

Een gerandomiseerd, dubbelblind fase-3-onderzoek naar vadastuximab talirine (SGN-CD33A) versus placebo in combinatie met azacitidine of decitabine bij de behandeling van oudere patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML)

Gepubliceerd: 22-11-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primair* Vergelijken van het percentage samengestelde complete remissie (CRc) (morfologische complete remissie [CR] en morfologische CR met onvolledig hematologisch herstel [CRi]) tussen therapiearmen* Vergelijken van algehele overleving (OS) tussen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45635

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SGN33A-005

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute myeloblastenleukemie, bloedkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Seattle Genetics, Inc.

Overige ondersteuning: Seattle Genetics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: combinatie met azacitidine of decitabine, nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML), vadastuximab talirine

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabele van deze studie is

remissie CRc

algehele overleving (OS)

Secundaire uitkomstmaten

- * MRD-negative remissie CRc
- * duur van de remissie
- * incidentvrije overleving (EFS)
- * leukemievrije overleving (LFS)
- * Type, incidence, severity, seriousness, and relatedness of adverse events
- * veiligheidsprofielen
- * tijd tussen CR or CRi
- * mortaliteitspercentages op 30 en 60 dagen na treatment

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een gerandomiseerd, dubbelblind fase-3-onderzoek naar vadastuximab talirine (SGN ... 24-05-2025

zie protocol pagina's 11-13

Doel van het onderzoek

Primair

- * Vergelijken van het percentage samengestelde complete remissie (CRc) (morfologische complete remissie [CR] en morfologische CR met onvolledig hematologisch herstel [CRi]) tussen therapiearmen
- * Vergelijken van algehele overleving (OS) tussen therapiearmen

Secundair

- * Vergelijken van het percentage minimale residuele ziekte-negatieve remissie (MRD-negatieve CRc) tussen therapiearmen
- * Evalueren van de duur van de remissie in de 2 therapiearmen
- * Evalueren van incidentvrije overleving (EFS) in de 2 therapiearmen
- * Evalueren van leukemievrije overleving (LFS) in de 2 therapiearmen
- * Evalueren van de veiligheidsprofielen in de 2 therapiearmen
- * Evalueren van de tijd tot respons in de 2 therapiearmen
- * Evalueren van de mortaliteitspercentages op 30 en 60 dagen in de 2 therapiearmen

Bijkomend:

- * Evalueren van het behandelingseffect van vadastuximab talirine vergeleken met de controlegroep voor wat betreft de verandering in door patiënt gemelde resultaten (PRO) en gebruik van medische hulpbronnen (MRU)
- * Beoordelen van de incidentie van anti-therapeutische antistoffen (ATA)
- * Beoordelen van exploratieve markers van klinisch resultaat en de farmacodynamiek van vadastuximab talirine in combinatie met een hypomethylerende stof (HMA)

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase-3-onderzoek opgesteld om de OS te vergelijken tussen patiënten behandeld met HMA plus vadastuximab talirine (experimentele arm) versus patiënten behandeld met HMA plus placebo (vergelijkende arm). Patiënten zullen worden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding naar een van de onderzoeksarmen. Onderzoekers mogen beide HMA kiezen (azacitidine of decitabine).

De respons wordt beoordeeld aan de hand van beenmergonderzoek en volledige bloedtellingen (CBC) tussen dag 22 tot 28 van de cycli met even getal tot CR of CRi. Het beoordelingsvenster voor de respons mag tot dag 42 lopen in geval van een vertraging van de start van de volgende behandelingscyclus. Na CR of CRi zal de beoordeling van de respons worden verdergezet door het laten uitvoeren van CBC-controle. Bovendien zal een beenmergonderzoek worden uitgevoerd volgens het onderstaande rooster:

- * 2 cycli na initiële bevestiging van CR of CRi
- * Op het tijdstip van conversie van CRi naar CR
- * Op het tijdstip van vermoedelijk recidief

