

Een fase 2-, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, klinisch onderzoek van de doeltreffendheid en veiligheid van pevonedistat plus azacitidine versus alleen azacitidine bij patiënten met myelodysplastische syndromen met een verhoogd risico, chronische myelomonocytische leukemie en acute myeloïde leukemie met een laag aantal blasten

Gepubliceerd: 28-12-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair doel • Bij patiënten met myelodysplastisch syndroom met een verhoogd risico (higher-risk myelodysplastic syndrome, HR MDS), chronische myelomonocytische leukemie (CMML) en acute myeloïde leukemie met een laag aantal blasten (AML) bepalen of...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45865

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

P-2001

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

kanker, Leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Takeda)

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: azacitidine, leukemie, pevonedistat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

EFS; voor patienten met HR, MDS of CMML is een gebeurtenis gedefinieerd als overlijden of transformatie naar AML; voor patienten met AML met een laag aantal blasten is een gebeurtenis gedefinieerd als overlijden of ziekteprogressie.

Secundaire uitkomstmaten

- OS
- De overlevingskansen op 6 maanden en op 1 jaar
- Transformeer tijd naar AML, in HR MDS en CMML patienten
- CR, CR+PR, algehele reactiviteit (CR+PR+HI voor HR MDS en CMML; CR+PR voor AML met een laag aantal blasten).
- CR, CR+PR, algehele reactiviteit (CR+PR+HI voor HR MDS en CMML; CR+PR voor AML met een laag aantal blasten) bij fase 4

- Duur van CR, duur van CR+PR, duur van de algehele reactie (CR+PR+HI voor HR MDS en CMML; CR+PR voor AML met een laag aantal blasten).
- Tijd tussen de eerste CR of PR.
- Tijd tot de daarop volgende therapie.
- Onafhankelijkheid van transfusie van rode bloedcellen (RBC) of bloedplaatjes
- Het percentage patiënten met minstens één ziekenhuisopname in verband met HR MDS, of CMML (verzameld via AML of via vervolg therapie) of AML met een laag aantal blasten verlaagt (verzameld via AML progressie of tot de start van de daaropvolgende therapie, welke eerst geschiedt)
- De tijd tot ziekteprogressie (progressive disease, PD), relapsrelaps na CR of PR, of overlijden.
- AEs en serious adverse events (SAEs), abnormale klinische lab waardes, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, ECGs, en registratie lichaamsfuncties.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MDS worden meestal ingedeeld in categorieën met een lager en hoger risico op basis van het Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) voor MDS. Dit is een scoringssysteem dat nuttig is voor het inschatten van de algehele overleving en het risico van transformatie in AML [1]. In het algemeen zal ongeveer 25% van de patiënten met zeer hoge, hoge of middelhoge IPSS-R-scores binnen respectievelijk 0,7 jaar, 1,4 jaar en 3,2 jaar naar AML transformeren[1]. De mediane overleving voor patiënten met MDS varieert van jaren tot maanden en neemt af met een toenemende IPSS-R-score. Omdat MDS heterogene ziekten zijn, bestaan er verschillende behandelopties. Bij de meeste patiënten met MDS worden niet-curatieve behandelstrategieën toegepast om symptomen onder controle te houden, de kwaliteit van leven en de algehele overleving (OS) te verbeteren, en de progressie naar AML te verminderen. De

behandeling van patiënten met MDS met een lager risico (vaak gedefinieerd als patiënten met <5% myeloblasten en/of cytogenetica met een normaal of goed risico en weinig cytopenieën) richt zich op het minimaliseren van de transfusies van bloedproducten en het maximaliseren van de kwaliteit van leven met ondersteunende zorg (bijv. indien nodig antibiotica voor infecties, transfusies met rode bloedcellen), groeifactoren zoals erytropoëse-stimulerende factoren of immunosuppressiva. De behandeling voor patiënten met een ziekte met een hoger risico omvat vaak middelen die een hypomethylerende werking op het DNA hebben (azacitidine en decitabine) [6]. In zeldzame gevallen wordt bij patiënten met MDS met een hoog risico (HR MDS) intensieve chemotherapie gebruikt, maar dit leidt over het algemeen tot aanzienlijke toxiciteit en bescheiden responsen

(uptodate.com/contents/treatment-of-high-or-very-high-risk-myelodysplastic-syndromes, Treatment of high or very high risk myelodysplastic syndromes, Geraadpleegd op 8 december 2014) [7-9].

