

Behandelcombinatie met dasatinib voor fludarabine refractaire chronisch lymfatische leukemie (CLL)

Gepubliceerd: 18-06-2008 Laatst bijgewerkt: 11-05-2024

Primaire vraagstelling: Wat is de respons en de mate van respons van dasatinib monotherapie en/of dasatinib/fludarabine combinatie in patiënten met fludarabine resistente CLL? Secundaire vraagstellingen: - Is dit behandelprotocol veilig en wat bedraagt...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37297

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D'accord studie (Dasatinib Combinatie voor CLL met refractaire ziekte)

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

chronisch lymfatische leukemie, ouderdoms leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AMC afdeling hematologie

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Bristol-Myers Squibb, Industrie: Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chemo-refractoriteit, CLL, dasatinib, fludarabine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire vraagstelling:

Het bepalen van de totale respons en de mate van respons van dasatinib monotherapie en/of dasatinib/fludarabine combinatie in patiënten met fludarabine resistente CLL.

In geval van complete respons: mate van minimale residuale ziekte

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire vraagstellingen:

- Het bepalen van de veiligheid en toxiciteit van deze behandeling
- Het bepalen van de *gebeurtenis* vrije overleving (tijd van registratie tot inductie-falen, progressie, recidief of sterfte, afhankelijk van wat het eerste optreedt), progressie vrije overleving (tijd van registratie tot ziekte progressie, recidief of sterfte, afhankelijk van wat het eerste optreedt) en ziekte vrije overleving (tijd van complete respons tot recidief)
- Het bepalen van de invloed van dasatinib op de expressie van apoptose regulerende genen, zowel op mRNA (mbv MLPA) als op eiwitniveau (mbv western blot)
- Het bepalen door middel van in vitro analyses in welke mate dasatinib behandeling leidt tot synergie met immuno-chemotherapeutische medicamenten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische lymfatische leukemie (CLL) is de meest voorkomende leukemie in de westerse wereld en komt voornamelijk op de oudere leeftijd voor. Tot op heden is er geen curatieve behandeling voor deze aandoening. De ziekte is in de meeste gevallen aanvankelijk goed te behandelen met chemotherapie maar vroeg of laat treedt in vrijwel alle gevallen chemotherapie resistentie op. Op dat moment is de prognose zeer somber en bedraagt ongeveer 10 maanden. Voor deze chemotherapie resistente patiënten groep zijn geen standaard behandelingen beschikbaar. Alemtuzumab therapie (een monoklonale antistof) kan worden overwogen maar geeft (zeker na meerdere cycli chemotherapie) veel toxiciteit. Allogene stamceltransplantatie is een ander nog experimenteel alternatief maar is slechts voor een kleine groep beschikbaar.

Het ontwikkelen van chemotherapie resistentie hangt nauw samen met een verstoorde balans van celdood (apoptose) regulerende eiwitten in de leukemiecellen, waardoor apoptose wordt geremd. De tyrosine-kinase remmer dasatinib (merknaam: Sprycel) is een medicijn in tabletvorm dat succesvol wordt toegepast in de behandeling van een andere vorm van chronische leukemie (chronisch myeloïde leukemie; CML). Bij deze vorm van leukemie bestaat er ook een verstoorde balans tussen apoptose regulerende eiwitten, welke hersteld wordt door behandeling met tyrosine-kinase remmers. Recent is aangetoond dat dasatinib ook bij CLL in staat is deze balans in belangrijke mate te herstellen waardoor de gevoeligheid voor chemotherapie sterk verbetert. Met deze studie willen wij onderzoeken of dasatinib effectief is in de behandeling van chemotherapie resistente CLL en of de gevoeligheid voor chemotherapie door dasatinib kan worden hersteld.

Doel van het onderzoek

Primaire vraagstelling:

Wat is de respons en de mate van respons van dasatinib monotherapie en/of dasatinib/fludarabine combinatie in patiënten met fludarabine resistente CLL?

Secundaire vraagstellingen:

- Is dit behandelprotocol veilig en wat bedraagt de toxiciteit?
- Wat bedraagt de *gebeurtenis* vrije overleving, progressie vrije overleving en ziekte vrije overleving van deze behandelstrategie?
- Heeft dasatinib in vivo invloed op de expressie van apoptose regulerende genen?
- Leidt in vivo dasatinib tot synergie met immuno-chemotherapeutische medicamenten ?

