

Een gerandomiseerde fase II multicenter studie naar de verdraagbaarheid en werkzaamheid van het toevoegen van selinexor aan standaard inductie chemotherapie bij patiënten ≥ 66 jaar met onbehandelde acute myeloïde leukemie (AML) en hoog risico myelodysplasie (MDS) (IPSS-R risico score > 4.5)

Gepubliceerd: 27-08-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Primaire doelen: Deel A van de studie: 1. Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van selinexor toegevoegd aan de standaard AML-inductie chemotherapie en selecteren van het haalbare dosis niveau voor deel B van de studie 2. Bepalen van het effect...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44963

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 103 AML Selinexor

Aandoening

- Leukemieën

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute myeloïde leukemie, leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: HOVON, Karyopharm Therapeutics Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute myeloïde leukemie, Hoog risico myelodysplasie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Deel A:

- Incidentie van DLT van selinexor op drie dosisniveau*s (60 en 80 mg)

toegevoegd aan

standaard chemotherapie. DLT is gedefinieerd als: overlijden binnen 31 days

vanaf start kuur I

Deel B:

- Het effect van de in deel A geselecteerde dosis selinexor op de complete

response aantallen,

vastgesteld in een gerandomiseerde vergelijking

Secundaire uitkomstmaten

- Overleving (tijd van registratie tot het overlijden van de patient)

- *Event free survival* (m.a.w. de tijd van registratie tot *induction

failure* (geen CR op inductie), overlijden

of *relapse* wat

ook het eerst plaatsvindt)

- Disease free survival (m.a.w. de tijd vanaf CR op protocol behandeling tot

relapse of overlijden, wat ook

het eerst

plaatsvindt)

- Prognostische waarde van moleculaire markers en *gene expression profiles*

van de leukemie vastgesteld

bij diagnose

- Prognostische waarde van *minimal residual disease* (MRD) metingen na

therapie door

gestandaardiseerde afname van beenmerg/bloed

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De HOVON/SAKK werkgroepen richten zich in de ontwikkeling van therapeutische mogelijkheden voor de AML patienten van 65+ jaar, op de ontwikkeling van effectieve behandelingen voor deze patienten, voor wie de huidige behandeling, ondanks actieve clinische research nog steeds onbevredigend is. Daarom worden nieuwe behandelmogelijkheden geïntroduceerd en onderzocht in combinatie met standaard chemotherapie. Hierbij is gekozen voor een benadering met meerdere parallele gerandomiseerde fase II studies die worden uitgevoerd in het kader van een master protocol. In deze gerandomiseerde fase II studie wordt selinexor toegevoegd aan standaard chemotherapie voor de remissie inductietherapie van patienten van 66 jaar en ouder met acute myeloïde leukemie (AML), of hoog risico myelodysplasie (MDS) (IPSS-R risico score >4.5). Het doel van deze studie is te onderzoeken of het toevoegen van selinexor aan standaard chemotherapie haalbaar is en

of het percentage patiënten dat een complete remissie bereikt in de vergelijking met de controle arm veelbelovend genoeg is om een fase III studie te beginnen. Selinexor wordt 2 maal per week oraal gegeven als toevoeging aan daunorubicine and cytosin-arabinoside gedurende dag 1-24 in kuur I en II. In het eerste deel A van de studie wordt de haalbaarheid van twee dosis niveaus (60 en 80 mg) vergeleken met de behandeling zonder selinexor in een gerandomiseerde opzet. In het tweede deel van de studie wordt de toegewezen dosis onderzocht in de vergelijking met de controle arme met CR als primaire eindpunt.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

Deel A van de studie:

1. Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van selinexor toegevoegd aan de standaard AML inductie chemotherapie en selecteren van het haalbare dosis niveau voor deel B van de studie
2. Bepalen van het effect van de selinexor op de complete response aantallen in een gerandomiseerde vergelijking

Deel B van de studie:

1. Bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van selinexor toegevoegd aan de standaard AML inductie chemotherapie voor het geselecteerde dosis niveau
2. Bepalen van het effect van de in deel A geselecteerde dosis selinexor op de complete response aantallen in een gerandomiseerde vergelijking

Secundaire doelen:

Deel B van de studie:

1. Bepalen van de effectiviteit (*event free survival*, *disease free survival* en *overall survival*) van de twee therapieën.
2. Meten van MRD door immunophenotypering in relatie tot de klinische respons parameters.
3. Identificeren van potentiële biomarkers voorspellend voor respons, *event free survival* en *disease free survival* door middel van exploratieve *genomic analysis* (microarray, gene mutations)

Onderzoeksopzet

Prospectieve, multicenter, open-label, gerandomiseerde studie die wordt

uitgevoerd in het kader van een masterprotocol met meerdere parallel gerandomiseerde phase II studies. Het studieschema bestaat uit een arm met de standaard behandeling voor AML die wordt vergeleken met verschillende armen met experimentele behandelingen. Patienten in deze studie worden behandeld met standaard inductie chemotherapie met of zonder selinexor. In het eerste deel van de studie wordt de haalbaarheid onderzocht van de combinatie selinexor met DNR/Ara-C en wordt de tosedostat dosis uitgekozen voor de verdere studie. Beslissingen met betrekking tot dosis verhoging, doorgaan met de initiële dosering of stoppen, worden gebaseerd op het voorkomen van DLT*s (dose limiting toxicity: overlijden binnen 31 dagen vanaf start cycle I en voor start cycle II .) In deel B van de studie die wordt uitgevoerd met de geselecteerde dosis, worden de behaalde CR (primaire onderzoeksvariable) en secondary onderzoeksvariabelen (EFS, DFS, OS, evenals MRD en genomic profiling) bepaald.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de experimentele arm wordt selinexor toegevoegd aan de standaard daunorubicine cytarabinarabinoside in kuur I en aan cytarabine-arabinoside in kuur II De study start op een dosisniveau van 60 mg 2 maal per week oraal gedurende dag 1-24 in kuur I en II. Indien mogelijk wordt dit verhoogd tot 80 mg. Op ieder dosisniveau wordt de beslissing om te stoppen of verhogen genomen op basis van de incidentie van DLT gedefinieerd als overlijden binnen 31 dagen vanaf start kuur I en voor start kuur II.

Inschatting van belasting en risico

Door toevoeging van selinexor kan de kans op bijwerkingen groter zijn. Selinexor is eerder gegeven als monotherapie en niet in deze specifieke antileukemische standaard chemotherapie behandeling. Onverwachte bijwerkingen zijn dan ook mogelijk. Selinexor wordt in verband gebracht met bijwerkingen zoals misselijkheid en braken, verminderde eetlust, vermoeidheid, gewichtsverlies en diarree. Daarnaast worden verandering van smaak, verandering van gezichtsvermogen, verlaagd aantal bloedplaatjes, verlaagd aantal rode bloedcellen en verlaagd natrium zonder klachten beschreven als minder vaak voorkomende bijwerkingen. Bijwerkingen die minder dan 5% voorkomen zijn verergering van bestaande staar, verhoogde waarden van bilirubine en verhoogde leverenzym waarden. Tijdens de gebruikelijke beenmergpuncties wordt een beperkte hoeveelheid extra beenmerg opgezogen via dezelfde

naald. Dit is ongeveer 30 ml aan het begin en 10 ml bij de gebruikelijke vervolgpuncties . Deze afname vindt alleen plaats na toestemming van patiënt.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1007 MB
NL

Wetenschappelijk

HOVON

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1007 MB
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)

Patienten die in aanmerking komen voor standaard chemotherapie
· Patienten $\geq$ 66 jaar

· Patienten met:

- Een diagnose van AML en aanverwante voorloper neoplasmata volgens de WHO 2008 classificatie (exclusief

acute promyelocytisch leukemie), waaronder secundaire AML (na een antecedent hematologische ziekte