Bij ongeveer de helft van de patiënten met MDS leiden hypomethylerende middelen tot objectieve hematologische responsen. Hypomethylerende middelen vertragen de leukemische progressie, verbeteren de kwaliteit van leven en, alleen in het geval van azacitidine, verlengen de overleving bij patiënten met HR MDS.

Desondanks is de behandeling met hypomethylerende middelen niet curatief en de meeste patiënten ervaren een terugval binnen 2 jaar. Lenalidomide, een immunomodulerende thalidomide-congeneer, verbetert de

onafhankelijkheidspercentages van transfusies met rode bloedcellen aanzienlijk en verhoogt het hemoglobinegehalte. Het is echter alleen goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met het 5q-syndroomsubtype van laagrisico MDS [7,8,10-12].

De enige bekende curatieve behandeling voor MDS is een allogene stamceltransplantatie. Alleen een minderheid van de patiënten (doorgaans met HR MDS) ondergaat echter deze ingreep vanwege de contra-indicaties en de beperkte beschikbaarheid van beschikbare stamceldonoren [13]. Zelfs bij deze patiënten brengen de behandelingsgerelateerde mortaliteit en morbiditeit en de hoge terugvalpercentages de ziektevrije overleving op de lange termijn in gevaar

(uptodate.com/contents/treatment-of-high-or-very-high-risk-myelodysplastic-syndromes, Treatment of high or very high risk myelodysplastic syndromes,

Geraadpleegd op 08 december 2014) [8,14,15]. Meer recente therapeutische benaderingen van MDS-patiënten met een ziekte met hoger risico zijn onder andere het combineren van geneesmiddelen met hypomethylerende middelen, ofwel om te profiteren van de synergistische eigenschappen van bijvoorbeeld histon-deacetylaseremming gecombineerd met epigenetische modificatie, of om te profiteren van niet-overlappende werkingsmechanismen [16,17].

Zie voor meer informatie sectie 1 van het protocol

Doel van het onderzoek

Primair doel

- Bij patiënten met myelodysplastisch syndroom met een verhoogd risico (higher-risk myelodysplastic syndrome, HR MDS), chronische myelomonocytische leukemie (CMML) en acute myeloïde leukemie met een laag aantal blasten (AML)

bepalen of de combinatie van pevonedistat en azacitidine de voorvalvrije overleving (event-free survival, EFS) verbetert in vergelijking tot alleen azacitidine; voor patiënten met HR MDS of CMML is een gebeurtenis gedefinieerd als overlijden of transformatie naar AML; voor patiënten met AML met een laag aantal blasten is een gebeurtenis gedefinieerd als overlijden of ziekteprogressie of terugval na CR.

Secundair doel

- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten bepalen of de combinatie van pevonedistat en azacitidine de algehele overleving (overall survival, OS) verbetert in vergelijking tot alleen azacitidine.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten bepalen of de combinatie van pevonedistat en azacitidine de overleving op 6 maanden en op 1 jaar verbetert in vergelijking tot alleen azacitidine
- Bij patiënten met een laag aantal blasten (AML), het percentage CR en CRi cytogenetische remissies
- Om de minimale residuele status van de ziekte te kunnen bepalen bij patiënten die CR bereiken in cycle 4 of cycle 7 en het bepalen van de relatie met EFS.
- Bij patiënten met HR MDS en CMML bepalen of de combinatie van pevonedistat en azacitidine de tijd tot transformatie naar AML verbetert in vergelijking tot alleen azacitidine.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten bepalen of de combinatie van pevonedistat en azacitidine, in vergelijking tot alleen azacitidine, het percentage verbetert van: complete remissie (CR), CR plus partiële remissie (CR+PR) en/of totale respons. Totale respons bij HR MDS en CMML is gedefinieerd als CR+PR+hematologische verbetering (hematologic improvement, HI), totale respons bij AML met een laag aantal blasten is gedefinieerd als CR+PR.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten bepalen of de combinatie van pevonedistat en azacitidine, in vergelijking tot alleen azacitidine, het percentage verbetert van CR, CR+PR alsook het percentage van totale respons (overall response rate, ORR) tegen cyclus 4.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten bepalen of de combinatie van pevonedistat en azacitidine, in vergelijking tot alleen azacitidine, de duur verbetert van: CR, CR+PR en/of de totale respons.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten bepalen of de combinatie van pevonedistat en azacitidine de tijd tot de eerste CR of PR verbetert in vergelijking tot alleen azacitidine.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten bepalen of de combinatie van pevonedistat en azacitidine de tijd tot een vervolgbehandeling vertraagt in vergelijking met alleen azacitidine. Een vervolgbehandeling is gedefinieerd als werkzame stof(fen) tegen leukemie/myelodysplastisch syndroom (MDS) (bv. cytarabine, anthracyclines, purine-analogen en andere hypomethyleringsstoffen dan azacitidine). Patiënten die stoppen met de onderzoeksbehandeling om alleen azacitidine buiten het kader van het onderzoek te ontvangen, zullen niet meegeteld worden als patiënten die een vervolgbehandeling ontvangen.

- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten bepalen of de combinatie van pevonedistat en azacitidine het percentage van transfusieonafhankelijkheid verbetert in vergelijking tot alleen azacitidine. Onafhankelijkheid van transfusie van rode bloedcellen (RBC) of bloedplaatjes houdt in dat de patiënt gedurende een periode van minstens 8 weken geen transfusie van respectievelijk RBC of bloedplaatjes mag ontvangen.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten bepalen of de combinatie van pevonedistat en azacitidine het percentage patiënten met minstens één ziekenhuisopname in verband met HR MDS, CMML of AML met een laag aantal blasten verlaagt in vergelijking tot alleen azacitidine.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten bepalen of de combinatie van pevonedistat en azacitidine de tijd tot ziekteprogressie (progressive disease, PD), relaps, of overlijden verbetert in vergelijking tot alleen azacitidine.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten de veiligheid evalueren van de combinatie van pevonedistat en azacitidine in vergelijking tot alleen azacitidine.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten -gegevens verzamelen over plasmaconcentratie-tijd voor pevonedistat als bijdrage aan toekomstige farmacokinetiek (FK) populatie-analyses van pevonedistat.

Verkennde doelen

- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten bepalen of de combinatie van pevonedistat en azacitidine de vermindering van het aantal blasten in het beenmerg verbetert tegen cyclus 2 en cyclus 4 in vergelijking tot alleen azacitidine.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten het potentiële verband evalueren tussen enerzijds de moleculaire kenmerken van de tumor bij de baseline (zoals cytogenetische afwijkingen en somatische mutaties), circulerende serumbiomarkers (waaronder micro-RNA's, eiwitten en metaboliëten) en veranderingen in genexpressie en epigenetische wijzigingen (tussen screening en bepaalde tijdstippen na toediening) en anderzijds de doeltreffendheid en/of veiligheid van de combinatie van pevonedistat en azacitidine.
- Bij patiënten met een laag aantal blasten, het percentage CR en CRi met cytogenetische remissie bepalen
- Om de minimale residuele status van de ziekte bij patiënten die CR bereiken te bepalen in Cyclus 4 of cyclus 7 en om de relatie met EFS te bepalen.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten het potentiële verband evalueren tussen kiembaanpolymorfismen (zoals in genen van de proteasoomroute) en de doeltreffendheid en/of veiligheid van de combinatie van pevonedistat en azacitidine.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten potentiële mechanismen evalueren van tijdens de behandeling optredende resistentie, zoals somatische mutaties in subeenheden van NEDD8-activerende enzymen en belangrijke signaleringsroutes of verandering in de activiteit van de routes, in tumoren

van patiënten die oorspronkelijk op de behandeling reageren en daarna ziekteprogressie vertonen.

- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten het effect beoordelen op de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (health-related quality of life, HRQOL) van de combinatie van pevonedistat en azacitidine in vergelijking tot alleen azacitidine.
- Bij patiënten met HR MDS, CMML en AML met een laag aantal blasten potentiële verbanden onderzoeken tussen polymorfe variaties in genen die coderen voor geneesmiddelmetaboliserende enzymen (drug metabolizing enzymes, DME's) of dragers die een rol kunnen spelen bij de beschikbaarheid van pevonedistat en blootstelling aan pevonedistat.

Onderzoeksopzet

Na inschrijving worden de patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd om het onderzoeksgeneesmiddel te ontvangen (hetzij alleen azacitidine of de combinatie van pevonedistat en azacitidine) in 28-daagse behandelingscycli.