Onderzoeksopzet

Prospectief, één centrum, klinisch interventie-onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen gedurende 28 dagen dagelijks 100mg dasatinib in tabletvorm. Patiënten met minimaal een partiele response gaan door met deze monotherapie voor in totaal 28 weken. In alle andere gevallen zal dasatinib worden gecombineerd met fludarabine in tabletvorm. Fludarabine (40mg/m²) wordt gedurende 3 dagen gegeven. De fludarabine kuur zal elke 4 weken herhaald worden. Na 2 kuren zal opnieuw een evaluatie plaatsvinden. In geval van progressieve ziekte zal de studiebehandeling gestaakt worden. In alle andere gevallen zullen in totaal 6 kuren fludarabine worden gegeven. In het geval dat patiënten die dasatinib monotherapie krijgen na dag 28 progressieve ziekte ontwikkelen zullen zij ook behandeld worden met de combinatiebehandeling.

Inschatting van belasting en risico

De controles zullen plaatsvinden volgens standaardprocedures welke gelden voor behandeling van CLL patiënten. Dit betekent regelmatig lichamelijk onderzoek (7 keer vanaf registratie tot einde behandeling; elke 3 maanden tijdens vervolg), bloedonderzoek (9 keer vanaf registratie tot einde behandeling; elke 3 maanden tijdens vervolg), beenmergonderzoek (2 keer vanaf registratie tot einde behandeling) en CT-scan (4 keer vanaf registratie tot einde behandeling; elke 3 maanden tijdens vervolg). Verder zal bij aanvang van de studie nog een ECG worden vervaardigd.

De hematologische bijwerkingen van dasatinib zijn cytopeniën.. Met name een tijdelijke daling van de witte bloedcellen en van de bloedplaatjes kan voorkomen. De dosering dasatinib dient hieraan te worden aangepast. Een tijdelijke prikkeling of beschadiging van de lever kan optreden (minder dan 3% van de patiënten) en kan veelal goed worden verholpen door verlaging van de dosis of tijdelijke onderbreking van de behandeling. De meest voorkomende overige bijwerkingen zijn lichte misselijkheid, diarree, spierkrampen, gewrichtspijn, hoofdpijn, vocht vasthouden (met name rond de ogen) en gewichtstoename als gevolg van het vasthouden van vocht. Ook een toename van pleura-effusie is beschreven en is veelal goed te behandelen met aanpassing van de dosis.

De meest voorkomende bijwerkingen van fludarabine in de in deze studie gebruikte dosering zijn tijdelijke onderdrukking van de bloedaanmaak, misselijkheid/braken, eetlustverlies, diarree, ontsteking van het mondslijmvlies, leverfunctiestoornissen, koorts, huiduitslag, conjunctivitis (soms gepaard gaande met huiduitslag) en duizeligheid.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
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)

- CLL volgens definitie van de IWCLL werkgroep criteria;
- Binet stadium A of B met behandelindicatie volgens de IWCLL richtlijn of Binet C EN
- Fludarabine resistent, gedefinieerd als een recidief binnen 6 maanden na fludarabine bevattende chemotherapie;
- Leeftijd: 18 tot en met 80 jaar;
- WHO gezondheids status * 2;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- Richterse transformatie;
- vermoedelijke of bewezen uitbreiding van de CLL naar het centraal zenuwstelsel;
- Ernstige cardiovasculaire aandoeningen (arritmieën, decompensatio cordis, ischemische hartziekten of verlengd QT interval);
- Ernstige pulmonale dysfunctie (CTCAE graad III-IV);
- Ernstige neurologische en/of psychiatrische aandoening;
- Significante leverfunctiestoornissen (serum bilirubine of transaminasen * 3 maal normaal) behalve als veroorzaakt door leukemische infiltratie;
- Ernstige nierfunctiestoornis (kreatinine klaring < 30 ml/min na rehydratie);
- Voorgeschiedenis van actieve maligniteit gedurende de laatste 5 jaar met uitzondering van basaal cel carcinoom van de huid en stadium 0 cervix carcinoom;
- Gelijktijdig gebruik van CYP3A4 induceerders of remmers, of QTc-verlengde middelen;
- Actieve, ongecontroleerde infecties;
- Vrouwelijke patienten in vruchtbare leeftijd die geen effectie anticonceptiva gebruiken;

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2008
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fludara

Generieke naam:	fludarabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	sprycel
Generieke naam:	dasatinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2008
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2008-002236-15-NL
CCMO	NL22407.018.08