

Een fase I/II open label dosis-escalatie studie naar de veiligheid, tolerabiliteit en farmacokinetiek van 2-maal daags oraal midostaurine, inclusief evaluatie van preliminaire klinische en pharmacodynamische respons bij kinderen met recidief/refractaire leukemie.

Gepubliceerd: 07-08-2009 Laatst bijgewerkt: 17-08-2024

Dit is een fase-I/II-dosisonderzoek bij kinderen waarbij de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van midostaurine zal worden geëvalueerd bij kinderen ≥ 3 maanden en

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39282

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Midostaurine bij recidief/refractaire leukemie bij kinderen

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Recidief/refractaire leukemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase I/II, kinderen, leukemie, midostaurine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Schatting van de maximaal verdraagbare dosis of identificeren van de aanbevolen dosering van de dosering expansie van de voor twee leeftijdsgroepen (≥ 3 maanden tot ≤ 2 jaar; > 2 jaar tot < 18 jaar) onder jeugdige patiënten met AML of MLL op basis van het percentage dosisbeperkende toxiciteit (DLT) bij oraal toegediende midostaurine in een doseringsbereik dat bij volwassenen is onderzocht.

Secundaire uitkomstmaten

- Ter typering van de veiligheid en verdraagbaarheid van midostaurine, waaronder acute en chronische toxiciteit;
- Ter typering van de populatie PK van enkele en herhaalde doses midostaurine en zijn metaboliet(en);
- Ter bepaling van de responspercentages, tijd tot terugval en algehele overleving van patiënten die worden behandeld met midostaurine;

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De overlevingskans van kinderen met refractaire of recidief acute lymfatische leukemie met een herschikking van het MLL-gen (mixed lineage leukemia), of met refractaire of een 2e recidief acute myeloïde leukemie (AML) met een FLT3 mutatie is slecht, met genezingspercentages die niet meer dan 10-20% bedragen. Verdere intensivering van de eerste-lijns chemotherapie ter voorkoming van een recidief is niet mogelijk aangezien dit leidt tot hoge percentages toxische dood bij deze kinderen. Daarom is er behoefte aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingsmethoden voor deze subtypes van leukemie die aan de standaardchemotherapie kunnen worden toegevoegd, zodat primair de recidive-frequentie kan worden verlaagd, bij voorkeur zonder de toxiciteit te verhogen.

FLT3-activering speelt een rol bij de ontwikkeling van de verschillende vormen van leukemie en gaat samen met een slechte uitkomst. De toevoeging van een doelgericht preparaat tegen FLT3 kan substantiële gunstige therapeutische effecten bieden zoals is aangetoond bij volwassen AML-patiënten met FLT3-expressie. Bij MLL in de kinderjaren is sprake van overexpressie van FLT3 bij bijna alle patienten, en bij AML is sprake van activering door FLT3-mutaties bij een substantieel percentage patienten. Daarom heeft FLT3 potentieel om een veelbelovend doel voor behandeling te zijn bij deze subvormen van kinderleukemie. Tot nu toe zijn er nog geen andere FLT3-remmers ontwikkeld voor gebruik bij kinderen in Europa. In de Verenigde Staten zijn studies onderweg met het middel CEP701, maar er zijn nog geen resultaten van bekend.

Midostaurine remt een aantal tyrosinekinasen, zoals de klasse III-tyrosine-eiwitkinase FLT3, en is gedocumenteerd antiproliferatief en proapoptotisch actief in celsystemen die afhankelijk zijn van de signalering van gemuteerde FLT3-receptoren en expressie daarvan, of van cellen die onderhevig zijn aan overexpressie van FLT3. Onderzoeken naar in-vitrocytotoxiciteit in monsters van kinder-ALL patienten toonden aan dat cellen van MLL-patiënten ongeveer vijf keer gevoeliger waren voor midostaurine dan cellen van kinderen met conventionele ALL zonder FLT3 overexpressie. Naast zijn werking als een op zichzelf staand geneesmiddel [CPKC412 A2104-onderzoek] kan midostaurine worden gecombineerd met chemotherapeutische standaardgeneesmiddelen die bij leukemie worden gebruikt en waarmee synergie of additieve effecten ontstaan [CPKC412 A2106-onderzoek].

Ter ondersteuning van de dosering bij kinderen is een drinkbare oplossing ontwikkeld. De relatieve biologische beschikbaarheid van de drinkbare oplossing bleek biologisch vergelijkbaar met de orale capsule bij volwassenen [CPKC412 A2108-onderzoek], zonder dat er een conversiefactor nodig was.

