

Een fase-3 open-label gerandomiseerde studie naar monotherapie met quizartinib (AC220) versus salvage chemotherapie bij patiënten met FLT3-ITD positieve acute myeloïde leukemie (AML) die refractair is of recidiveerde na eerstelijnsbehandeling met of zonder hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) als consolidatiebehandeling.

Gepubliceerd: 25-04-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

De ontwikkeling van Quizartinib (AC220) is gericht op een betere klinische prognose voor AML-patiënten die de FLT3-ITD mutatie hebben. Quizartinib blokkeert selectief een aantal overlevingsstrategieën die apoptose verhinderen, door middel van FLT3-...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45222

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

niet van toepassing.

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

bloedkanker, Leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Daiichi Sankyo, Inc.

Overige ondersteuning: Ambit Biosciences

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML, FLT3-ITD positief, stamceltransplantatie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De primaire variabele op het vlak van werkzaamheid is de totale overleving, de tijd die verstrijkt van de randomisering tot het overlijden van de patiënt, ongeacht de oorzaak. Patiënten die nog op het moment van de analyse in leven zijn of de follow-up hebben verzuimd of gestaakt, worden beoordeeld op de laatste bdatum waarop bekend was dat ze nog in leven waren.

Secundaire uitkomstmaten

Aanvullende variabelen op het vlak van werkzaamheid:

- De leukemie-vrije overleving is de tijd die verstrijkt vanaf de eerste gedocumenteerde respons (CR, CRp of CRi) tot aan gedocumenteerd recidief of overlijden ongeacht de oorzaak. Patiënten die op het moment van de analyse nog in leven zijn zonder recidief of die de follow-up hebben verzuimd of gestaakt, worden beoordeeld op de datum van hun laatste responsbeoordeling.
- Het aantal volledige remissies (CR) is het percentage patiënten dat een optimale CR-respons bereikt.

- Het aantal samengestelde volledige remissies (CRc) is het percentage patiënten dat een optimale CR-, CRp- of CRi-respons bereikt (de definities van respons worden gegeven in Rubriek 7.2).
- Het aantal transplantaties (bridge to transplant) is het percentage patiënten dat een allogene HSCT ondergaat meteen na de studiebehandeling, zonder interveniërende AML-therapie.

Variabelen op het vlak van veiligheid:

- Bijwerkingen
- Vitale tekens
- Hematologie, serumchemie en resultaten urineonderzoek
- Resultaten lichamelijk onderzoek
- ECG-resultaten
- ECOG-prestatiescores

Variabelen op het vlak van farmacokinetiek en blootstelling-respons:

- Farmacokinetiek van quizartinib en AC886
- Verband concentratie-QTcF
- Andere blootstelling-responsverbanden met variabelen voor werkzaamheid of veiligheid

Genomische en proteomische variabelen:

- FLT3-ITD-status en allelratio
- Mutaties in het kinase en de juxtamembraandomeinen van FLT3-ITD en andere mutaties geassocieerd met AML, bepaald aan de hand van beenmerg- of volbloedstalen
- Farmacogenomica en farmacoproteomica

Farmaco-economische variabelen:

- Gebruik van hulpmiddelen
- o Concomitante medicatie en procedures
- o Ziekenhuisopnames
- o Ongeplande bezoeken aan het ziekenhuis
- o Bezoeken aan de spoeddienst
- o Verzorging in een gespecialiseerd verpleeghuis
- o Verzorging in een verpleeghuis voor terminale patiënten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Quizartinib (AC220) is een nieuwe, orale, tweede-generatie Klasse III receptortyrosine-kinaseinhibitor, met sterke werking tegen FMS-achtige tyrosine-kinase 3 (FLT3), zowel in vitro als in vivo. Het wordt nu ontwikkeld met indicatie de behandeling van patiënten van 18 jaar of ouder met recidiverende (ook na hematopoëtische stamceltransplantatie) of refractaire FLT3-interne tandemduplicatie (ITD) positieve (+) acute myeloïde leukemie. Het heeft in de Verenigde Staten de Fast Tract status gekregen, en voor Europa en de Verenigde Staten geldt ook de Orphan Drug Status.

FLT3-expressie komt voor in hematopoëtische progenitorcellen, en signalering door FLT3 bevordert proliferatie en differentiatie van deze cellen.