Alle patiënten worden gestratificeerd in vier categorieën: AML met een laag aantal blasten, risicogroep van het International Prognostic Scoring System (IPSS-R) zeer hoog, hoog, of tussenliggend voor MDS/CMML [2]. Alle patiënten krijgen azacitidine (75 mg/m² [subcutaan]) op dag 1 t/m 5, dag 8 en dag 9. Patiënten die naar de combinatiearm worden gerandomiseerd, krijgen ook pevonedistat (20 mg/m² via een 60 minuten durende infusie) op dag 1, 3 en 5 van elke cyclus. Wijzigingen in de dosering kunnen toegestaan worden.

Patiënten, inclusief degenen die een CR bereiken, kunnen de onderzoeksbehandeling ontvangen tot zij onaanvaardbare toxiciteit, een relaps, transformatie naar AML of ziekteprogressie, zoals in dit onderzoek gedefinieerd, vertonen.

Het kan ook toegelaten worden dat patiënten met HR MDS of CMML doorgaan met de onderzoeksbehandeling (één van beide behandelingsarmen) als zij alleen voldoen aan de criteria voor ziekteprogressie op basis van het aantal beenmergblasten (zonder transformatie naar AML), indien de patiënt volgens het klinisch oordeel van de onderzoeker toch klinisch baat heeft bij deze behandeling en de voortzetting onderschreven wordt door de projectarts van de sponsor (of diens vertegenwoordiger). Ook patiënten met AML met een laag aantal blasten in dit onderzoek mogen misschien doorgaan met onderzoeksbehandeling (één van beide behandelingsarmen)) zelfs als zij alleen voldoen aan de criteria voor ziekteprogressie op basis van de aantallen beenmergblasten, indien de patiënt volgens het klinisch oordeel van de onderzoeker toch klinisch baat heeft bij deze behandeling en de voortzetting onderschreven wordt door de projectarts van de sponsor (of diens vertegenwoordiger). Patiënten die aan de PD criteria voldoen en verder willen onder deze voorwaarden in de studie, moeten opnieuw hun consent geven. Patiënten kunnen gelijk wanneer kiezen om te stoppen. De patiënten leggen het bezoek aan einde behandeling (End-of-Treatment, EOT) 30 dagen (+10 dagen) na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel af of vóór aanvang met de antineoplastische vervolghandeling, als die eerder plaatsvindt. De patiënten beginnen met opvolgingsbezoeken voor voorvalvrije overleving

(onderzoeksbezoeken om de 3 maanden, die een lichamelijk onderzoek, klinische bloedtests, beoordeling van de HRQOL, beoordeling van ziekenhuisopnames, afname van een beenmergaspiraat en ziektebeoordeling omvatten) als hun ziekte niet getransformeerd is van HR MDS of CMML naar AML (voor patiënten met HR MDS of CMML) of niet geprogresseerd is (patiënten met AML met een laag aantal blasten) en zij niet met een vervolgbehandeling begonnen zijn. De patiënten beginnen met OS (algehele overleving) -opvolging (zij worden om de 3 maanden gecontacteerd voor het documenteren van vervolgbehandelingen en overlevingsstatus) wanneer zij bevestigde transformatie naar AML hebben (voor patiënten met HR MDS of CMML) of ziekteprogressie gekregen hebben (patiënten met AML met een laag aantal blasten) of met een vervolgbehandeling zijn begonnen.

De beoordelingen van de ziekterespons voor alle HR MDS- en CMML-patiënten worden gebaseerd op de gewijzigde responscriteria voor MDS van de International Working Group (IWG) [3]. De beoordelingen van de ziekterespons voor patiënten met AML met een laag aantal blasten worden gebaseerd op de gewijzigde responscriteria van de IWG voor diagnose, standaardisatie van responscriteria, behandelingsresultaten, en meldingsstandaarden voor therapeutische onderzoeken naar acute myeloïde leukemie [4]. De officiële ziektebeoordelingen voor de onderzoekseindpunten worden bepaald op basis van de plaatselijke aantallen blasten in het beenmergaspiraat en de transfusies, en op gegevens van het centrale lab (plaatselijke labgegevens kunnen gebruikt worden voor tijdgevoelige klinische beslissingen).

