

Een gerandomiseerd, multicenter, open-label, fase II-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, farmacodynamiek en werkzaamheid van azacitidine vergeleken met het natuurlijk beloop bij kinderen en jongvolwassenen met acute myeloïde leukemie met een moleculair recidief na eerste complete remissie.

Gepubliceerd: 17-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstellingen: Run-in veiligheidsonderdeel Het vaststellen van een veilige en verdraagbare dosis azacitidine voor gebruik in het gerandomiseerde deel van het onderzoek. Gerandomiseerd deel Het evalueren van het effect van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44834

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AZA-AML-004

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute myeloïde leukemie, bloedkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acute myeloïde leukemie, azacitidine, kinderen, moleculaire terugval

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Run-in veiligheidsonderdeel:

- Identificatie van een veilige en verdraagzame dosis voor het randomisatie gedeelte van het onderzoek
- Beoordeling van de aan de behandeling gerelateerde dosisbeperkende toxiciteiten (DLTs)
- Frequentie en ernst van de aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen

Gerandomiseerd deel:

- Progressievrij percentage op dag 84 ($\pm$ 4 dagen) post randomisatie.

Identificatie van een veilige en verdraagzame dosis voor het gerandomiseerde deel van de studie

Secundaire uitkomstmaten

Run-in veiligheidsonderdeel:

- Moleculair response op dag 84 (+/- 4 dagen) post cyclus 1 dag 1 (of op einde cyclus 3 indien niet dezelfde datum)

- Azacitidine plasma PK parameters
- Leukemie vrije overleving
- MRD pre-HSCT
- Algehele overleving

Gerandomiseerd deel:

- Veranderingen in DNA methylering
- Leukemie-vrije overleving
- Gedeelte behandelend met HSCT
- MRD pre- , en 3 en 6 maanden post-HSCT
- Algehele overleving
- Moleculaire respons
- Aan de behandeling gerelateerde mortaliteit/morbiditeit
- Toxiciteits na HSCT
- Veiligheid

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recidief AML heeft een slechte prognose ondanks intensieve chemotherapie en stamceltransplantatie (Kaspers et al, JCO 2013). Bij ongeveer 40% van de kinderen is een moleculaire afwijking beschikbaar die het mogelijk maakt vroegtijdig een recidief op te sporen in het moleculaire stadium. Voor volwassenen met acute promyelocyten leukemie is bekend dat vroegtijdige interventie bij stijgende MRD waarden een betere prognose geeft. Bovendien is dan minder intensieve therapie nodig.

Wij willen nu bij kinderen met een moleculair recidief AML een interventiestudie opzetten met Vidaza, wat onder andere geregistreerd is voor

AML bij volwassenen met lage blast aantallen bij volwassenen. Dit is nieuw in zoverre dat er tot op heden pas behandeld werd bij overt beenmerg recidief. In tegenstelling tot intensieve chemotherapie is azacitidine relatief veilig en geassocieerd met een lage incidentie van ernstige medicijn gerelateerde bijwerkingen en sterk verbeterde resultaten en levenskwaliteit bij volwassen patiënten met MDS en AML.

De hypothese is dat tijdige behandeling met azacitidine bij een moleculair recidief wellicht de noodzaak van intensieve chemotherapie reinductie kan verminderen wat dan minder acute en lange termijn bijwerkingen geeft. In het verleden is azacitidine regelmatig bij kinder- AML gebruikt in doseringen waarbij het middel met name chemotherapeutisch werkt. In het huidige protocol wordt een dosering gebruikt waarvan bekend is dat het middel met name hypomethylerend werkt. De studie wordt verricht in het kader van een PIP.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Run-in veiligheidsonderdeel

Het vaststellen van een veilige en verdraagbare dosis azacitidine voor gebruik in het gerandomiseerde deel van het onderzoek.

Gerandomiseerd deel

Het evalueren van het effect van azacitidinebehandeling bij proefpersonen met AML bij moleculaire relaps na CR1 in vergelijking met geen behandeling met betrekking tot het progressievrije overlevingspercentage (PFR) op dag 84 (± 4 dagen) na randomisatie.

Secundaire doelstellingen:

Run-in veiligheidsonderdeel

Het vaststellen van plasmafarmacokinetische (PK) parameters van azacitidine in proefpersonen met AML met moleculaire relaps na CR1 en het beoordelen van de werkzaamheid.

Gerandomiseerd deel

Het vaststellen van de veiligheid, farmacodynamiek (PD) en werkzaamheid van azacitidinebehandeling bij proefpersonen met AML met moleculaire relaps na CR1.

Onderzoekopzet

Dit is een fase 2-onderzoek dat bestaat uit 2 delen: 1) een eerste veiligheidsrun-in (run-in veiligheidsonderdeel) en 2) een 2-armig, gerandomiseerd, multicenter, open-label onderzoek (gerandomiseerd deel) waarin

de veiligheid, PD en werkzaamheid van azacitidine (experimentele arm) geëvalueerd wordt in vergelijking met geen behandeling (*watch and wait* controlearm) bij kinderen en jongvolwassenen met AML in moleculaire relaps na CR1.