FLT3-mutatie komt voor in ongeveer 30% van de AML-patiënten, inclusief ITD-mutaties van het juxtamembrane domein van FLT zowel als puntmutaties, meestal in het kinasedomein. Beide typen mutaties activeren FLT3 en dragen bij tot de leukemische transformatie van hematopoëtische cellen. Er is op dit moment vraag naar een effectieve behandeling van recidiverende en refractaire AML, specifiek bij patiënten met de FLT3-mutatie. De FLT3-mutatatie wordt geassocieerd met een kortere responsduur, een grotere cumulatieve recidive, en een kortere overleving na recidive. Deze mutatie wordt gekenmerkt als de slechtste prognostische factor in AML voor de duur van een complete respons (CR) en overleving zonder recidive.

Doel van het onderzoek

De ontwikkeling van Quizartinib (AC220) is gericht op een betere klinische

prognose voor AML-patiënten die de FLT3-ITD mutatie hebben. Quizartinib blokkeert selectief een aantal overlevingsstrategieën die apoptose verhinderen, door middel van FLT3-blokkade. Quizartinib blokkeert proliferatie van FLT3-afhankelijke cellijnen en is effectief in de humane AML leukemietumor-xenograftmodellen. Gegevens uit de fase 1 en fase 2 studies tonen een hoge respons aan, zelfs in patiënten die refractair zijn na voorafgaande chemotherapie.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde open-label studie van fase 3 met 2 groepen om het effect van quizartinib in monotherapie te vergelijken met dat van salvage chemotherapie op de OS bij patiënten met FLT3-ITD(+) AML die refractair is voor of heeft gerecidiveerd binnen 6 maanden na eerstelijns therapie met of zonder consoliderende hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). De initiële beoogde steekproefgrootte bedraagt ongeveer 326 patiënten, gerandomiseerd in een verhouding van 2:1. Eén groep krijgt quizartinib in monotherapie (217 patiënten); de andere groep krijgt salvage chemotherapie (109 patiënten). De studie heeft een adaptieve opzet. Er zal één formele tussentijdse analyse worden uitgevoerd door een onafhankelijk centrum voor statistische analyse (SAC, Statistical Analysis Center), die zal worden geëvalueerd door een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (DMC, Data Monitoring Committee), volgens vooraf vastgelegde statistische procedures. Op basis van de resultaten van de tussentijdse analyse kan de DMC adviseren de studie voortijdig te beëindigen wegens futiliteit of wegens bewezen werkzaamheid, of om ze voort te zetten zoals gepland. Daarnaast kan de DMC adviseren extra proefpersonen in de studie op te nemen, tot maximaal 473 proefpersonen. De precieze regels voor de implementatie van de adaptieve veranderingen worden volledig beschreven in een aan het DMC-charter toegevoegde vertrouwelijke bijlage over de statistische procedures. De sponsor wordt niet betrokken bij de tussentijdse gegevensanalyse, de interpretatie of de beslissing om aanpassingen door te voeren. Deze taken zullen worden uitgevoerd door het SAC en de DMC en worden beschreven in het DMC-charter.

Vóór randomisering zal de onderzoeker een salvage chemotherapieschema voor elke patiënt selecteren; mogelijkheden zijn

1. laaggedoseerde cytarabine (LoDAC);
2. mitoxantrone, etoposide en cytarabine in een intermediaire dosis (MEC);
3. fludarabine, cytarabine en granulocytenkolonie-stimulerende factor (G-CSF) met idarubicine (FLAG-IDA).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers hebben een kans van 2:1 op randomisatie in de quizartinib-groep. STUDIEBEHANDELING Quizartinib Voor patiënten die zijn gerandomiseerd in de quizartinib-groep bedraagt de aanvangsdosis 30 mg/dag tenzij de patiënt gelijktijdig wordt behandeld

met een sterke CYP3A4-inhibitor; in dat geval bedraagt de aanvangsdosis 20 mg/dag. De dosis wordt ingenomen zonder voedsel (ten minste één uur voor of twee uur na een maaltijd) in continue cycli van 28 dagen. Als de patiënt braakt na het nemen van quizartinib, mag geen vervangdosis worden toegediend.

CYCLUS 1 DAG 16 Voor patiënten die geen sterke CYP3A4-inhibitor nemen, wordt de dosis quizartinib verhoogd van 30 tot 60 mg/dag op dag 16, en wel op basis van de volgende criteria:

- De gemiddeld QT van de patiënt (QT-interval gecorrigeerd met de Fridericia-formule (QTcF)), gebaseerd op drie metingen, moet ≤ 450 msec. zijn op en voor dag 15. Voor patiënten die een sterke CYP3A4-inhibitor nemen, wordt de dosis quizartinib verhoogd van 20 mg/dag tot 30 mg/dag op voorwaarde dat ze voldoen aan de hierboven vermelde vereisten op het vlak van QTcF.