De beenmergstalen (biopt en/of aspiraats) worden genomen bij de screening, tijdens de behandeling en tijdens de opvolging voor evaluatie van het aantal blasten (om te informeren over de beoordeling van de ziektelast). Het beenmergaspiraat wordt ook gebruikt om de cytogenetische gegevens van de tumor te analyseren, om de somatische mutaties en andere moleculaire kenmerken bij de baseline te analyseren, om veranderingen in epigenetische patronen te evalueren en om tijdens de behandeling optredende mutaties (inclusief biomarkers van respons op en resistentie tegen de combinatie van pevonedistat en azacitidine) te bepalen, evenals biomarkers in verband met potentiële toxiciteit). De stalen worden verzameld en geanalyseerd van de patiënten in beide behandelingsarmen. De ziekenhuisopnamen van patiënten in verband met HR MDS, CMML, of AML met een laag aantal blasten, en de transfusieonafhankelijkheid van rode bloedcellen en bloedplaatjes worden als secundaire doeltreffendheidseindpunten gemonitord. Ook de tijdens de behandeling optredende resistentie wordt gemonitord.

Van elke patiënt in de arm van de combinatie pevonedistat plus azacitidine worden verspreid stalen genomen voor bepaling van de plasmaconcentraties van pevonedistat en, indien van toepassing, van de metaboliëten ervan, als bijdrage aan een FK populatieanalyse van pevonedistat bij toediening samen met azacitidine.

De bijwerkingen en de performance status van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) worden beoordeeld, en er worden ecg's, klinische laboratoriumwaarden en vitale parameters verkregen om de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandelingen met het onderzoeksgeneesmiddel te evalueren. De door de patiënt gemelde HRQOL wordt geëvalueerd aan de hand van de vragenlijsten EORTC-QLQ-C30 en EQ 5D-5L (alle patiënten) en QOL-E (enkel

voor Amerikaans-Engelssprekende patiënten in de VS).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Elke behandelperiode of volledige 'cyclus' zal 28 dagen (vier weken) duren. U zult azacitidine via injectie onder uw huid krijgen toegediend op dag 1, 2, 3, 4, 5, 8 en 9. Als de patient aan de combinatiegroep wordt toegewezen, zal de patient ook pevonedistat via infusie in een ader krijgen toegediend op dag 1, 3 en 5 (bijvoorbeeld op de eerste maandag, woensdag en vrijdag van een 28 daagse cyclus). Pevonedistat wordt geleverd als oplossing voor IV-infusie. De infusie van pevonedistat zal naar verwachting ongeveer één uur duren (dit is afhankelijk van hoe u deze verdraagt). Bij patiënten die de combinatie gebruiken, zal op dag 1, 3 en 5 (wanneer zowel pevonedistat als azacitidine worden toegediend) eerst azacitidine worden toegediend, gevolgd door pevonedistat. Er zal veiligheidscontrole plaatsvinden om de effecten van pevonedistat in combinatie met azacitidine op uw lichaam vast te stellen.

Inschatting van belasting en risico

Alle procedures zoals in het schedule of events in het protocol zijn extra op de reguliere behandeling van de patient.

Mogelijke risico's op basis van fase 1-onderzoeken (bij aanzienlijk hogere doses en schema's dan op dit moment bij klinische onderzoeken worden gebruikt)

- Falen van één of meerdere organen (ernstige problemen met de lever, de nieren en/of het hart), wat de dood kan veroorzaken. Dit kwam voor bij doses en schema's die niet langer worden gebruikt in de huidige onderzoeken met pevonedistat.
- Ernstige problemen met de werking van de nieren. Veel van deze voorvallen deden zich voor bij doses die niet langer worden gebruikt bij de huidige onderzoeken met pevonedistat.
- Afwijkende hartritmes.
- Problemen met het beenmerg die kunnen leiden tot een verhoogd risico op infectie, bloedingen en lage bloedtellingen (met of zonder koorts).
- Een reactie met de naam 'acute-fase-reactie', waarbij sprake kan zijn van koorts, een hoge concentratie witte bloedcellen en een verandering in bepaalde eiwitconcentraties in het lichaam. U zult tijdens het onderzoek door uw onderzoeksarts hierop worden gecontroleerd.
- Verstoring van de normale maag- en darmfunctie, wat kan leiden tot uitdroging (tekort aan vocht in het lichaam), verstoorde elektrolytenbalans of verstoorde chemische balans.
- Een lage fosfaatconcentratie in het bloed. Een verlaagde fosfaatconcentratie kan leiden tot spierzwakte en -krampen, prikkelbaarheid en verwardheid. Als uw fosfaatconcentratie laag is, kunt u fosfaatsupplementen krijgen, die via de mond of intraveneus (via een ader) worden toegediend.