(bv.MDS) en therapiegerelateerde AML), of

- Acute leukemie van onduidelijke afkomst volgens de WHO 2008 of

- Een diagnose van refractaire anemie met een overmaat van blasten(MDS) en IPSS-Rscore > 4,5

Voldoende nier-en leverfuncties, tenzij strikt ziekte gerelateerd, zoals aangegeven door de volgende

laboratoriumwaarden:

- Serum creatinine $\leq 1,0$ mg/dl ($\leq 88,7$ micromol/l); indien serum creatinine $> 1,0$ mg/dl ($> 88,7$ micromol/l), dan

moet de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) > 60 mL/min/1.73 m² zijn zoals berekend door de

wijziging van het dieet in nierziekten vergelijking waar de voorspelde GFR (ml/min/1.73 m²) = $186 \times (\text{serum}$

creatinine in mg/dL) $- 1,154 \times (\text{leeftijd in jaren}) - 0,203 \times (0.742 \text{ als de patiënt is vrouwelijke}) \times (1,212 \text{ als de patiënt}$

negroïde is)

OPMERKING: als serum creatinine wordt gemeten in umol/L, herbereken het in mg/dL volgens de vergelijking: 1

mg/dL = $88,7$ umol/L) en gebruik bovenstaande formule.

- Serum bilirubine $\leq 2,5$ maal de bovengrens van normaal (ULN)

- Aspartaattransaminase (AST) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$

- Alaninetransaminase (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$

- Alkalische fosfatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$

· WHO performance status ≤ 2

· Geinformeerde schriftelijke toestemming

· mannen en vrouwen moeten gebruik maken van effectieve contraceptie

gedurende de studie en gedurende minimaal 6 maanden na behandeling in de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

· Acute promyelocyten leukemie

· Patienten die voorheen zijn behandeld voor AML (anti-leukemische behandeling inclusief experimentele medicatie); een behandeling met Hydroxyurea gedurende korte periode (< 2 weken)

is toegestaan

· Voorgeschiedenis van (binnen de laatste 2 jaar voorafgaande aan de randomisatie) of samengaannde maligniteiten m.u.v. de indicatie voor deze studie en geslaagde behandeling van:

- * Basaal -en plaveiselcelcarinoma van de huid
- * Carcinoma in situ van de cervix
- Blasten crisis van chronische myeloïde leukemie
- Gelijktijdig optredende ernstige en/of ongecontroleerde medische condities (bv ongecontroleerde diabetes, infectie, hypertensie, longziekte etc.)
- Cardiale dysfunctie gedefinieerd als:
 - myocard infarct (≤ 6 maanden voor de randomisatie) OF
 - verminderde linker ventrikel functie met een ejectie fractie van $<50\%$ zoals gemeten met MUG scan of echocardiogram OF
 - instabiele angina OF
 - New York Heart Association (NYHA) graad II of hoger congestieve hartfalen OF
 - instabiele cardiale aritmieën
- Patienten met een voorgeschiedenis van *non-compliance* voor medische behandeling of van wie verondersteld wordt niet betrouwbaar te zijn in de zin van *compliance*
- Patienten met een samengaannde serieuze medische conditie welke volgens de opinie van de onderzoeker de participatie in deze studie kan belemmeren
- Patienten die lijden aan seniele dementie, geestelijke achtergesteldheid of elke ander psychiatrische aandoening die verhindert dat de patient in staat is om een geïnformeerde schriftelijke toestemming te geven.
- Samengaannde chemotherapy, radiotherapie, of immunotherapie anders dan gespecificeerd in protocol.
- Elk psychologische, familiere, sociologische en geografische conditie die mogelijk compliance aan studie protocol en follow-up schema belemmert.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
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: 27-06-2017
Aantal proefpersonen: 140
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: onbekend
Generieke naam: selinexor

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-08-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-10-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-07-2018
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	EUCTR2014-001876-75-NL
CCMO	NL49953.078.15