CYCLUS 2 DAG 1 Patiënten die geen CR, CRp of CRi bereiken zoals gedefinieerd in Rubriek 7.2 na ten minste één therapiecyclus van 28 dagen (en die in in aanmerking kwamen voor dosisescalatie op dag 16) kunnen in aanmerking komen voor dosisescalatie als voldaan is aan de volgende criteria:

- De patiënt heeft geen dosisonderbreking of dosisverlaging gehad voor toxiciteit, met inbegrip van QTcF-verlenging gelijk aan of hoger dan graad 3, of een toename van QTcF van meer dan 60 msec. boven de baselinewaarde.
- De patiënt mag geen aplastisch beenmerg hebben op het moment van de voorgestelde dosisverhoging.

Daarnaast kunnen patiënten die een respons hebben bereikt (CR, CRi, CRp of PR) op om het even welk moment, en die daarna hervallen zijn, in aanmerking komen voor dosisverhoging op voorwaarde dat ze voldoen aan dezelfde criteria als hierboven beschreven. Voor patiënten die geen sterke CYP3A4-inhibitor nemen, wordt de dosis quizartinib verhoogd tot 60 mg/dag. Voor patiënten die een sterke CYP3A4-inhibitor nemen, wordt de dosis quizartinib verhoogd van 20 mg/dag tot 30 mg/dag op voorwaarde dat ze voldoen aan de hierboven vermelde criteria. Als aan één van de criteria is voldaan (zie protocol blz 8-9), wordt de dosis quizartinib stapsgewijs verlaagd van 60 mg/dag tot 30 mg/dag of van 30 mg/dag tot 20 mg/dag, of wordt de behandeling gestaakt. Verdere dosisverlagingen, tot minder dan 20 mg/dag, zijn niet toegestaan. Bij patiënten die een verlaagde dosis quizartinib krijgen, kan de dosis opnieuw stapsgewijs worden verhoogd van 20 mg tot 30 mg tot 60 mg, behalve in geval van QTcF-verlenging van graad 3. Als de dosis werd verlaagd wegens toxiciteit, moet de patiënt de verlaagde dosis gedurende een volledige cyclus hebben gekregen. Alle events die verantwoordelijk waren voor de dosisverlaging, moeten teruggebracht zijn tot $\leq$ graad 1. Als de dosis werd verlaagd wegens de toediening van een sterke CYP3A4-inhibitor, kan de voorgaande dosis worden hervat wanneer de inhibitor niet meer wordt toegediend. Als een patiënt HSCT ondergaat, moet quizartinib 7 dagen voor het begin van een voorbehandeling worden stopgezet. Voor een patiënt die werd gerandomiseerd in de quizartinib-groep en dit geneesmiddel heeft gekregen, kan de behandeling met quizartinib 30 tot 100 dagen na de transplantatie worden hervat. De behandeling met quizartinib kan worden hervat als:

- De patiënt een absolute neutrofielentelling (ANC) $> 109/l$ en een plaatjestelling $> 50 \times 109/l$ heeft zonder ondersteunende plaatjestransfusie binnen 1 week, of een plaatjestelling $> 25 \times 109/l$ zonder ondersteunende plaatjestransfusie binnen 2 weken voor de eerste dosis.
- De patiënt geen (1) actieve acute, of $\geq$ graad 3 graft versus host disease (GVHD) heeft of geen (2) actieve GVHD-therapie (geen profylaxis) is opgestart binnen 21 dagen na de HSCT.

Follow-up Na stopzetting van de onderzoeksbehandeling zullen de patiënten gedurende 30 dagen worden opgevolgd op het vlak van de veiligheid. Dan gaan ze over naar een langdurige follow-up elke 3 maanden voor het verzamelen van informatie over verdere AML-behandeling, remissiestatus en overleving, met inbegrip van de oorzaak en de datum van overlijden.