Mogelijke risico's die het gevolg kunnen zijn van onderliggende ziekte of maligniteit

- Verminderde eetlust, koude rillingen (het koud hebben) en/of een vermoeid

gevoel.

- Verlaagd aantal witte bloedcellen, wat kan leiden tot infecties.
- Verlaagd aantal witte bloedcellen, wat kan leiden tot infecties, in combinatie met koorts.
- Bloedingen in de maag of darmen.
- Falen van meerdere organen in verband met infectie.

Mogelijke risico*s op basis van bevindingen bij dieronderzoek

- Bij toediening van hoge doses pevonedistat zijn afbraak van de hartspeer en bloedstolsels in het hart waargenomen.
- Verhoogde bloeddruk in de slagader die bloed van het hart naar de longen voert.
- Veranderingen in hart en bloedvaten, wat een hoge hartslag en hoge of lage bloeddruk kan veroorzaken.
- Degeneratie van de darmen, inclusief een afname van lichaamsvloeistoffen en elektrolyten, in combinatie met een ernstige infectie.
- Schade aan de teelballen of eierstokken, wat een risico kan zijn als de patient een kind zou krijgen en wat ook kan resulteren in onvruchtbaarheid (geen baby kunnen krijgen).
- Als de patient of de partner van de patient zwanger wordt, kan het risico bestaan dat de foetus niet normaal groeit.
- Bij toediening van hoge doses pevonedistat aan dieren is botvermindering waargenomen. Dit kan bij met pevonedistat behandelde patiënten het risico op fractures verhogen. Er zijn bij dieren echter geen fractures waargenomen.
- Verlenging van één van uw bloedstollingstijden, wat kan resulteren in toegenomen bloedingen.

Om nierfunctie van de patient te controleren wordt de creatinineconcentratie in uw bloed gemeten. Bij een klein aantal patiënten is de concentratie creatinine licht gestegen, wat kan betekenen dat de nierfunctie licht afneemt.

Het kan het leven van de patient verlengen zonder dat de ziekte bij de patient verergert.

Contactpersonen

Publiek

Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Takeda)

Landsdowne Street 40
Cambridge 02139
US

Wetenschappelijk

Millennium Pharmaceuticals, Inc. (Takeda)

Landsdowne Street 40
Cambridge 02139
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. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 jaar of ouder.
2. Morfologisch bevestigde diagnose van MDS, non-proliferatieve CMML (d.w.z. met WBC <20.000/ μ L) of AML met laag aantal blasten op basis van 1 van de volgende: French-American-British (FAB)-classificering [4]:
 - Refractaire anemie met overmatige blasten (RAEB - gedefinieerd als de aanwezigheid van 5% tot 20% myeloblasten in het beenmerg).
 - CMML met 10% tot 19% myeloblasten in het beenmerg en/of 5% tot 19% blasten in het bloed.;Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)-classificering[5]:
 - Refractaire anemie met overmatige blasten-1 (RAEB-1 - gedefinieerd als de aanwezigheid van 5% tot 9% myeloblasten in het beenmerg).
 - Refractaire anemie met overmatige blasten-2 (RAEB-2 - gedefinieerd als de aanwezigheid van 10% tot 19% myeloblasten in het beenmerg en/of 5% tot 19% blasten in het bloed).
 - Chronische myelomonocytaire leukemie-2 (CMML-2 - gedefinieerd als de aanwezigheid van 10% tot 19% myeloblasten in het beenmerg en/of 5% tot 19% blasten in het bloed).
 - Chronische myelomonocytaire leukemie-1 (hoewel CMML-1 wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van <10% myeloblasten in het beenmerg en/of <5% blasten in het bloed mogen deze patiënten alleen meedoen als de blasten in het beenmerg $\geq$ 5% zijn).
 - Door WHO gedefinieerde AML met 20% tot 30% myeloblasten in het beenmerg (gedefinieerd in dit protocol als 'AML met een laag aantal blasten') en < 30% myeloblasten in

het perifere bloed en die door de onderzoeker geschikt worden geacht voor behandeling op basis van azacitidine.;3. Voor patiënten met MDS en CMML en een prognostische risicocategorie, gebaseerd op de Revised International Prognostic Scoring System (IPSS-R) [1], van:

