

Toevoegen van Clofarabine aan de voorfase en consolidatie behandeling van volwassenen met acute lymfoblastaire leukemie

Gepubliceerd: 28-04-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doelstellingen:· De haalbaarheid te bepalen van de toevoeging van clofarabine aan de standaard inductiekuren in een directe vergelijking met dezelfde behandeling zonder clofarabine bij patiënten met ALL.· De waarde van clofarabine in...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41476

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 100 ALL / EORTC 06083

Aandoening

- Leukemieën
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute lymfatische leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: HOVON, Sanofi/Genzyme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute lymphoblastic leukemia, clofarabine, volwassenen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Feasibility van clofarabine toegevoegd aan de reguliere remissie/inductie chemotherapie
2. Event-free survival (EFS) in samenhang met de armen van inductiebehandeling met en zonder clofarabine (tijd vanaf registratie tot inductie failure, overlijden of relapse, wat zich het eerste voordoet).

Secundaire uitkomstmaten

- Response (hematologische; molecular)
- Overall survival (OS) gemeten vanaf moment van registration
- Evaluatie van toxiciteit en treatment related mortality

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In deze fase III studie wordt het geneesmiddel clofarabine toegevoegd aan de standaard chemotherapie die als remissie inductie therapie wordt toegepast bij volwassenen met acute lymfatische leukemie in de leeftijd tot 70 jaar. De doelstelling van de studie is om na te gaan of de uitkomst van behandeling door toevoeging van clofarabine verbetert. Clofarabine is een krachtig werkend middel dat als enkelvoudig medicijn remissies induceert bij patiënten met ALL in relapse. In deze studie wordt clofarabine geïntegreerd in combinatie met de standaard voorfase chemotherapie en als monotherapy in een consolidatie kuur. In het eerste deel van de studie zal in een gerandomiseerde opzet de haalbaarheid van clofarabine worden onderzocht in vergelijking met de behandeling zonder clofarabine. In het tweede deel van de studie wordt met de geselecteerde dosis de fase III studie uitgevoerd. Tenslotte wordt in het kader

van de studie minimale residuele ziekte metingen gedaan op tevoren bepaalde tijdstippen om achteraf het effect van therapie te kunnen correleren aan deze parameters.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- De haalbaarheid te bepalen van de toevoeging van clofarabine aan de standaard inductiekuren in een directe vergelijking met dezelfde behandeling zonder clofarabine bij patiënten met ALL.
- De waarde van clofarabine in combinatie met chemotherapie te bepalen in een direct vergelijkende fase III studie wat betreft 'event-free survival'.

Secundaire doelstellingen:

- De klinische werkzaamheid van clofarabine als toevoeging in de combinatie met standaard remissie inductie chemotherapie en consolidatie chemotherapie te onderzoeken wat betreft de complete remissie kans, moleculaire remissiekans, de ziekte-vrije overleving, de recidiefkans en de algehele overlevingskans.
- De toxiciteit en veiligheid clofarabine te onderzoeken in de combinatie met standaard remissie inductie chemotherapie en consolidatie behandeling.
- De uitkomst van allogene stamceltransplantatie te onderzoeken in subgroepen van patiënten met een familiedonor.

Onderzoeksopzet

1. Vergelijkende gerandomiseerde haalbaarheidsstudie van remissie inductietherapie met of zonder clofarabine.
2. Multicenter, fase III studie met clofarabine in een prospectief gerandomiseerde directe vergelijking.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de experimentele arm wordt intraveneus toegediende clofarabine toegevoegd aan de reguliere voorfase bestaande uit prednison. De studie start met een dosis niveau van 20 mg/m², en indien mogelijk verhogend naar 30 mg/m². Indien 20 mg/m² niet haalbaar is, zullen we teruggaan naar 15 mg/m². De beslissing om te verhogen of te verlagen zal genomen worden door de DSMB op basis van bijwerkingen en Dose limiting toxicities (DLTs) in de arm behandeld met clofarabine versus de incidentie van DLTs in de controle arm.

Inschatting van belasting en risico

Door toevoeging van clofarabine kan de kans op bijwerkingen groter zijn. Hoewel clofarabine toegepast en goed verdragen lijkt te worden, zijn de bijwerkingen indien gecombineerd met reguliere inductiechemotherapie minder bekend.

