

Gerandomiseerde studie met eenhaalbaarheids fase om de toegevoegde waarde vast te stellen van clofarabine in combinatie met standaard remissie inductie chemotherapie bij patiënten van 18-65 jaar met voorheen onbehandelde acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplasie (MDS) (RAEB met IPSS ≥ 1.5)

Gepubliceerd: 21-09-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Doelstellingen studie Deel A: De haalbaarheid te bepalen van de toevoeging van clofarabine op drie dosisniveaus aan standaard inductiekuren I en II bij patiënten met AML en RAEB met een IPSS score ≥ 1.5 in een directe vergelijking met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41592

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 102 AML / SAKK 30/09

Aandoening

- Leukemieën

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute myeloïde leukemie, leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Genzyme, HOVON

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute myeloïde leukemie, Bifhenotypische leukemie, RAEB, Therapie gerelateerde AML

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A:

Dose limiting toxicity en duur van myelosuppressie van de combinatie met clofarabine

op drie geselecteerde dosis niveaus.

Dose limiting toxicity is gedefinieerd als:

- Overlijden
- Iedere niet hematologische toxiciteit met CTCAE grade ≥ 4 , die zich voordoet binnen 30 dagen na start van de kuren I en II en voor start van de volgende kuur of een nieuwe behandeling.

De duur van myelosuppressie is gedefinieerd als de mediane tijd tot herstel van

$ANC > 0.5 \times 10^9/l$.

Dose limiting toxicity en myelosuppressie zullen worden gebruikt in de

beslissing tot dosisverhoging,

dosisvermindering en/of keuze voor dosisniveau.

Deel B:

Event-free survival (EFS) in samenhang met de armen van inductie behandeling

met en zonder

clofarabine (tijd vanaf registratie tot inductie failure, overlijden of

relapse, wat zich het eerste voordoet).

Secundaire uitkomstmaten

Deel A:

- Response, met name CR na chemotherapiekuren I and II

Deel B:

- Response, met name CR (inclusief CR1) na chemotherapiekuren I and II

- Overall survival (OS) gemeten vanaf moment van registration

- Ziekte vrij interval (duur van eerst CR) gemeten vanaf het moment van

bereiken CR tot

relapse of overlijden

- het optreden van toxiciteiten en aan de behandeling gerelateerd overlijden

- Tijd tot hematologisch herstel (ANC 0.5 and 1.0 x 10⁹/L; platelets 50 and 100

x 10⁹/L) na iedere behandel kuur.

- Aantal plaatjes transfusies en de laatste dag waarop plaatjes transfusie is

gegeven na iedere kuur.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In deze fase III studie wordt het nieuwe geneesmiddel clofarabine toegevoegd aan de standaard chemotherapie die als remissie inductie therapie wordt toegepast bij volwassenen met acute myeloïde leukemie (AML) of refractaire anemie met toename van blasten (RAEB) met een internationale risicoscore (IPSS) ≥ 1.5 in de leeftijd tot en met 65 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 enkelvoudige medicijn (600 mg/m²) remissies induceert bij uitbehandelde patiënten met AML.

In deze studie wordt clofarabine geïntegreerd in combinatie met de standaard chemotherapie die bestaat uit cytarabine en idarubicine (kuur 1) en cytarabine en amsacrine (kuur 2).

Clofarabine wordt op dag 1 - 5 van de kuur toegediend in een 1-uurs infusie. In het eerste deel

A van de studie zal in een gerandomiseerde opzet de haalbaarheid van drie dosisenivós van Clofarabine (10, 20, 15 mg/m²) worden onderzocht in vergelijking met de behandeling zonder Clofarabine.

In het tweede deel B van de studie wordt met de geselecteerde dosis de fase III studie uitgevoerd. Aan de studie vindt een risico indeling plaats op geleide van hematologische, klinische, cytogenetische en moleculaire gegevens waarop de keuze uit een drietal postremissie behandelingsmodaliteiten (aanvullende chemotherapie, autologe stamceltransplantatie of allogene stamceltransplantatie) wordt gebaseerd.

Tenslotte wordt in het kader van de studie genexpressie profileringsanalyses op de leukemische cellen verricht en minimale residuele ziekte metingen op tevoren bepaalde tijdstippen om achteraf het effect van therapie te kunnen correleren aan deze parameters.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen studie

Deel A: De haalbaarheid te bepalen van de toevoeging van clofarabine op drie dosisenivós aan de standaard inductiekuren I en II bij patiënten met AML en RAEB met een IPSS score ≥ 1.5 in een directe vergelijking met dezelfde behandeling zonder clofarabine.

Deel B: De waarde van clofarabine op het in deel A geselecteerde dosisnivo in combinatie met chemotherapie te bepalen in een direct vergelijkende fase III studie wat betreft 'event-free survival'.

Secundaire doelstellingen

Deel A:

- Het klinisch effect van clofarabine te bepalen in combinatie met remissie inductie chemotherapie kuren

I en II wat betreft de complete remissies voor de verschillende dosis nivos van clofarabine

Deel B:

- De klinische werkzaamheid van Clofarabine in de combinatie met standaard remissie inductie

chemotherapie cycli I en II te onderzoeken wat betreft de complete remissie kans, de ziekte-vrije

overleving, de recidiefkans, en de algehele overlevingskans

- De klinische werkzaamheid van clofarabine in de combinatie met standaard remissie inductie chemotherapie cycli I en II te onderzoeken wat betreft de complete remissie kans, de ziekte-vrije overleving, de recidiefkans, en de algehele overlevingskans in moleculair en cytogenetisch te onderscheiden subgroepen van patienten

- De toxiciteit en verdraagbaarheid van clofarabine onderzoeken in de combinatie met standaard remissie inductie chemotherapie cycli I en II

- Het effect te bepalen van toediening van clofarabine op de verzameling van CD34 celaantallen ten

behoefte van autologe stamceltransplantatie

- De prognostische waarde te onderzoeken van moleculaire merkers en genexpressie profielen van de leukemie vastgesteld op diagnostisch leukemiemateriaal

- Het effect van de behandeling te bepalen via minimale residuele ziekte metingen die worden verricht op

beenmerg/bloedmonsters die worden afgenomen op vaste tijdstippen na start van de behandeling.