* Einde van de behandeling (EOT), indien niet uitgevoerd binnen de voorafgaande 4 weken

Patiënten mogen de onderzoeksbehandeling blijven ontvangen tot progressie, recidief van leukemie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt, wat zich het eerst voordoet. Patiënten die stabiele ziekte of beter bereiken, moeten ten minste 4 cycli van de onderzoeksbehandeling ontvangen. Progressie wordt bepaald na 4 of meer behandelingscycli als een absolute verhoging van > 25% in het percentage beenmergblasten tegenover de uitgangswaarden (of een proportionele stijging van > 25% bij patiënten met uitgangswaarden van > 75%), of het verschijnen van nieuwe extramedullaire ziekte. Patiënten die aan de criteria voor progressie voldoen maar die nog steeds klinisch voordeel ondervinden volgens de mening van de onderzoeker, mogen de onderzoeksbehandeling blijven ontvangen.

Na het stopzetten van de onderzoeksbehandeling wordt de overlevingsstatus van patiënten elke 2 maanden opgevolgd (of frequenter indien nodig om de analyse van de eindpunten van het onderzoek te ondersteunen) na EOT tot overlijden of beëindigen van het onderzoek, wat zich het eerst voordoet. Patiënten die geen progressie of recidief van leukemie vertonen, de respons verder worden beoordeeld door CBC-controle elke 2 maanden tot 24 maanden na EOT, en elke 4 maanden daarna, tot wanneer een andere behandeling tegen kanker wordt opgestart (met uitzondering van stamceltransplantaat en onderhoudstherapie in afwezigheid van terugval), progressie of recidief van leukemie, wat zich het eerst voordoet.

Er zijn twee tussentijdse analyses van OS gepland: de eerste tussentijdse analyse is het evalueren van nutteloosheid en de tweede tussentijdse analyse is het evalueren van de superioriteit van vadastuximab talirine.

Een Independent Data Monitoring Committee (IDMC) zal over de veiligheid waken in de loop van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Beide armen HMA, ofwel: > Azacitidine 75 mg/m² subcutaan (SC) of intraveneus (IV) toegediend x 7 (7 opeenvolgende dagen of 5 dagen wel/2 dagen niet/2 dagen wel), elke 4 weken, ofwel > Decitabine 20 mg/m² dagelijks IV toegediend x 5, elke 4 weken
Experimentele arm Geblindeerde onderzoeksbehandeling: vadastuximab talirine, 10 mcg/kg, elke 4 weken (op de laatste dag van toedienen van HMA) via IV-aansluiting
Vergelijkende arm Geblindeerde onderzoeksbehandeling: placebo, volume equivalent aan 10 mcg/kg, elke 4 weken (op de laatste dag van toedienen van HMA) via IV-aansluiting

Inschatting van belasting en risico

Voorvallen geobserveerd bij ≥10% van de patiënten die vadastuximab talirine ontvangen (kan voorkomen bij meer dan 1 op 10 mensen):

- Angst
- Lage zuurstofconcentraties*
- Rugpijn

- Laag aantal bloedplaatjes in het bloed*
- Bloedingen in de huid (verschijnen als kleine rode of paarse punten of blauwe plekken)
- Lage eiwitconcentraties in het bloed
- Koude rillingen
- Laag aantal rode bloedcellen*
- Verstopping
- Laag aantal witte bloedcellen*
- Hoesten*
- Misselijkheid
- Diarree
- Neusbloedingen
- Duizeligheid
- Verminderde eetlust
- Longontsteking*
- Droge mond
- Hartkloppingen
- Vallen
- Huiduitslag
- Insomnia
- Sepsis (een ernstige complicatie van infectie)*
- Koorts*
- Kortademigheid*
- Vocht rond de longen
- Maagpijn
- Hoofdpijn
- Opzwellen van ledematen
- Hypertensie
- Opzwellen of irritatie van de slijmvliezen
- Infecties*
- Opzwellen van de sinussen/sinusinfectie
- Jeuk
- Veranderingen in smaak
- Nierfalen*
- Vermoeidheid
- Hypotensie
- Braken
- Laag aantal elektrolyten
- Zwakheid of gebrek aan energie

Gedetailleerde informatie over bovenvermelde risico's kunt u vinden in bijlage 2 van het informed consent form

Contactpersonen

Publiek

Seattle Genetics, Inc.

