

# Fase 1-2 onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van DACOGEN bij sequentiële toediening met cytarabine bij kinderen met recidiverende of refractaire acute myeloïde leukemie

Gepubliceerd: 11-02-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstellingen Fase 1-gedeelte: • bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) cytarabine (tot 2 g/m<sup>2</sup>/dag x 5) die kan worden toegediend op dag 8-12 na de behandeling met DACOGEN 20 mg/m<sup>2</sup>/dag op dag 1-5 van een cyclus van 28 dagen. • ...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Leukemieën            |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON40223

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

DACOGEN

### Aandoening

- Leukemieën

### Synoniemen aandoening

bloedkanker, leukemie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Janssen-Cilag

**Overige ondersteuning:** the pharmaceutical industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** AML, Kinderen, Veiligheid en werkzaamheid

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

phase 1

Dosislimiterende toxiciteit (DLT) voor Cytarabine

phase 2

complete response (CR) + complete respons met onvolledig herstel rate (CRi)

### Secundaire uitkomstmaten

Evaluatie van het veiligheidsprofiel van DACOGEN

Beschrijven van de duur van CR en CRi

En evalueren van de algehele respons (CR + CRi + gedeeltelijke respons [PR]),

Vaststellen van de ziektevrije overleving (Event Free Survival) en totale overleving (OS).

Plasma PK-profiel van decitabine vaststellen

Evaluatie van concentratie decitabine in cerebrospinal vloeistof (CSF)

Evaluation of decitabine in the cerebrospinal fluid (CSF)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

2 - Fase 1-2 onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van DACOGEN bij sequentiële ... 3-05-2025

DACOGEN® is een DNA-hypomethylerend middel dat is goedgekeurd voor de behandeling van oudere patiënten met acute myeloïde leukemie (AML). Dit protocol breidt de evaluatie van DACOGEN uit voor de behandeling van recidiverende/refractaire pediatrische patiënten met AML in de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar.

## **Doel van het onderzoek**

### Primaire doelstellingen

#### Fase 1-gedeelte:

- bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) cytarabine (tot 2 g/m<sup>2</sup>/dag x 5) die kan worden toegediend op dag 8-12 na de behandeling met DACOGEN 20 mg/m<sup>2</sup>/dag op dag 1-5 van een cyclus van 28 dagen.
- bepalen van de PK-parameters van decitabine op basis van bloedmonsters op dag 5 van cyclus 1. (PK-parameterbepalingen zijn ook een secundair eindpunt in het fase 2-gedeelte van het onderzoek).

#### Fase 2-gedeelte:

- respons (complete remissie [CR] + complete remissie met onvolledig bloedbeeld herstel [CRi]) met DACOGEN gevolgd door cytarabine in de bepaalde MTD voor maximaal 4 behandelingscycli.

### Secundaire doelstellingen

- veiligheid,
- duur van CR + CRi,
- algehele respons (CR + CRi + gedeeltelijke respons [PR]),
- gebeurtenisvrije overleving (Event Free Survival) en Overall Survival (OS)
- farmacodynamische effecten van DACOGEN met betrekking tot DNA-hypomethylatiestatus en genexpressie, en het ontdekken van predictieve biomarkers voor de respons op de sequentiële behandeling met DACOGEN en cytarabine,
- Plasma PK-profiel. Bovendien worden de concentraties van decitabine in de cerebrospinale vloeistof (CSF) beoordeeld als monsters worden verzameld in het kader van andere vereiste medische zorg.

## **Onderzoeksopzet**

Voor het fase 1-gedeelte van het onderzoek wordt een \*rolling 6\*-opzet (Skolnik 2008) gebruikt voor het bepalen van de MTD van cytarabine na DACOGEN.

Het fase 2-gedeelte van het onderzoek zal een open-label eenarmig onderzoek zijn naar de sequentiële toediening van DACOGEN en cytarabine bij minstens 15 evalueerbare kinderen met recidiverende of refractaire AML.

Na het afronden van maximaal 4 cycli van de sequentiële behandeling met DACOGEN

- cytarabine in fase 1 of in fase 2 van dit onderzoek, kunnen proefpersonen die er volgens de behandelende arts baat bij hebben, alleen het middel DACOGEN ontvangen op dag 1-5 om de 28 dagen in de vervolgfase van het onderzoek.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

bij het fase 1 gedeelte: DACOGEN zal worden toegediend als een 1 uur durende IV-infusie van 20 mg/m<sup>2</sup> eenmaal daags gedurende 5 opeenvolgende dagen op dag 1 tot 5 van elke cyclus van 28 dagen. Cytarabine zal worden toegediend als een dagelijkse IV-infusie over 4 uur op 5 opeenvolgende dagen (dag 8 tot dag 12). Een maximum van 3 dosisniveaus (1 g/m<sup>2</sup>, 2 g/m<sup>2</sup>, en 1,5 g/m<sup>2</sup>) zal worden geëvalueerd, met een maximum van 18 evalueerbare proefpersonen. Bij de vervolgfase van het onderzoek kunnen patienten die er volgens de behandelende arts baat bij hebben, alleen het middel DACOGEN ontvangen tijdens een 1 uur durende IV-infusie van 20 mg/m<sup>2</sup> op dag 1-5 om de 28 dagen in de vervolgfase van het onderzoek. Doeltreffendheidsbeoordelingen omvatten onderzoeken van bloed en beenmerg bij baseline, bij cycli 1, 2 en aan het einde van de behandeling. PK-monsters worden alleen afgenomen op dag 5 van cyclus 1 en omvatten regelmatige monsters vanaf de pre-infusie tot 2 uur na de DACOGEN-infusie; voor elk monster is 0,5 ml vol bloed vereist. Veiligheidsbeoordelingen omvatten hematologische, chemische en fysische onderzoeken, en een echocardiogram bij de baseline en aan het einde van de behandeling. Voor farmacodynamische en biomarker-monsters zijn respectievelijk 2 ml en 2,5 ml vol bloed vereist, en ze worden afgenomen bij de baseline, op dag 8 en aan het eind van cyclus 1. Na de behandeling is er een follow-up bij patiënten voor eventuele, vertraagd optredende bijwerkingen, verdere behandelingen en overleving.

