

Een fase 3, multicentrisch, open-label, gerandomiseerd onderzoek van SGI-110 versus behandelingskeuze (TC, treatment choice) bij volwassenen met niet eerder behandelde acute myeloïde leukemie (AML) die niet in aanmerking komen voor intensieve remissie-inductie chemotherapie

Gepubliceerd: 02-04-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Beoordeling en vergelijking van de doeltreffendheid (complete respons-percentage [CR] en totale overleving [overall survival OS]) tussen SGI-110 en behandelingskeuze (TC) bij volwassenen met eerder onbehandelde AML die niet beschouwd worden als...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45193

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SGI-110-04

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

bloed- en beenmergkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astex Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Astex Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acute myeloïde leukemie (AML), behandelingsoptie, gerandomiseerd, open-label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Coprimaire eindpunten:

* CR (complete respons)-percentage gebaseerd op de gewijzigde AML Response

Criteria van de International Working Group (IWG) 2003

* OS (overall survival), gedefinieerd als het aantal dagen vanaf de

randomisering tot het overlijden

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* Composiet CR-percentage ($CR_c = CR + \text{complete respons met onvolledig herstel van het aantal bloedcellen [CRI] + complete respons met onvolledig herstel van de bloedplaatjes [CRp]}$).

* Aantal overlevingsdagen en aantal dagen buiten het ziekenhuis.

* Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als het aantal dagen vanaf de randomisering tot aan de ziekteprogressie of het overlijden, wat er zich ook het eerst voordoet.

* Het aantal transfusies van rode bloedcellen of bloedplaatjes (eenheden)

gedurende de duur van de onderzoeksbehandeling.

- * Gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit (QOL) via de EQ-5D vragenlijst (bestaande uit het EQ-5D-5L beschrijvend systeem en de EQ Visueel Analoge Schaal [EQ VAS]).
- * Duur van de CR gedefinieerd als tijdstip van de eerste CR tot tijdstip van herval.
- * Incidentie en ernst van de bijwerkingen.
- * 30- en 60-dagen vroege algemene mortaliteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie pagina 16 van het protocol, sectie 1.0 Introduction and Background

Doel van het onderzoek

Beoordeling en vergelijking van de doeltreffendheid (complete respons-percentage [CR] en totale overleving [overall survival OS]) tussen SGI-110 en behandelingskeuze (TC) bij volwassenen met eerder onbehandelde AML die niet beschouwd worden als kandidaten voor een intensieve remissie-inductie chemotherapie.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicentrisch, gerandomiseerd, open-label onderzoek van SGI-110 versus behandelingskeuze (TC). Er zal een geblindeerde, centrale beoordeling van het beenmerg en van de ziekterespons plaatsvinden.

Ongeveer 800 patiënten van ongeveer 100-160 onderzoekcentra zullen willekeurig ingedeeld worden (1:1) in 1 van de 2 groepen:

- * SGI-110: 60 mg/m² SGI-110 SC toegediend gedurende 5 dagen (dag 1-5) in cycli van 28 dagen.
- * TC - behandelingskeuze: de patiënten zullen (vóór de randomisering) door de onderzoeksarts bij een van de volgende behandelingsregimes ingedeeld worden:
 - 20 mg cytarabine, tweemaal per dag (BID) SC toegediend, op dagen 1-10 elke 28 dagen.

- 20 mg/m² decitabine, intraveneus (IV) toegediend op dagen 1-5 elke 28 dagen.
- 75 mg/m² azacitidine IV of SC toegediend op dagen 1-7 elke 28 dagen.

De gegevens zullen voorafgaand, op regelmatige tijdstippen, gecontroleerd worden door een Onafhankelijk Gegevenscontrole Comité (Data Monitoring Committee - DMC) om de veiligheid tijdens het verloop van de studie te evalueren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