21823 30th Drive SE nap
Bothell WA 98021
US

Wetenschappelijk

Seattle Genetics, Inc.

21823 30th Drive SE nap
Bothell WA 98021
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. Patiënten met nieuw gediagnosticeerde, voorheen onbehandelde, cytologisch of histologisch bevestigde de novo of secundaire AML volgens WHO-classificatie (uitgezonderd voor acute promyelocyttaire leukemie [APL]).
2. Leeftijd ≥ 18 jaar.
3. Levensverwachting van ten minste 12 weken.
4. Patiënt komt in aanmerking voor therapie met decitabine of met azacitidine.
5. Voor patiënten < 80 jaar, een ECOG-prestatiestatus ≤ 2 (Bijlage C). Patiënten ≥ 80 jaar moeten een ECOG-prestatiestatus hebben van 0 of 1.
6. De volgende uitgangswaarden voor laboratoriumonderzoek:
* Witte bloedceltelling (WBC) $< 30.000/\mu\text{l}$; het gebruik van hydroxyureum om WBC onder controle te brengen is aanvaardbaar.

- * Serum bilirubine $\leq 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) of $\leq 3 \times$ ULN voor patiënten met ziekte van Gilbert, of directe bilirubine $\leq 2 \times$ ULN als de totale bilirubine abnormaal is.
 - * Serum creatinine $\leq 2,5 \times$ ULN en geschatte creatinineklaring ≥ 30 ml/min.
 - * Alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) $\leq 3 \times$ ULN.
7. Voor vrouwelijke patiënten (die zwanger kunnen worden, zoals gedefinieerd in rubriek 4.3) gelden de volgende bepalingen:
- a.) Moeten een negatieve zwangerschapstest op serum of urine hebben (minimale gevoeligheid van 25 mIE/ml of overeenkomstige concentratie bèta-humaan choriongonadotrofine [β -hCG]) binnen de 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Vrouwen met vals-positieve resultaten en gedocumenteerde verificatie dat de patiënte niet zwanger is, zijn geschikt voor deelname.
 - b.) Moeten ermee akkoord gaan om niet te proberen zwanger te worden tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste toegediende dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
 - c.) Moeten ermee akkoord gaan om geen borstvoeding te geven of eicellen te doneren vanaf het moment van de geïnformeerde toestemming en tot en met 6 maanden na de laatste toegediende dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
 - d.) Bij heteroseksuele activiteit moeten er consequent 2 uiterst doeltreffende anticonceptiemethoden worden gebruikt (zoals gedefinieerd in bijlage G) vanaf het moment van de geïnformeerde toestemming en verder in het onderzoek, en gedurende minstens 6 maanden na de laatste toegediende dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.;
8. Mannelijke patiënten onder de volgende voorwaarden:
- a. Moeten ermee akkoord gaan om geen sperma te doneren vanaf het moment van de geïnformeerde toestemming voor de hele duur van het onderzoek en tot minstens 6 maanden na de laatste toegediende dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
 - b. Bij heteroseksuele activiteit met een niet-zwangere, zwangere of borstvoeding gevende partner moeten er consequent 2 uiterst doeltreffende anticonceptiemethoden worden gebruikt (zoals gedefinieerd in bijlage G) vanaf het moment van de geïnformeerde toestemming en verder in het onderzoek, en gedurende minstens 6 maanden na de laatste toegediende dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
9. Patiënten moeten schriftelijke geïnformeerde toestemming verstrekken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. AML gerelateerd aan karyotypes met gunstig risico inclusief inv(16), t(8;21), t(16;16) of t(15;17).
2. Patiënten die medisch geschikt zijn en bereid om standaard intensieve inductiechemotherapie te ontvangen.
3. Patiënten die kandidaat zijn voor allogene stamceltransplantaat op het tijdstip van inclusie.
4. Patiënten met een voorgeschiedenis van een van de volgende myeloproliferatieve neoplasmata: essentiële thrombocythemia, polycytemie vera en primaire myelofibrose.
5. Voorafgaand behandeld geweest met HMA of chemokuur voor antecedent MDS. Voorafgaand hydroxyureum of 6-mercaptopurine is toegestaan, net zoals voorafgaande behandeling met lenalidomide voor MDS.