Doel van het onderzoek

Dit is een fase-I/II-dosisonderzoek bij kinderen waarbij de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van midostaurine zal worden geëvalueerd bij kinderen ≥ 3 maanden en <18 jaar met recidiverende of refractaire vormen van leukemie, die baat kunnen hebben bij toediening van midostaurine, met inbegrip van ALL met herschikking van het MLL-gen en FLT3-gemuteerde AML.

Behandeling met alleen midostaurine heeft wellicht potentiële gunstige therapeutische effecten bij kinder AML-patiënten die vergelijkbaar zijn met de respons die is waargenomen bij volwassenen met deze ziekte, zoals is aangetoond in het [CPKC412 A2104-onderzoek], dat is samengevat in hoofdstuk 1.3.4.2. van het protocol. Een vergelijkbaar effect zou kunnen worden gezien bij gevallen van MLL, hoewel er geen gegevens over volwassenen zijn om dit te ondersteunen, aangezien hoge overexpressie van FLT3 zonder mutaties voornamelijk beperkt is tot ALL bij kinderen.

Gezien het beperkte potentieel van midostaurine om volledige remissie bij volwassenen met AML te bewerkstelligen zal midostaurine naar verwachting bij protocollen in de toekomst vooral worden gebruikt in combinatie met standaardchemotherapie. Dat zal in latere fase-II-onderzoeken naar MLL en AML nog worden onderzocht. Niettemin zijn er voor die tijd voldoende achtergrondgegevens nodig over de veiligheid ervan en voorlopige aanwijzingen dat het als enkelvoudig preparaat actief en werkzaam is. In dit onderzoek worden slechts een beperkt aantal dosisniveaus onderzocht, op basis van de beschikbaarheid van gegevens over volwassenen, en worden niet-werkzame doseringen vermeden. Tevens wordt een Bayesiaans design gehanteerd, om het aantal kinderen dat geïnccludeerd moet worden te beperken.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-geblindeerd fase-I/II-dosisescalatieonderzoek ter bepaling van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van tweemaal daagse orale midostaurine en ter bepaling van de preliminaire klinische en farmacodynamische respons bij kinderen met recidiverende of refractaire leukemie. De dosisescalatie zal worden gestratificeerd naar twee leeftijdsgroepen: patiënten ouder dan 2 jaar en jonger dan 18 jaar, en patiënten van 3 maanden en ouder maar jonger dan 2 jaar. Daarnaast zullen MLL-ALL en AML apart worden geanalyseerd. De maximale dosis voor behandeling als monotherapie in de volwassen populatie is tweemaal daags 100 mg, en in combinatie met chemotherapie 2dd 50 mg, en daarom zal de maximale dosis midostaurine voor de kinderen niet meer zijn dan 2dd 60 mg/m², het equivalent van 2dd 100 mg. Zodra de maximaal verdraagbare dosis of aanbevolen dose expansie is vastgesteld voor elk stratum in het deel van de dosisescalatie moeten er wellicht meer patiënten worden opgenomen in het onderzoek zodat er voor beide indicaties (AML/MLL) behandeld over alle dosering, in totaal ongeveer 10 patiënten geïnccludeerd worden. Een minimum aantal van 10 patiënten per indicatie is ingesloten en heeft minimaal 1 dosering van midostaurin ontvangen. De geschiktheidscriteria en -beoordelingen voor patiënten die deelnemen aan deze

dosisuitbreidingfase, zullen dezelfde zijn als die voor de dosisescalatiefase zijn gebruikt.

Een oriënterende analyse zal ook worden uitgevoerd (zie protocol).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Kinderen zullen oraal worden behandeld met midostaurine (25mg/ml). Zolang zij baat hebben bij de behandeling met dit middel kan het worden gecontinueerd. De response beoordeling vindt elke 2 weken plaats.

Inschatting van belasting en risico

De meeste ingrepen zijn standaard in het kader van een kinderoncologische behandeling.

Patienten kunnen last krijgen van de bijwerkingen van midostaurine, die bij volwassenen met name uit misselijkheid en braken bestonden. Om die reden wordt standaard behandeld met anti-emetica. Overige potentiële bijwerkingen zijn vermoeidheid, hoofdpijn, het ontbreken van eetlust, spijsverteringsstoornis, diarree, winderigheid en uitdroging. Andere minder voorkomende bijwerkingen van Midostaurine zijn buikkrimp, obstipatie, pijn, jicht, hoge bloeddruk, virale infectie, uitslag, meer transpireren, urineweginfectie, hoesten, vieze smaak in de mond, jeuk, meer dromen, duizeligheid en gewrichtspijn.