- zeer hoog (>6 punten);
- hoog (>4,5 - 6 punten); of
- middelhoog (>3 - 4,5 punten): deelname van een patiënt van wie bepaald is dat hij/zij in de middelhoge prognostische risicocategorie valt, is alleen toegestaan bij een aantal myeloblasten in het beenmerg van $\geq 5\%$. Patiënten met niet te bepalen cytogenetische bevindingen bij de screening dienen een cytogenetische prognostische variabele toegekend te krijgen van 2 punten (d.w.z. middelhoog) voor het bepalen van de algehele prognostische risicocategorie/score (zie rubriek 7.4.4). Patiënten met een onbepaalde cytogenetica bevinding bij Screening moeten 2 punten krijgen voor een cytogenetica prognostische variabele (intermediair) voor het bepalen van de totale Voorspellende Risico Categorie / Score).

4. ECOG-performance status van 0 tot 2 (zie rubriek 15.1).

5. Klinische laboratoriumwaarden binnen de volgende parameters (herhalen in de 3 dagen voor de eerste dosis study drug, als laboratoriumwaarden voor randomisatie meer dan 3 dagen voor de eerste dosis van de studie drug werden verkregen):

- Albumine $> 2,7$ g/dl.
- Totaal bilirubine $<$ bovengrens van normaal (ULN) behalve bij patiënten met het syndroom van Gilbert. Patiënten met het syndroom van Gilbert kunnen deelnemen als het directe bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN van directe bilirubine.
- ALT en AST $\leq 2,5 \times$ ULN
- Creatinineklaring > 50 ml/min (zie rubriek 15.2).
- Hemoglobine > 8 g/dl. Patiënten moeten wellicht transfusie ondergaan om deze waarde te bereiken. Verhoogde indirecte bilirubine vanwege posttransfusiehemolyse is toegestaan.

6. Voor CMML-patiënten: WBC-telling $< 20.000/\mu\text{l}$ voor toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel op dag 1 van cyclus 1; patiënten moeten gedurende ten minste 1 week voor de WBC-tellingbeoordeling geen hydroxyurea te hebben gebruikt.

7. Vermogen om de voor het in het kader van het onderzoek vereiste procedures voor de afname van een beenmergmonster te ondergaan.

8. Geschikte veneuze toegang voor de in het kader van het onderzoek vereiste bloedafname (d.w.z. inclusief PK- en biomarkermonsters).

9. Vrouwelijke patiënten die:

- postmenopauzaal zijn gedurende ten minste 1 jaar voor het screeningsbezoek;
- operatief steriel zijn;
- als zij in de vruchtbare leeftijd zijn en instemmen met het gebruik van 1 zeer effectieve methode en 1 aanvullend effectief (barrier) methode van anticonceptie tegelijkertijd, vanaf de ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier tot en met 4 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel; of
- instemmen met volledige onthouding, wanneer dit overeenkomt met de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. (Periodieke onthouding [bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale en post-ovulatiemethoden] terugtrekking, zaaddodende middelen en lactatieperiode amenorroe zijn niet aanvaardbare anticonceptiemethoden. Vrouwelijke en mannelijke condoms mogen niet samen worden gebruikt.)

Mannelijke patiënten, zelfs indien chirurgisch gesteriliseerd (d.w.z. status na vasectomie),

die:

- instemmen met het gebruik van een effectieve barrièremethode voor anticonceptie gedurende de gehele onderzoeksperiode en tot 4 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel; of
- instemmen met volledige onthouding, wanneer dit overeenkomt met de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. (Periodieke onthouding [bijv. kalendermethode, ovulatiemethode, symptothermale methode, postovulatiemethode voor de vrouwelijke partner] terugtrekking, zaaddodende middelen en lactatieperiode amenorroe zijn niet aanvaardbare anticonceptiemethoden. Vrouwelijke en mannelijke condooms mogen niet samen worden gebruikt.).

