

Een gerandomiseerde fase-II multicenter studie naar naar de verdraagbaarheid en werkzaamheid van het toevoegen van tosedostat aan standaard inductie chemotherapie bij patiënten, ≥ 66 jaar, met onbehandelde acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplasie type Refractaire anemie met toename blasten (RAEB) en sterk verhoogd risico AML ≥ 18 jaar

Gepubliceerd: 28-12-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelen: Deel A van de studie: 1. Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van tosedostat toegevoegd aan de standaard AML-inductie chemotherapie en selecteren van het haalbare dosis niveau voor deel B van de studie 2. Bepalen van het effect...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39280

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 103 AML Tosedostat

Aandoening

- Leukemieën
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute myeloïde leukemie, leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Chroma Therapeutics Ltd,HOVON

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute myeloïde leukemie, RAEB, sterk verhoogd risico AML

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A:

-Incidentie van DLT van tosedostat op drie dosisniveau*s (120mg, 180mg and 240mg) toegevoegd aan

standaard chemotherapie. DLT is gedefinieerd als: overlijden binnen 31 days vanaf start kuur I

Deel B:

-Het effect van de in deel A geselecteerde dosis tosedostat op de complete response aantallen,

vastgesteld in een gerandomiseerde vergelijking

Secundaire uitkomstmaten

- Overleving (tijd van registratie tot het overlijden van de patient)

-*Event free survival* (m.a.w. de tijd van registratie tot *induction

failure* (geen CR op inductie), overlijden

of *relapse* wat

ook het eerst plaatsvindt)

- Disease free survival (m.a.w. de tijd vanaf CR op protocol behandeling tot

relapse of overlijden, wat ook

het eerst

plaatsvindt)

- Prognostische waarde van moleculaire markers en *gene expression profiles*

van de leukemie vastgesteld

bij diagnose

- Prognostische waarde van *minimal residual disease* (MRD) metingen na

therapie door

gestandaardiseerde afname van beenmerg/bloed

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De HOVON/SAKK werkgroepen richten zich in de ontwikkeling van therapeutische mogelijkheden voor de AML patienten van 65+ jaar en de patienten met een sterk verhoogd risico AML van alle leeftijden, op de ontwikkeling van effectieve behandelingen voor deze patienten, voor wie de huidige behandeling, ondanks actieve klinische research nog steeds onbevredigend is. Daarom worden nieuwe behandelmogelijkheden geïntroduceerd en onderzocht in combinatie met standaard chemotherapie. Hierbij is gekozen voor een benadering met meerdere parallele gerandomiseerde fase II studies die worden uitgevoerd in het kader van een master protocol. In deze gerandomiseerde fase II studie wordt tosedostat toegevoegd aan

standaard chemotherapie voor
de remissie inductietherapie van patienten van 66 jaar en ouder met acute
myeloïde leukemie (AML),
refractaire anemie met een exces aan blasten (RAEB) met een *International
Prognostic Score System
(IPSS)* ≥ 1.5 of patienten van 18 jaar en ouder met sterk verhoogd risico AML.
Het doel van deze studie
is te onderzoeken of het toevoegen van tosedostat aan standaard chemotherapie
haalbaar is en of het
percentage patienten dat een complete remissie bereikt in de vergelijking met
de controle arm
veelbelovend genoeg is om een fase III studie te beginnen.
Tosedostat wordt oraal gegeven als toevoeging aan daunorubicine and
cytosin-arabioside op dag 1-21 in kuur I en
toegevoegd aan cytosin-arabioside op dag 1-56 in kuur II. In het eerste deel A
van de studie wordt de
haalbaarheid van drie dosis niveaus (120,180,240mg) vergeleken met de
behandeling zonder tosedostat in
een gerandomiseerde opzet. In het tweede deel van de studie wordt de toegewezen
dosis onderzocht in de
vergelijking met de controle arme met CR als primaire eindpunt.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

Deel A van de studie:

1. Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van tosedostat toegevoegd aan
de standaard AML
inductie chemotherapie en selecteren van het haalbare dosis niveau voor deel B
van de studie
2. Bepalen van het effect van de tosedostat op de complete response aantallen
in een gerandomiseerde
vergelijking

Deel B van de studie:

1. Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van tosedostat toegevoegd aan
de standaard AML
inductie chemotherapie voor het geselecteerde dosis niveau
2. Bepalen van het effect van de in deel A geselecteerde dosis tosedostat op de
complete response
aantallen in een gerandomiseerde vergelijking

Secundaire doelen:

Deel B van de studie:

1. Bepalen van de effectiviteit (*event free survival*, *disease free survival*
en *overall survival*) van de
twee therapieën.
2. Meten van MRD door immunophenotypering in relatie tot de klinische respons

parameters.

3. Identificeren van potentiële biomarkers voorspellend voor respons, *event free survival* en *disease free survival* door middel van exploratieve *genomic analysis* (microarray, gene mutations)