De extra bloedafnames in het kadervan de studie zullen plaatsvinden uit de centrale lijn die deze patienten reeds hebben.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten moeten een gedocumenteerde diagnose hebben van een van de volgende vormen van leukemie:
 - ALL met herschikking van het MLL-gen, refractair op standaardinductiebehandeling of waarbij sprake is van een eerste of de volgende terugval;
 - Door FLT3-gemuteerde AML, refractair op standaardinductie (na falen van minstens twee verschillende inductiebehandelingen met chemotherapie) of refractair op herinductie na de eerste terugval (na falen van de eerste herinductiekuur), of bij de tweede of zoveelste terugval.
2. Patiënten moeten ≥ 3 maanden oud zijn en jonger dan 18 jaar.
3. Patiënten moeten een Lansky/Karnofsky-performance status van ≥ 60 hebben.
4. Patiënten moeten de volgende laboratoriumwaarden hebben die een goede orgaanfunctie weerspiegelen:
 - AST en ALT ≤ 5 x de bovengrens van de normaalwaarde;
 - Serumbilirubine $\leq 1,5$ x de bovengrens van de normaalwaarde;
 - Serumcreatinine ≤ 2 x de bovengrens van de normaalwaarde.
5. Patiënten moeten een verwachte overlevingskans hebben van meer dan 8 weken.
6. Ouder of wettelijk vertegenwoordiger en/of patient moeten een getekend informed consent geven, volgens de lokale wet en regelgeving

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met symptomatische leukemische infiltratie in het centrale zenuwstelsel.
2. Patiënten met geïsoleerde extramedullaire leukemie.
3. Patiënten moeten zijn hersteld van eerdere cytotoxische chemotherapie, en er moet rekening worden gehouden met een medicatievrije periode van minimaal 72 uur na de voorgaande chemotherapie. Voor intrathecale chemotherapie is de medicatievrije periode minimaal 48 uur
4. Patiënten die minder dan 2 maanden voor dag 1 allogene, syngene of autologe beenmerg- of stamceltransplantatie hebben ondergaan.
5. Patiënten die binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden, welke van de twee zich het eerst voordoet, voorafgaand aan dag 1 een experimenteel geneesmiddel hebben gehad.
6. Patiënten die eerder zijn behandeld met een FLT3-remmer of een experimenteel geneesmiddel behalve sorafenib
7. Gebruik van CYP3A4/5-enzym opwekkende of remmende geneesmiddelen of CYP3A4/5 opwekkende geneesmiddelen of remmende kruidensupplementen tijdens de behandeling in het kader van het onderzoek.
8. Het gebruik van corticosteroïden terwijl studiemedicatie wordt gebruikt. (uitzonderingen staan genoemd in het protocol sectie 6.6.5)
9. Patiënten die binnen 14 dagen voor dag 1, een chirurgische ingreep hebben ondergaan, met uitzondering van plaatsing van een centraal veneuze katheter of andere kleine ingrepen (bv. huid- of beenmergbiopsie).
10. Patiënten met een andere bekende gelijktijdige ernstige en/of niet-gereguleerde medische aandoening (bv. hart- en vaatziekte met inbegrip van decompensatio cordis of actieve niet-gereguleerde infectie) die deelname aan het onderzoek in gevaar zou kunnen brengen.
11. Patiënten met een abnormale thoraxfoto en/of longinfiltraat waaronder infiltraten die vermoedelijk besmettelijk zijn. Met name patiënten die geen klinische symptomen van longinfectie meer hebben, maar wel restinfiltraten in de longen op de thoraxfoto komen niet in aanmerking totdat de longinfiltraten volledig zijn verdwenen.
12. Patiënten met bekende gastro-intestinale disfunctie of gastro-intestinale ziekte die de absorptie van midostaurine aanzienlijk kan beïnvloeden, zoals actieve graft-versus-hostaandoening aan de lever of de darmen.
13. Patiënten met een bekende bevestigde diagnose van een HIV-infectie of actieve virale hepatitis.
14. Patiënten met een LVSF van $< 27\%$ zoals vastgesteld op basis van een MUGA-scan of echocardiogram.
15. Patiënten met een abnormale ECG waaronder:
 - QTcF ≥ 450 ms, PR ≥ 200 msec, QRS-complex ≥ 110 msec, bij screening of net voor de eerste dosering;
 - Geleidingsstoornissen van het hart;
 - Morfologische afwijkingen;
 - Afwijkingen van ST/T-top;
 - Atriale of ventriculaire aritmie.
16. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, of patiënten die vruchtbaar zijn en geen effectieve anticonceptie gebruiken. Indien van toepassing, moeten zowel mannen als vrouwen tijdens het gehele onderzoek barrière-anticonceptie gebruiken.
17. Vruchtbare mannen die geen voorbehoedsmiddelen willen gebruiken.
18. Patiënten/ouders die zich niet willen of kunnen houden aan het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-11-2009
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	midostaurine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-05-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-07-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-02-2014

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

EudraCT
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2008-006931-11-NL
NCT00866281
NL28605.078.09