> SGI-110: 60 mg/m² SGI-110 SC toegediend, dagelijks op dagen 1-5 in cycli van 28 dagen. De behandeling zou minstens gedurende 6 cycli moeten gegeven worden in geval van afwezigheid van onaanvaardbare toxiciteit of voortgang van de aandoening die een alternatieve therapie vereist. Na die 6 cycli zou de behandeling moeten voortgezet worden zolang de patiënt er volgens de beoordeling van de arts baat bij heeft. > TC - behandelingskeuze: voor de randomisering zullen de patiënten, door de onderzoeker ingedeeld worden bij 1 van de volgende behandelingsregimes (dosis, schema en administratieve route; andere behandelingsparameters zoals de duur van de behandeling en richtlijnen voor de dosisaanpassing moeten in overeenstemming zijn met de lokaal goedgekeurde voorschriftinformatie en de standaardpraktijken van de instelling) en volgende doses toegediend krijgen: - 20 mg cytarabine SC toegediend BID op dagen 1-10 elke 28 dagen. - 20 mg/m² decitabine IV toegediend op dagen 1-5 elke 28 dagen. - 75 mg/m² azacitidine IV of SC toegediend op dagen 1-7 elke 28 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Risico*s van de onderzoeksprocedures

Subcutane injectie (SGI-110, cytarabine en azacitidine):
Subcutane (SC) injectie (het geneesmiddel wordt net onder de huid geïnjecteerd) kan lokale pijn, blauwe plekken, roodheid, zwelling of infectie veroorzaken.

Intraveneuze injectie (decitabine en azacitidine):
Intraveneuze (IV) injectie (het geneesmiddel wordt in een ader geïnjecteerd) kan lokale pijn, blauwe plekken of infectie veroorzaken.

Bloedafname:
Tijdens het onderzoek wordt op gezette tijden bloed afgenomen. Mogelijke bijwerkingen van bloedafname zijn gevoeligheid, pijn, bloeding, blauwe plekken, infectie op de plaats waar de naald in de huid gaat, misselijkheid of duizeligheid.

Beenmergafname:
Een beenmergafname vindt eenmaal plaats voordat de patiënt met de behandeling start en kan worden herhaald om te zien hoe de ziekte zich ontwikkelt en hoe de patiënt op de onderzoeksbehandeling reageert. Een lange naald wordt door de

huid tot aan het bot geleid. Vervolgens wordt de naald met een draaiende beweging door de harde buitenlaag van het bot en in het merg gevoerd. Zodra de naald het merg bereikt, wordt een injectienaald aangekoppeld waarmee wat vloeibaar beenmerg wordt opgezogen. Als een biopsie nodig is, wordt een iets langere naald gebruikt op vergelijkbare manier. Bij beide procedures wordt een verdovend middel ingespoten om de plaats waar het beenmerg wordt afgenomen te verdoven. Nadat de naald is verwijderd, wordt de patiënt gevraagd om 5-10 minuten plat te liggen en druk uit te oefenen op de plaats waar de naald in de huid is gegaan. Als er geen bloeding optreedt, kan de patiënt daarna weer zijn normale activiteiten oppakken.

De patiënt kan een stekend of branderig gevoel ervaren wanneer het verdovende middel wordt geïnjecteerd, pijn wanneer het beenmerg wordt opgezogen, en pijn of roodheid of beide op de injectieplaats. Mogelijke bijwerkingen zijn koorts, bloeding, zwelling of infectie.

Elektrocardiogram (ECG):

De patiënt kan een trekkend gevoel of irritatie op zijn huid ervaren wanneer de zelfklevende elektroden worden verwijderd.

De bijwerkingen van SG-110, decitabine, cytarabine en azacitidine worden beschreven in het patiënteninformatie - en toestemmingsformulier.

Contactpersonen

Publiek

Astex Pharmaceuticals, Inc.

Rosewood Drive, Suite 200 4420
Pleasanton CA 94588
US

Wetenschappelijk

Astex Pharmaceuticals, Inc.

Rosewood Drive, Suite 200 4420
Pleasanton CA 94588
US

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)