Salvage chemotherapie De onderzoeker zal vooraf het specifieke salvage

chemotherapieschema kiezen voor randomisering van elke patiënt. Alle vormen van salvage chemotherapie zullen worden toegediend in cycli van 28 dagen. Laaggedoseerde cytarabine (LoDAC) Cytarabine (20 mg) wordt tweemaal daags toegediend via een onderhuidse injectie gedurende 10 dagen (dag 1 tot en met 10) in continue cycli van 28 dagen. Een vertraging van maximaal 14 dagen tussen cycli is toegestaan om de patiënt te laten herstellen van eventuele bijwerkingen. Chemotherapie met MEC • Mitoxantrone (8 mg/m²/dag) wordt toegediend via een intraveneuze (IV) injectie over 5 minuten, gedurende 5 dagen (dag 1 tot en met 5). • Etoposide (100 mg/m²/dag) wordt toegediend via IV infuus over 1 uur, onmiddellijk na mitoxantrone en gedurende 5 dagen (dag 1 tot en met 5). • Cytarabine (1.000 mg/m²/dag) wordt toegediend via een IV infuus over 1 uur, onmiddellijk na etoposide en gedurende 5 dagen (dag 1 tot en met 5). Chemotherapie met FLAG-IDA • G-CSF (300 µg/m²/dag) zal worden toegediend via een IV infuus over 2 uur, gedurende 5 dagen (dag 1 tot en met 5). Extra G-CSF is aanbevolen 7 dagen na voltooiing van de chemotherapie, tot de ANC >0,5×10⁹/l is. • Fludarabine (30 mg/m²/dag) wordt toegediend via een IV infuus over 30 minuten, gedurende 5 dagen (dag 2 tot en met 6). • Cytarabine (2.000 mg/m²/dag) wordt toegediend via een IV infuus over 4 uur, te beginnen 4 uur na het infuus met fludarabine en gedurende 5 dagen (dag 2 tot en met 6). • Idarubicine (10 mg/m²/dag) wordt toegediend over 5 tot 10 minuten in een snellopend salinedruppelinfuus gedurende 3 dagen (dag 2 tot en met 4). Bij patiënten die quizartinib of LoDAC krijgen, moet de behandeling worden voortgezet totdat de therapie geen klinische winst meer oplevert, of totdat onaanvaardbare bijwerkingen optreden. Patiënten die MEC of FLAG-IDA krijgen, zullen 1 therapiecyclus krijgen en op dag 15 worden beoordeeld op respons. Patiënten die volledige remissie (CR), volledige remissie met onvolledig hematologisch herstel (CRi), of volledige remissie met onvolledig herstel van de plaatjestelling (CRp) bereiken (volgens het oordeel van de onderzoeker), kunnen een tweede cyclus van dezelfde therapie krijgen als de onderzoeker dit nuttig acht. De behandeling moet worden gestaakt als er geen bewijs van respons of progressie ziekte (PD) is.

Inschatting van belasting en risico

Belasting voor de deelnemers in deze AML-patiëntenpopulatie is voornamelijk te vinden in de ziekenhuisopnames die nodig zijn als de patiënt in de controlegroep wordt gerandomiseerd, en met MEC of FLAG-IDA wordt behandeld. De patiënten in de quizartinibgroep zullen hun behandeling zonder opname in het ziekenhuis kunnen voortzetten.

Voor deelnemers in de LoDAC groep kan de plaats van behandeling worden overwogen: in overleg tussen arts en deelnemer zal worden gekozen voor een poliklinische behandeling of zelfmedicatie door de deelnemer, na adequate training in het toedienen van subcutane injecties met cytarabine.

Contactpersonen

Publiek

Daiichi Sankyo, Inc.

Mt. Airy Road 211
Basking Ridge NJ 07920-2311
US

Wetenschappelijk

Daiichi Sankyo, Inc.

Mt. Airy Road 211
Basking Ridge NJ 07920-2311
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. Het verlenen van schriftelijke geïnformeerde toestemming, goedgekeurd door de Institutional Review Board (IRB) of de Onafhankelijke Ethische Commissie (IEC, Independent Ethics Committee) met privacyverklaring in overeenstemming met de nationale regelgeving (bijv. HIPAA-autorisatie voor Amerikaanse centra) voordat studiegerelateerde procedures worden uitgevoerd, inclusief het schrappen van verboden geneesmiddelen, indien van toepassing.
2. Leeftijd ≥ 18 jaar op het moment van geïnformeerde toestemming.
3. Morfologisch gedocumenteerde primaire AML of AML secundair aan het myelodysplastisch syndroom (MDS), zoals gedefinieerd volgens de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie, en zoals bepaald aan de hand van pathologisch onderzoek in het studiecentrum.