Tijdens de safety run in (het eerste deel) zal de MRD bepaald worden volgens het initiële vigerende AML protocol, waar de stukken separaat van bijgesloten zijn. Er is een aparte PIF voor de MRD follow-up ontwikkeld welke is getoetst in het VUmc.

Tijdens de screening periode van het gerandomiseerde deel wordt, na het tekenen van het ICF, elke 28 dagen gedurende maximaal 12 maanden de MRD bepaald door het centraal laboratorium.

Wanneer een patiënt 12 maanden recidiefloos is gebleven, is de patiënt een screen failure in de studie en wordt de patiënt verder gevolgd volgens de standaard procedure in het betreffende ziekenhuis. De verwachting is dat deze patiënten genezen zijn. In feite wordt dus tussen de follow-up beter gekeken naar het optreden van een eventueel recidief om sneller in te kunnen grijpen. De meeste ouders zullen dat in principe op prijs stellen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Run-in veiligheidsonderdeel: Intraveneus azacitidine 100 mg/m² met een mogelijke verlaging naar een cohort van 75 mg/m², dag 1 tot en met 7 van een 28-daagse cyclus gedurende maximaal 3 cycli. Gerandomiseerd deel: Intraveneuze dosis azacitidine die vastgesteld is tijdens het run-in veiligheidsonderdeel op dag 1 tot en met 7 van een 28-daagse cyclus gedurende maximaal 3 cycli (bij proefpersonen die gerandomiseerd zijn in de azacitidine-arm).

Inschatting van belasting en risico

Zie voor een compleet overzicht van procedures de 'table of events' in het protocol.

Op dagen 1 t/m 7 van iedere cyclus van 28 dagen zal de patiënt maximaal 3 cycli azacitidine 100 mg/m² of 75 mg/m² ontvangen, afhankelijk van de dosis die getest wordt. In het kader van dit onderzoek betekent een *cyclus* een periode van 28 dagen. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt via een intraveneus (IV) infuus toegediend. De IV-infusie duurt ongeveer 30 minuten.

Er is een uitgebreid en verplicht genetisch onderzoek aan deze studie verbonden.

Mogelijke bijwerkingen van de studie zijn:

- * anemie
- * laag aantal witte bloedcellen met of zonder koorts
- * een daling van het aantal bloedplaatjes
- * infecties, waaronder sinus, huid, longontsteking of urineweginfectie

- * misselijkheid
- * braken
- * diarree
- * maagpijn
- * obstipatie
- * moe, onwel of zwak gevoel
- * koorts
- * keelpijn
- * verminderde eetlust
- * pijn
- * duizeligheid
- * hoofdpijn
- * kortademigheid met of zonder inspanning
- * huiduitslag
- * jeuk
- * blauwe plek
- * reactie op de injectieplaats
- * rillingen
- * spierkramp
- * rode bultjes
- * lage of hoge bloeddruk

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
NJ 07901
US

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
NJ 07901
US

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)

-Proefpersonen *3 maanden en jonger dan 18 jaar oud en/of indien van toepassing, ouders/wettelijke vertegenwoordiger(s), begrijpen waarvoor ze tekenen en vrijwillig toestemming geven op het Informed Consent formulier volgens lokale wet- en regelgeving. - Op het moment van het tekenen van het ICF moeten patienten een gedocumenteerde diagnose van AML en moleculaire remissie bevestigd bij de start van de laatste onderhoudsbehandeling of binnen 1 maand na voltooiing van consolidatiebehandeling. -Voor het run-in veiligheidsdeel: Detectie van moleculaire relaps in het PB door RQ-PCR in de 7 dagen voorafgaand aan ondertekening van het Informed Consent en bevestiging van moleculaire relaps tijdens de screeningsperiode.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Concomitante behandeling met enige andere antikankerbehandeling, behalve de behandelingen die gespecificeerd zijn in het protocol en geen ontvangen onderhoudsbehandeling na afloop van consolidatiebehandeling en CR1.
- HSCT in de voorafgaande 3 maanden.
- Zwanger of borstvoeding gevend.
- Patienten met huidige medische conditie dat kan interfereren met protocol procedures of studiebehandeling.
- Hypersensitiviteit voor azacitidine.
- Symptomatische CZS-betrokkenheid of geïsoleerde extramedullaire ziekte bij initiële diagnose.
- FAB type M3 leukemie (acute promyelocytische leukemie)
- Behandelingsgerelateerde AML
- AML of het syndroom van Down of andere aangeboren syndromen die aanleiding geven tot leukemie of complicaties bij de behandeling.
- Symptomatische hartaandoeningen (CTCAE graad 3 of 4).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-12-2016
Aantal proefpersonen:	42
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vidaza
Generieke naam:	Azacitidine IV
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-07-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-12-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-10-2018

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	EUCTR2014-002172-92-NL
CCMO	NL50475.078.14

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 24-04-2020

Datum eerste publicatie onderzoek
05-03-2020