10. Er dient een schriftelijke vrijwillige toestemmingsverklaring te worden gegeven voorafgaand aan een onderzoeksgerelateerde procedure die geen onderdeel vormt van de standaard medische zorg. Het moet duidelijk zijn dat deze verklaring op elk willekeurig moment door de patiënt kan worden ingetrokken zonder nadelige gevolgen voor zijn of haar toekomstige medische zorgverlening.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met decitabine of azacitidine of een ander hypomethylerend middel.
2. Acute promyelocytair leukemie gediagnosticeerd door morfologisch onderzoek van het beenmerg met fluorescentie-in-situhybridisatie of cytogenetica van het perifere bloed of beenmerg, of met een andere geaccepteerde analyse.
3. Geschikt zijn voor een allogene stamceltransplantatie.
4. Patiënten met MDS, CMML of AML met een laag aantal blasten bij wie de enige locatie van de ziekte extramedullair is, bijv. de huid.
5. Een ernstige medische of psychische aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, mogelijk van invloed is op de afronding van de onderzoeksprocedures of die de verwachte overleving van de patiënt beperkt tot minder dan 6 maanden.
6. Behandeling met een anti-leukemie / anti-MDS therapieën (bijvoorbeeld, lenalidomide, cytarabine, anthracyclines, purine analogen) onderzoeksgeneesmiddel in de 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van een onderzoeksgeneesmiddel.
7. Bekende overgevoeligheid voor mannitol.
8. Actieve ongecontroleerde infectie of een ernstige infectieziekte, zoals ernstige longontsteking, meningitis of sepsis.
9. Ingrijpende operatie in de 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis of een geplande operatie tijdens de onderzoeksperiode; het inbrengen van een instrument voor veneuze toegang (bijv. katheter, poort) wordt niet gezien als een ingrijpende operatie.
10. Gediagnosticeerd met of behandeld voor een andere maligniteit in de 2 jaar voorafgaand aan randomisatie of eerder gediagnosticeerd met een andere maligniteit en een aantoonbare restziekte. Patiënten met niet-melanoomhuidkanker of carcinoma in situ ongeacht het type worden niet uitgesloten van deelname als zij resectie hebben ondergaan.
11. Een levensbedreigende aandoening die geen verband houdt met kanker.
12. Protrombinetijd (PT) of een aPTT > 1,5 ULN of actieve ongecontroleerde coagulopathie of bloedingsstoornis.

13. Bekende seropositiviteit op humaan immunodeficiëntievirus (hiv).
14. Bekende seropositiviteit op hepatitis B-oppervlakteantigeen of bekende of vermoede actieve hepatitis C-infectie. NB: patiënten met een geïsoleerd positief hepatitis B-kernantilichaam (d.w.z. in een setting van negatief hepatitis B-oppervlakteantigeen of negatief hepatitis B-oppervlakte-antilichaam) moeten een niet-aantoonbare hepatitis B-viruslast hebben.
15. Bekende levercirrose of ernstige al bestaande leverfunctiestoornis.
16. Bekende cardiopulmonale ziekte die wordt gedefinieerd als instabiele angina pectoris, klinisch significante aritmie, congestief hartfalen (klasse III of IV van de New York Heart Association [NYHA]; zie rubriek 15.3) en/of myocardinfarct in de 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis, of ernstige pulmonale hypertensie. Atriumfibrilleren dat goed onder controle is, zou bijvoorbeeld niet leiden tot exclusie, terwijl ongecontroleerd atriumfibrilleren wel zou leiden tot exclusie.
17. Behandeling met sterke CYP3A-remmers of -inductoren (zie rubriek 15.4) in de 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis pevonedistat.
18. Systemische antineoplastische behandeling of radiotherapie voor andere aandoeningen in de 12 maanden voor de eerste dosis van een onderzoeksgeneesmiddel, met uitzondering van hydroxyurea.
19. Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven of een positieve serumzwangerschapstest hebben tijdens de screeningsperiode of een positieve urinezwangerschapstest hebben op dag 1 voor de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
20. Vrouwelijke patiënten die van plan zijn om hun eicellen in de loop van deze studie of 4 maanden te doneren na ontvangst van hun laatste dosis van de studie drug (s).
21. Mannelijke patiënten die van plan zijn om sperma te doneren in de loop van deze studie of 4 maanden na ontvangst van hun laatste dosis van de studie drug (s).

Onderzoekopzet

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	03-06-2016
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pevonedistat
Generieke naam:	Pevonedistat
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	vidaza
Generieke naam:	Azacitidine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2015-000221-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02610777
CCMO	NL56021.094.15

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 29-08-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

16 - Een fase 2-, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, klinisch onderzoek van d ... 24-06-2025

11-09-2020