4. Bij het eerste recidief (met een remissieduur van 6 maanden of minder) of refractair na eerdere therapie, met of zonder HSCT. Inductietherapie moet minstens 1 cyclus van inductieblok met antracycline/mitoxantron bij een standaarddosis omvat hebben.
- Refractair wordt gedefinieerd als:
 - Na 1 cyclus: een afname van beenmergblasten van minder dan 50% en er niet in slagen om een CR, CRp of CRi te bereiken.
 - Na 2 cycli: er niet in slagen om CR, CRp of CRi te bereiken.
 - Eerste recidief (met remissieduur van 6 maanden of minder) wordt gedefinieerd als:
 - Bereiken van CR, CRp of CRi, zoals gedefinieerd door de criteria van de International Working Group 2003 na initiële AML-therapie met of zonder consolidatie of onderhoud, en met of zonder HSCT.
 - Duur van CR, CRp of CRi wordt gemeten vanaf de datum van de beenmergbeoordeling die de respons bevestigde of de datum van de allogeneïsche transplantatie tot de datum van de beenmergbeoordeling die het recidief of het verschijnen van perifere blasten identificeerde.
5. De aanwezigheid van de FLT3-ITD-activerende mutatie in beenmerg of perifere bloed (allelratio zoals bepaald door een centraal laboratorium met een afkapwaarde van >3% FLT3ITD/totaal FLT3).
6. Geschiktheid voor vooraf geselecteerde salvage chemotherapie volgens de beoordeling van de onderzoeker.
7. ECOG-prestatiescore 0-2.
8. Stopzetten van eerdere AML-behandeling vóór de start van de studiebehandeling (behalve hydroxyurea of andere behandelingen om leukocytose te controleren) gedurende minstens 2 weken voor cytotoxische middelen of gedurende minstens 5 halveringstijden voor niet-cytotoxische middelen.
9. Serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ de bovenlimiet van normaal (ULN) of glomerulaire filtratiesnelheid >25 ml/min, zoals berekend volgens de formule van Cockcroft-Gault.
10. Serumkalium, -magnesium en -calcium (serumcalcium gecorrigeerd voor hypoalbuminemie) binnen de normale grenzen van de instelling. Patiënten met elektrolyten buiten het normale bereik komen in aanmerking voor deelname als deze waarden zijn gecorrigeerd bij een volgende test na de nodige suppletie.
11. Totaal serumbilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN.
12. Serumaspartaattransaminasen (AST) en/of -alaninetransaminasen (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN..*--

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Acute promyelocytische leukemie (AML subtype M3).
2. AML secundair aan eerdere chemotherapie voor andere neoplasmata, behalve AML secundair aan eerdere MDS.
3. Voorgeschiedenis van een andere maligniteit, tenzij de kandidaat al ten minste 5 jaar ziektevrij is.
 - Kandidaten met behandelde niet-melanoom huidkanker, carcinoma in situ of cervicale intra-epitheliale neoplasie komen in aanmerking voor deelname ongeacht de tijd dat ze ziektevrij zijn, als ze definitieve behandeling hebben voltooid.
 - Kandidaten met tot het orgaan beperkte prostaatkanker, zonder bewijs van recurrentie of

progressie, komen in aanmerking als hormoontherapie is opgestart, of als de tumor chirurgisch is verwijderd of behandeld met definitieve radiotherapie.

4. Persisterende, klinisch significante, niet-hematologische toxiciteit van > graad 1 als gevolg van eerdere AML-therapie.

5. Klinisch significante GVHD of GVHD die instelling van een behandeling of escalatie van de behandeling vereist binnen 21 dagen, en/of persisterende of klinisch significante, niet-hematologische toxiciteit van > graad 1 gerelateerd aan HSCT.

6. Voorgeschiedenis van of huidige aantasting van het centrale zenuwstelsel met AML.

7. Klinisch significante stollingsafwijking, zoals gedissemineerde intravasculaire coagulatie.

8. Eerdere behandeling met quizartinib of deelname aan een eerdere studie met quizartinib.

9. Eerdere behandeling met een op FLT3 gerichte therapie, waaronder sorafenib of experimentele FLT3-remmers.

10. Zware chirurgische ingreep in de 4 weken voorafgaand aan de screening.

11. Bestraling in de 4 weken voorafgaand aan de screening.

12. Niet-gecontroleerde of significante cardiovasculaire aandoening, waaronder:

- QT interval gecorrigeerd met Fridericia's formule (QTcF) >450 msec (gemiddelde van drievoudige bepalingen).