6. Voorgeschiedenis van allogene stamceltransplantatie.
7. Voorgeschiedenis van klinisch significante chronische leverziekte (bv. levercirrose) en/of voortdurend alcoholmisbruik.
8. Patiënt bij wie zuurstofsupplementen vereist zijn of met een zuurstofsaturatie in rust van <90%.
9. Gelijktijdige actieve maligniteit, behalve niet-melanome huidkanker of carcinoma in situ van het volgende: blaas, maag, colon, baarmoederhals, endometrium, melanoom of borst. Patiënten met eerdere maligniteiten zijn geschikt voor deelname als de maligniteit ingeperkt en chirurgisch geresecteerd is (of behandeld met andere methoden) met curatieve opzet. Elke actieve systemische therapie moet voltooid zijn > 1 jaar na de inschrijving (behalve voor hormonale/antihormonale behandeling, bv. borstkanker).
10. Leukemie van het centraal zenuwstelsel gebaseerd op gedocumenteerde of door beeldvorming bevestigde positieve cytologie in cerebrospinaal vocht.
11. Om het even welke ongecontroleerde virale of bacteriële infectie of schimmelinfectie van graad 3 of hoger (volgens NCI CTCAE, versie 4.03) binnen de 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Antimicrobiële profylaxe of lopende behandeling voor voorbijgaande/gecontroleerde infectie is toegestaan.
12. Patiënten met om het even welk van het volgende:
 - * Bekende positieve bepaling van hepatitis B polymerase chain reaction (PCR) die ook een positief testresultaat hebben voor hepatitis-B-oppervlakteantigeen en/of anti-hepatitis-B-kernantistof; patiënten met een negatief testresultaat voor PCR worden toegelaten mits adequate virucide profylaxe.
 - * Bekende of vermoede actieve hepatitis-C-infectie (positief door PCR of onder antivirale therapie tijdens de voorbije 6 maanden).
 - * Bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV).
13. Gedocumenteerde voorgeschiedenis van een cerebrovasculair voorval (beroerte of transient ischemic attack), onstabiele angina of myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan hun eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, of cardiale symptomen consistent met klasse III-IV volgens de New York Heart Association (NYHA) binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
14. Huidige therapie met andere systemische anti-neoplastische middelen of onderzoeksmiddelen, met uitzondering van hydroxyureum.
15. Vrouwen die borstvoeding geven.
16. Bekende overgevoeligheid voor om het even welke hulpstof in de geneesmiddelenformulering van om het even welke onderzoeksbehandeling.
17. Significante voorgeschiedenis van long-, nier-, neurologische, psychiatrische, endocriene, metabole, immunologische, lever- of cardiovasculaire ziekte of een andere aandoening die, volgens het oordeel van de onderzoeker, de deelname aan dit onderzoek negatief zou beïnvloeden, de veiligheid van de patiënt in het gedrang zou brengen of de interpretatie van de gegevens zou kunnen verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte 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:	vadastuximab talirine
Generieke naam:	nzp
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vidaza
Generieke naam:	AZACITIDINE
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-05-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit
Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2015-003482-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02785900
CCMO	NL59333.068.16