1. Ze moeten in staat zijn de onderzoeksprocedures te verstaan en op te volgen, en een schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voorafgaand aan elke onderzoeksspecifieke procedure.
2. Cytologisch of histologisch bevestigde diagnose van AML (uitgezonderd M3 acute promyelocytische leukemie) overeenkomstig de classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) van 2008 (telling van de beendermerg- of de perifere bloedblasten * 20 %).
3. Performantiestatus (ECOG) van 0 tot 3.
4. Volwassenen met voorheen onbehandeld AML uitgezonderd voor hydroxyurea of corticosteroïden. Een voorafgaande behandeling met hydroxyurea of lenalidomide voor het myelodysplastisch syndroom (MDS) is toegelaten.
5. Kandidaten die, op het ogenblik van de opname, niet in overweging worden genomen voor een intensieve remissie-inductie chemotherapie omwille van HETZIJ
 - a. een leeftijd van * 75 jaarHETZIJ
 - b. een leeftijd < 75 jaar met ten minste één van de volgende elementen:
 - i. Zwakke performantiestatus (ECOG) van 2 tot 3.
 - ii. Klinisch betekenisvolle comorbiditeiten van de longen of het hart, zoals blijkt uit minstens één element:
 - 1) Linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF) * 50 %.
 - 2) Longdiffusie capaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO) ***65 % van wat wordt verwacht.
 - 3) Geforceerd uitgeademd volume in 1 seconde (FEV1) ***65 % van wat wordt verwacht.
 - 4) Chronische stabiele angina of congestief hartfalen dat met medicatie onder controle is.
 - iii. Levertransaminasen > 3 x bovenste limiet van normaal (ULN).
 - iv. Andere contra-indicatie(s) voor een therapie met anthracycline (moet gedocumenteerd worden).
 - v. Andere comorbiditeit waarvan de onderzoeker oordeelt dat ze incompatibel is met intensieve remissie-inductie chemotherapie, die gedocumenteerd en goedgekeurd moet worden door de onderzoeksmonitor voorafgaand aan de randomisering.
6. Creatineklaring zoals bepaald met behulp van de Cockcroft-Gault (C-G) formule of andere medisch aanvaardbare formules * 30 ml/min.

7. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven en moeten tijdens de screening een negatieve zwangerschapstest afleveren. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannen met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd moeten ermee akkoord gaan om 2 bijzonder doeltreffende anticonceptiemaatregelen te treffen tijdens het onderzoek en tot minstens 3 maanden na het afronden van de behandeling en moeten ermee akkoord gaan om niet zwanger te worden of een kind te verwekken tijdens de behandeling met SGI-110 en tot ten minste 3 maanden na de afronding van de behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Kandidaat zijn voor een intensieve remissie-inductie chemotherapie op het ogenblik van de opname.
2. Uitsluitend kandidaat zijn voor ondersteunende therapie, dit betekent geen kandidaat zijn voor een actieve therapie met behandelingskeuze comparatoren.
3. Gekende extramedullaire AML van het centrale zenuwstelsel.
4. Secundaire maligniteit die om actieve therapie vraagt uitgezonderd stabiele borst- of prostaatkanker of die reageert op een endocriene therapie.
5. Voorafgaande behandeling met decitabine of azacitidine.
6. Overgevoeligheid voor decitabine, azacitidine, cytarabine, SGI-110 of één van de excipiënten ervan.
7. Binnen de 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie, behandeld geweest zijn met eender welk onderzoeksgeneesmiddel.
8. Totaal serum bilirubine $> 2,5 \times \text{ULN}$, uitgezonderd voor patiënten met het Gilbert's Syndrome waarvan de rechtstreekse bilirubine $< 2,5 \times \text{ULN}$ bedraagt, of levercirrose of de chronische leverfunctiestoornis Childs-Pugh B of C.
9. Gekende besmetting met het actieve humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV), of hepatitis C-virus (HCV). Drager zijn van inactieve hepatitis of een lage virale hepatitis titer op antivirale middelen vertonen is toegelaten.
10. Gekende betekenisvolle geestesziekte of andere aandoeningen zoals actief alcoholmisbruik of verslaving aan andere middelen waardoor, volgens het oordeel van de onderzoeksarts, de kans dat de patiënt het protocol niet zal naleven zeer groot is.
11. Refractair congestief hartfalen dat niet reageert op een medische behandeling; actieve infectie die resistent is tegen alle antibiotica; of gevorderde longziekte die de toediening van $> 2 \text{ l}$ zuurstof per minuut (LPM) noodzakelijk maakt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-04-2016
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dacogen
Generieke naam:	Decitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Depocyte
Generieke naam:	Cytarabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Sodium (2R,3S,5R)-5-(4-amino-2-oxo-1,3,5-triazin-1(2H)-yl)-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl ((2
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vidaza
Generieke naam:	Azacitidine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2014-001233-89-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02348489
CCMO	NL51836.041.15