Clofarabine heeft als bijwerking misselijkheid en haaruitval tot gevolg. Verder onderdrukt het net als de andere chemotherapie tijdelijk de bloedaanmaak. De bijwerkingen van clofarabine die verder naar voren zijn gekomen uit het voorgaande onderzoek zijn afwijkingen aan de lever.

Tijdens de gebruikelijke beenmergpuncties aan het begin wordt een beperkte hoeveelheid extra beenmerg opgezogen via dezelfde naald. Dit is ongeveer 10 ml. Deze afname vindt alleen plaats na toestemming van patiënt. Voor het monitoren van de Asparaginase activiteit wordt of bij de jonge patienten gedurende de inductie en de intensificatie I en II 4 keer bloed afgenomen en bij de oudere patienten 4 keer tijdens de consolidatie II. Dit wordt zoveel mogelijk gecombineerd met de regulier bloed afnames.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

HOVON

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

4 - Toevoegen van Clofarabine aan de voorfase en consolidatie behandeling van volwas ... 24-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- leeftijd 18 tot en met 70 jaar
- primaire voorheen onbehandelde ALL van B- of T-lineage ALL (met uitzondering van ALL met mature B-cel phenotype, maar inclusief Philadelphia positieve of BCR-ABL positieve ALL) of voorheen onbehandelde T-LBL (7 dagen voorbehandeling met prednisolon is toegestaan)
- WHO performance status 0 - 2
- Toereikende nier en lever functie waarden, waarbij wordt voldaan aan de volgende laboratorium waarden:
 - Serum creatinine ≤ 1.0 mg/dl (≤ 88.7 micromol/l); wanneer serum creatinine > 1.0 mg/dl (> 88.7 micromol/l), dan moet de glomerulaire filtratie ratio (GFR) zijn > 60 ml/min/1.73 m², berekend met de 'Modification of Diet in Renal Disease equation' waarmee de geschatte GFR (ml/min/1.73 m²) = $186 \times (\text{Serum Creatinine in mg/dl})^{-1.154} \times (\text{leeftijd in jaren})^{-0.023} \times (0.742 \text{ indien het om een vrouwelijke patient gaat}) \times (1.212 \text{ wanneer de patient negroid is})$
- NOTE: Reken het om naar mg/dl, wanneer serum creatinine wordt bepaald in micromol/l, met de volgende vergelijking: 1 mg/dl = 88.7 micromol/L en gebruik de hierboven beschreven formule.
- Serum bilirubin $\leq 1.5 \times$ upper limit of normal (ULN)
- Aspartate transaminase (AST)/alanine transaminase (ALT) $\leq 2.5 \times$ ULN
- Alkaline phosphatase $\leq 2.5 \times$ ULN
- negatieve zwangerschaps test bij inclusie, indien van toepassing
- schriftelijk informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Mature surface Ig positieve B-cel leukemie/lymphoma
- Acute ongedifferentieerde leukemie
- Ernstige cardiovasculaire ziekte (arrhythmias die chronisch behandeld worden, congestive heart failure of symptomatische ischemische hart ziekte.)
- ernstige longfunctiestoornissen (CTCAE graad III-IV)
- ernstige neurologische of psychiatrische ziekte
- geschiedenis van actieve maligniteit gedurende de laatste 5 jaar met uitzondering van basaal carcinoom van de huid of stadium 0 cervicaal carcinoom
- actieve ongecontroleerde infectie
- patient waarvan niet bekend is dat deze HIV-positief is
- Patient is een lacterende vrouw
- een psychologische, familiale, sociologische en geografische omstandigheid die de deelname aan het studie-protocol en follow-up schema hindert

- niet bereid of niet in staat om effectieve contraceptie te gebruiken (alle mannen, alle premenopauzale vrouwen onder de 50 jaar moeten 2 jaar lang anti-conceptie gebruiken na de laatste menstruatie, en vrouwen ouder dan 50 jaar voor tenminste 1 jaar)

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-10-2009
Aantal proefpersonen:	285
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Evoltra
Generieke naam:	clofarabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2011
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 10-06-2015
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	EUCTR2008-005798-36-NL
CCMO	NL27016.078.09