## Inschatting van belasting en risico

Via het nieuwe epigenetische mechanisme, kan DACOGEN de anti-neoplastische activiteit van cytarabine verbeteren, cytarabine is een zeer belangrijk onderdeel van AML therapie bij kinderen. De potentiële voordelen voor deze patienten voor het geven van DACOGEN direct na cytarabine kunnen zijn dat een verhoogd aantal totaal patienten met 'complete remissie', waarna de patiënt een mogelijk genezende stamceltransplantatie kan ontvangen.

De belangrijkste risico's voor de patienten in deze studie zijn myelosuppressie en gevolgen van myelosuppressie dat verschijnselen zijn van AML en zijn eerder geïdentificeerd als toxiciteit van beide middelen in klinische studies . Deze risico's worden geminimaliseerd door middel van meerdere bezoeken aan het ziekenhuis bij de arts, laboratoriumbepalingen en klinische behandeling van de getroffen patiënten met transfusies , profylactisch antibiotica of andere ondersteunende maatregelen . Onvoorziene risico's verbonden aan toediening van deze behandeling kunnen ook voorkomen\*\*. Verlengen van de behandelingscyclus , dosisverlaging van cytarabine , en specifieke voorschriften om de behandeling te staken zijn opgenomen in het protocol voor de klinische behandeling van patiënten met toxiciteit tijdens de studie.

## Contactpersonen

## Publiek

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30  
Beerse 2340  
BE

## Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30  
Beerse 2340  
BE

## 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)

- Een histologische diagnose AML hebben volgens de WHO-classificatie.
- Patient heeft AML die recidiverend is of refractair voor de standaard, en waarvoor geen curatieve behandeling bestaat.
- Karnofsky- of Lansky-score van minimaal 50.
- moet hersteld zijn van acute toxiciteit van een eerdere behandeling.
- moet een adequate orgaanfunctie hebben volgens de criteria zoals in het protocol gedefinieerd
- instemmen met het gebruik van effectieve anticonceptie methoden zoals gedefinieerd in het protocol
- Vrouwelijke patienten die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve

zwangerschapstest afleggen op dag 1 van cyclus 1.

- Vrouwelijke patienten moeten ermee instemmen om geen eicellen (ova, oöcyten) te doneren voor geassisteerde reproductiedoeleinden.
- Mannelijke patienten moeten ermee instemmen om geen sperma te doneren tijdens de studie en drie maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- eerdere behandeling met DACOGEN of azacitidine (Vidaza).
- acute promyelocytische leukemie (subtype M3 in het French-American-British [FAB]-classificatiesysteem).
- symptomatische betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel bij diens AML.
- Patient heeft AML geassocieerd met congenitale syndromen zoals het Down-syndroom, Fanconi-anemie, syndroom van Bloom, Kostmann-syndroom of Diamond-Blackfan-anemie, of beenmergdeficiëntie geassocieerd met overgeërfde syndromen.
- meer dan 40.000 witte bloedcellen/mL
- Patient heeft bekende allergieën, hypersensitiviteit, of is intolerant voor DACOGEN of cytarabine of hun bestanddelen.
- contra indicaties voor het gebruik van cytarabine volgens lokale voorschrijfinformatie of eerdere bijwerkingen op cytarabine ervaren die een verder gebruik verhinderen.
- Patient neemt momenteel deel aan een interventieonderzoek.
- Patient is een vrouw die zwanger is, borstvoeding geeft, of plant om zwanger te worden tijdens de deelname aan dit onderzoek of binnen de 3 maanden na de laatste dosis van de studiemedicatie. (alhoewel de periode vanaf wanneer het veilig is om zwanger te worden na de laatste dosis studiemedicatie niet bekend is)
- een man die een kind wenst te verwekken tijdens de deelname aan dit onderzoek of binnen de 3 maanden na de laatste dosis van de studiemedicatie.
- Patient heeft een aandoening die er voor zorgt dat deelname volgens de onderzoeker niet in het belang van de proefpersoon zou zijn, of die de in het protocol gespecificeerde beoordelingen zou kunnen verhinderen, beperken of verstoren.
- Patient heeft een sociale of medische aandoening die hem/haar volgens de onderzoeker ongeschikt maakt voor deelname aan het onderzoek.
- Patient was ooit positief voor het hepatitis B oppervlakte-antigeen (HBsAg) of antistoffen van hepatitis C (anti-HCV), of van een andere klinisch actieve leverziekte.
- Patient was ooit positief voor antistoffen van het humaan immuundeficiëntievirus (HIV).

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

Fase onderzoek:

2

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

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 24-09-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 3                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | DACOGEN                                                |
| Generieke naam: | Decitabine                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering       |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | NA                                                     |
| Generieke naam: | Cytarabine                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 11-02-2014                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 24-04-2014                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 01-07-2014                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 12-09-2014                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 18-09-2014                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 10-09-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 23-11-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 09-12-2015                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 30-06-2016                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 21-07-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam             |

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-08-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2018

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            | EUCTR2013-000390-70-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01853228            |
| CCMO               | NL47111.078.14         |