- De proefpersoon heeft bradycardie van minder dan 50 slagen per minuut (zoals bepaald door een centrale meting) tenzij de proefpersoon een pacemaker heeft.

- Diagnose of vermoeden van verlengd QT-syndroom of gekende familiale voorgeschiedenis van verlengd QT-syndroom.

- Voorgeschiedenis van klinisch relevante ventrikularitmieën, zoals ventrikeltachycardie, ventrikelfibrilleren of torsade de pointes.

- Voorgeschiedenis van hartblok van de tweede of derde graad. Kandidaten met een voorgeschiedenis van hartblok kunnen in aanmerking komen als ze op dit moment een pacemaker hebben en geen voorgeschiedenis hebben van flauwvallen of klinisch relevante aritmieën met pacemakers.

- Myocardinfarct binnen 6 maanden voor de screening.

- Niet-gecontroleerde angina pectoris binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening.

- Congestief hartfalen van klasse 3 of 4 van de New York Heart Association (NYHA).

- Linkerventrikelejectiefractie (LVEF) $\leq 45\%$ of de institutionele ondergrens van normaal.

- Niet-gecontroleerde hypertensie.

- Volledig linker of rechter bundeltakblok.

13. Actieve infectie die niet goed onder controle is met antibacteriële, antischimmel en/of antivirale therapie.

14. Bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus, of actieve hepatitis B of C, of een andere actieve, klinisch relevante leverziekte.

15. Niet bereid om een infuus met bloedproducten te krijgen volgens het protocol.

16. Bij mannen wiens seksuele partner een vrouw is die kinderen kan krijgen: niet bereid of in staat zijn van de man of vrouw om een hoog effectief anticonceptiemiddel te gebruiken gedurende de volledige behandelingsperiode van de studie en gedurende minstens 3 maanden na voltooiing van de studiebehandeling.

- Mannelijke proefpersonen mogen geen zaad invriezen of doneren vanaf de screening, gedurende de studieperiode en tot 105 dagen na toediening van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

17. Bij heteroseksueel actieve vrouwen die kinderen kunnen krijgen: niet bereid of in staat zijn om een hoog effectief anticonceptiemiddel te gebruiken gedurende de volledige

behandelingsperiode van de studie en gedurende minstens 3 maanden na voltooiing van de studiebehandeling. Daarnaast ook voor vrouwen die gerandomiseerd zijn naar chemotherapie: niet bereid zijn om de beperkingen in de overeenkomstige lokaal vastgestelde richtlijnen en lokaal goedgekeurde label (voorgeschreven informatie, samenvatting van de productkenmerken, of US produkt bijsluiter) en de bijsluiter te volgen, zoals opgedragen door de onderzoeker.

- Vrouwen worden niet beschouwd als in staat om kinderen te krijgen als ze postmenopauzaal zijn (minstens 2 jaar zonder menstruatie) of als ze chirurgisch steriel zijn (minstens 1 maand voorafgaand aan de studie).

- Hoog effectieve anticonceptie bestaat uit: hormonale methoden geassocieerd met remming van de ovulatie, intra-uterien device, chirurgische sterilizatie (inclusief vasectomie van de partner) of seksuele abstinentie wanneer dit de verkozen en gebruikelijke levensstijl van het subject is.

- Vrouwelijke proefpersonen mogen geen eicellen doneren of winnen voor hun eigen gebruik, vanaf de screening, gedurende de hele studieperiode en tot 12 weken na toediening van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

18. Zwangerschap

19. Vrouwelijke proefpersonen moeten ermee akkoord gaan om geen borstvoeding te geven vanaf de screening, gedurende de hele studieperiode, en tot 25 dagen na toediening van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

20. Medische toestand, ernstige tussentijds optredende ziekte of andere situatie die, volgens het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van een kandidaat als proefpersoon binnen de studie in het gedrang kan brengen of die zou kunnen interfereren met de doelstellingen van de studie.

21. Alleen voor proefpersonen in het Verenigd Koninkrijk: Weigering van de toestemming om de huisarts te informeren van de deelname aan de studie.

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 gestopt
(Verwachte) startdatum: 03-12-2014
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Eposin
Generieke naam: etoposide
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Fludara
Generieke naam: fludarabine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nvt
Generieke naam: cytarabine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nvt
Generieke naam: mitoxantron
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nvt
Generieke naam: quizartinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-04-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-10-2014

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2015

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: 07-09-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-09-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-06-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-10-2016
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:	27-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-04-2020
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	EUCTR2013-004890-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02039726
CCMO	NL48143.078.14