli met hoge dosis Ara-C consolidatie chemotherapie ontvangen samen met het experimentele medicijn midostaurin. Nadat de remissie consolidatie chemotherapie is afgesloten zullen de patiënten als laatste nog een continuatie therapie met midostaurin ontvangen voor 12 maanden. Behandeling 2) Hetzelfde als behandeling 1, behalve dan dat de patiënten ipv midostaurin een placebo zullen ontvangen.

Inschatting van belasting en risico

De totale duur van de behandeling is 18 maanden. Patienten worden tot maximaal 10 jaar na afloop van de behandeling gevolgd. Gedurende de inductie en consolidatie therapie wordt de patient intensief gevolgd door de arts. Tijdens de continuatietherapie wordt de patient maandelijks gezien. Tijdens de follow-up na afloop van de behandeling varieert de frequentie van ziekenhuisbezoeken van tenminste elke 2 maanden (in jaar 1 en 2) tot ieder kwartaal (in jaar 3 en 4) en jaarlijks (overige jaren).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten ofwel aan totale geheelonthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap doen of twee vormen van anticonceptie te

gebruiken gedurende de behandeling met midostaurine en 12 weken nadien
Mannen moeten gedurende de behandeling met midostaurine/placebo en 12 weken nadien geen kind te verwekken en moeten een latex condoom gebruiken tijdens elk sexueel contact met een vrouw in de vruchtbare leeftijd, zelfs wanneer hij een succesvolle vasectomy heeft ondergaan

De volgende meest voorkomende bijwerkingen door het gebruik van Midostaurine zijn tot op hede gerapporteerd:

Lager aantal witte bloedcellen / bloedplaatjes / rode bloedcellen

Vermoeidheid, misselijkheid, braken, hoofdpijn, verandering in leverfunctietesten, verlies van eetlust, koorts, uitslag, haaruitval

Risico's en bijwerkingen als gevolg van bloedafname en beenmergaspiratie (biopsie): Pijn of ongemak op de plaats waar de naald wordt ingebracht en mogelijk bloeding, bloeduitstorting of zwelling. Er bestaat ook een zeer kleine kans dat er een infectie ontstaat op de plaats van de procedure.

Een aantal chemotherapiemiddelen kan zelf kanker veroorzaken (secundaire maligniteit). Cytarabine, daunorubicine en midostaurine staan hier niet om bekend, maar later kan blijken dat er wel secundaire maligniteiten ontstaan.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

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)

- * Vastgestelde diagnose van AML (>20% blasts in het beenmerg gebaseerd op de WHO classificatie), met uitzondering van M3 (acuut promyelocyte leukemie).
- * Gedocumenteerd FLT3 mutatie (ITD of punt mutatie), vastgesteld door analyse in een door het protocol aangewezen FLT3 screenings laboratorium.
- * Leeftijd van *18 and <60 jaar
- * AML patiënten bekend met antecedent myelodysplasia (MDS) mogen meedoen aan dit onderzoek indien ze niet eerder behandeld zijn met cytotoxische therapie (b.v. azacitidine of decitabine)
- * Bilirubine < 2,5 keer boven de normaalwaarde

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet eerder behandeld met chemotherapie voor leukemie of myelodysplasia met de volgende uitzonderingen:
 - i. emergency leukapheresis,
 - ii. emergency behandeling voor hyperleukocytosis met hydroxyurea voor * 5 dagen,
 - iii. cranial RT voor CNS leukostase (Eenmalige dosis)
 - iv. groei factor / cytokine support
- * Patiënten die na eerdere RT of chemotherapie voor een andere kankersoort of ziekte, therapie gerelateerde AML hebben ontwikkeld.
- * Patiënten met symptomatische congestive heart failure
- * Zwangere of zogende vrouwen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-05-2008
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Cytarabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Daunorubicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Midostaurin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2008
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2022
Soort:	Amendement
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	EUCTR2006-006852-37-NL
CCMO	NL24604.091.08