Onderzoeksopzet

Prospectieve, multicenter, open-label, gerandomiseerde studie die wordt uitgevoerd in het kader van een masterprotocol met meerdere parallel gerandomiseerde phase II studies. Het studieschema bestaat uit een arm met de standaard behandeling voor AML die wordt vergeleken met verschillende armen met experimentele behandelingen. Patienten in deze studie worden behandeld met standaard inductie chemotherapie met of zonder tosedostat. In het eerste deel van de studie wordt de haalbaarheid onderzocht van de combinatie tosedostat met DNR/Ara-C en wordt de tosedostat dosis uitgekozen voor de verdere studie. Beslissingen met betrekking tot dosis verhoging, doorgaan met de initiële dosering of stoppen, worden gebaseerd op het voorkomen van DLT*s (dose limiting toxicity: overlijden binnen 31 dagen vanaf start cycle I en voor start cycle II .) In deel B van de studie die wordt uitgevoerd met de geselecteerde dosis, worden de behaalde CR (primaire onderzoeksvariable) en secondary onderzoeksvariabelen (EFS, DFS, OS, evenals MRD en genomic profiling) bepaald.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de experimentele arm wordt tosedostat toegevoegd aan de standaard daunorubicine + cytarabine/arabinoside in kuur I en aan cytarabine-arabinoside in kuur II. De study start op een dosisniveau van 120mg oraal op dag 1-21 in kuur I op dag 1-56 in kuur II. Indien mogelijk wordt dit verhoogd tot 240mg. Op ieder dosisniveau wordt de beslissing om te stoppen of verhogen genomen op basis van de incidentie van DLT gedefinieerd als overlijden binnen 31 dag vanaf start kuur I en voor start kuur II.

Inschatting van belasting en risico

Door toevoeging van tosedostat kan de kans op bijwerkingen groter zijn. Tosedostat is eerder gegeven als monotherapie en niet in deze specifieke antileukemische standaard chemotherapie behandeling. Onverwachte bijwerkingen zijn dan ook mogelijk. Tosedostat wordt in verband gebracht met myelosuppressie en andere bijwerkingen

zoals moeheid, diarree en vasthouden van vocht optreden. Daarnaast worden in wisselende mate huiduitslag, misselijkheid, infecties en tal van andere klachten beschreven die waarschijnlijk vaker iets met de onderliggende ziekte dan met het middel te maken hebben zoals: hart ritme stoornissen, koorts en duizeligheid.

Tijdens de gebruikelijke beenmergpuncties wordt een beperkte hoeveelheid extra beenmerg opgezogen via dezelfde naald. Dit is ongeveer 30 ml aan het begin en 10 ml bij de gebruikelijke vervolgpuncties. Deze afname vindt alleen plaats na toestemming van patiënt.

Voor de patiënten die deelnemen aan de farmacokinetische studies:

Voor de bepaling van de hoeveelheid (concentratie) tosedostat, daunorubicine en cytarabine in het bloed, wordt er tijdens dag 1, 2, 3, 22 en 23 van cyclus 1 extra bloed afgenomen via een extra ingebrachte infuusnaald op verschillende tijdstippen. De totale hoeveelheid bedraagt ongeveer 280 ml.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1007 MB
NL

Wetenschappelijk

HOVON

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1007 MB
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)

Patienten die in aanmerking komen voor standaard chemotherapie

- Patienten ≥ 66 jaar
- Patienten met cytopathologisch bevestigde diagnose volgens de WHO classificatie

o van AML (met uitzondering van acute promyelocyten leukemie) of

o van refractaire anemie met een overmaat aan blasten (RAEB) en

IPSS score ≥ 1.5

OF

Patienten ≥ 18 jaar met een cytopathologisch bevestigde diagnose volgens de WHO criteria van

o een sterk verhoogd risico AML

- Patienten met een secundaire AML ontstaan uit een bestaande (tenminste 4 maanden) myelodysplasie zijn ook eligible.
- SGOT (AST) en SGPT (ALT) $\leq 1,5 \times$ ULN van de laboratorium waar de analyse is gedaan
- Totaal serum bilirubine waarde $\leq 1,5 \times$ ULN van de laboratorium waar de analyse is gedaan.
- Serum kreatinine $\leq 1,5 \times$ ULN van de laboratorium waar de analyse is gedaan.
- WHO performance status ≤ 2
- Geinformeerde schriftelijke toestemming
- vrouwen die zwanger kunnen raken moeten een negatieve serum zwangerschaps test hebben binnen twee weken voorafgaand aan inclusie
- mannen en vrouwen moeten gebruik maken van effectieve contraceptie gedurende de studie en gedurende minimaal 6 maanden na behandeling in de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Acute promyelocyten leukemie
- Patienten die voorheen zijn behandeld voor AML (anti-leukemische behandeling inclusief experimentele medicatie); een behandeling met Hydroxyurea gedurende korte periode (< 2 weken) is toegestaan

- Voorgeschiedenis van (binnen de laatste 2 jaar voorafgaande aan de randomisatie) of samengaannde maligniteiten m.u.v. de indicatie voor deze studie en geslaagde behandeling van:
 - * Basaal -en plaveiselcelcarinoma van de huid
 - * Carcinoma in situ van de cervix
- Blasten crisis van chronische myeloide leukemie
- Klinisch significante (m.a.w actieve) cardiovasculaire ziekte, bijvoorbeeld cerebrovasculaire accidenten (<= 6 maanden voor de randomisatie), myocard infarct (<= 6 maanden voor de randomisatie), onstabiele angina, New York Heart Association (NYHA) graad II of hoger congestieve hartfalen
- Patienten met een voorgeschiedenis van *non-compliance* voor medische behandeling of van wie verondersteld wordt niet betrouwbaar te zijn in de zin van *compliance*
- Patienten met een samengaannde serieuze medische conditie welke volgens de opinie van de onderzoeker de participatie in deze studie kan belemmeren
- Patienten die lijden aan seniele dementie, geestelijke achtergesteldheid of elke ander psychiatrische aandoening die verhindert dat de patient in staat is om een geïnformeerde schriftelijke toestemming te geven.
- zwangere of lacterende vrouwen
- Samengaannde chemotherapy, radiotherapie, of immunotherapie anders dan gespecificeerd in protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 13-09-2010
Aantal proefpersonen: 168
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: unknown
Generieke naam: tosedostat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-12-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-08-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-05-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-08-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2014
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	ID
EudraCT	EUCTR2009-014455-68-NL
CCMO	NL30483.078.09