- De uitkomst van allogene stamceltransplantatie van verschillende donoren en het effect van autologe

stamceltransplantatie te onderzoeken in cytogenetisch en moleculair te onderscheiden subgroepen van patienten

Onderzoeksopzet

Deel A : Vergelijkende gerandomiseerde haalbaarheidstudie van remissie inductietherapie met of zonder clofarabine op drie mogelijke dosis nivos 10, 20, 15 mg/m².

Deel B : Multicenter, fase III studie met het in deel A geselecteerde doosnivo van clofarabine in een

prospectief gerandomiseerde directe vergelijking tussen twee inductie cycli van chemotherapie met of zonder clofarabine

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de experimentele arm wordt per infuus toegediende clofarabine toegevoegd aan idarubine-cytarabine in kuur I en aan amsacrine-cytarabine in kuur II. De studie start met een dosis niveau clofarabine van 10 mg/m² (days 1-5), en indien mogelijk verhogend naar 20 mg/m² (days 1-5). Indien 20 mg/m² (days 1-5) niet haalbaar is, gaan we door naar een tussenliggend dosis niveau van 15 mg/m² (days 1-5), en we zullen teruggaan naar 10 mg/m² (days 1-5) indien ook niet 15 mg/m² (days 1-5) haalbaar is. Op ieder dosis niveau zal de beslissing genomen worden om te stoppen of verhogen op basis van (a) de incidentie van Dose Limiting Toxicities (DLTs) in the arm behandeld met clofarabine versus de incidentie van DLTs in de controle arm en (b) de duur van myelosuppressie in de clofarabine arm vergeleken met de controle arm.

Inschatting van belasting en risico

Door toevoeging van clofarabine kan de kans op bijwerkingen groter zijn. Hoewel clofarabine al eerder is toegepast en goed verdragen lijkt te worden, zijn mogelijk nog niet alle bijwerkingen 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 en ook bij de gebruikelijke vervolgpuncties wordt een beperkte hoeveelheid extra beenmerg opgezogen via dezelfde naald. Dit is ongeveer 30 ml. Deze afname vindt alleen plaats na toestemming van patiënt

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE

NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
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)

- Leeftijd 18 tot en met 65 jaar
 - Mensen met
 - een cytopathologisch bevestigde diagnose van AML volgens de WHO classificatie (met uitzondering van acute promyelocyten leukemie) of
 - een diagnose van refractaire anemie met een overmaat aan blasten (RAEB) en IPSS score ≥ 1.5 of
 - patiënten met therapie-gerelateerde AML/RAEB of
 - patiënten met biphenotypische leukemie
 - Adequate nier en lever functie testen, die voldoen aan de volgende laboratorium waardes:
 - Serum creatinine ≤ 1.0 mg/dl (≤ 88.7 micromol/L); indien serum creatinine > 1.0 mg/dl (> 88.7 micromol/L), dan moet de glomerular filtration rate (GFR) zijn > 60 ml/min/1.73 m² berekend met de Modification of Diet in Renal Disease equation waar de voorspelde GFR (ml/min/1.73 m²) = $186 \times (\text{Serum Creatinine in mg/dl})^{-1.154} \times (\text{leeftijd in jaren})^{-0.203} \times (0.742 \text{ in geval het om een vrouwelijke patient gaat}) \times (1.212 \text{ indien het om een negroide patient gaat})$
- NOTE: indien serum creatinine is gemeten in micromol/L, herbereken het naar mg/dl volgens: 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
- WHO performance status 0, 1 of 2
- Een ondertekende schriftelijk geïnformeerde toestemmingsverklaring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Acute promyelocyten leukemie
- Voorgaande behandeling voor AML of RAEB, met uitzondering van hydroxyurea
- Ernstige of ongecontroleerbare medische condities (bijv. ongecontroleerbare diabetes, infectie, hypertensie, pulmonaire ziekte etcetera),
- Geschiedenis van actieve maligniteit in de twee jaar voorafgaand aan diagnose met uitzondering van
 - *Basaal -en plaveiselcelcarinoma van de huid
 - *Carcinoma in situ van de cervix
- cardiale dysfunctie gedefinieerd als:
 - * Myocard infarct 6 maanden voorafgaand aan inclusie in studie, of
 - *Reductie van linker ventricel functie met een ejectie fractie $< 50\%$ gemeten met MUGA scan of echocardiogram (alternatieve methoden om de hartfunctie te meten worden geaccepteerd), of
- Onstabiele angina, of
- Onstabiele hartritmestoornissen
- Zwangerschap or lacterende vrouwen
- Niet van plan zijn of niet in staat zijn om adequaat contraceptivum te gebruiken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
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: 23-02-2010
Aantal proefpersonen: 461
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: 21-09-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-01-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-04-2010
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:	21-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-08-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-09-2015

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

EudraCT

ID

EUCTR2009-011613-24-NL

Register

CCMO

ID

NL28591.078.09