

Een gerandomiseerd, multicenter, open-label fase 2-onderzoek ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van subcutaan toegediende azacitidine in combinatie met durvalumab (MEDI4736) bij eerder onbehandelde proefpersonen met myelodysplastisch syndromen (MDS) met een hoger risico of bij oudere proefpersonen (≥ 65 jaar) met acute myeloïde leukemie (AML) die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT).

Gepubliceerd: 03-02-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Primair:Werkzaamheid: evaluatie van de werkzaamheid van subcutane (SC) azacitidine in combinatie met durvalumab, vergeleken met subcutane (SC) azacitidine alleen in de bepaalde studiepopulatie
Secundaire doelstellingen:Veiligheid: Bepaling van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46021

Bron

Verkorte titel

FUSION HR MDS/ ouderen AML 001 studie

Aandoening

- Overige aandoening
- Plasmacelneoplasmata
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

myelodysplastic syndrome (MDS)

Aandoening

MYELODYSPLASTIC SYNDROMES (MDS)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: Celgene International

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML 001 STUDIE, FUSION HR MDS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabel van de studie is om te evalueren wat de effectiviteit is van het subcutaan toedienen van azacitidine in combinatie met durvalumab in vergelijking met het subcutaan toedienen van azacitidine alleen in een bepaalde studie populatie.

Secundaire uitkomstmaten

. Het vaststellen van de veiligheid en verdraagzaamheid van subcutane azacitidine in combinatie met durvalumab en vergeleken met subcutane

azacitidine alleen in een bepaalde studie populatie

. Het vaststellen van de farmacokinetiek (PK) van durvalumab wanneer deze gegeven wordt in combinatie met subcutane azacitidine in in een bepaalde studie populatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

1.1.1. Beweegredenen voor opzet van onderzoek en keuze van controlegroep

- Hoewel historische gegevens over azacitidine bij MDS en AML met een hoger risico beschikbaar zijn, zijn deze gegevens verzameld bij een populatie die verschilt van de in dit onderzoek voorgestelde populatie vanwege verschillen in de prognostische classificatie (verandering van de definitie van MDS/AML van 30% in 20% blasten) en risicoclassificatie (verandering van IPSS in IPSS-R bij MDS) en de responscriteria hebben zich in de loop der tijd ontwikkeld.

- Dit onderzoek wordt uitgevoerd als een gerandomiseerd fase 2-onderzoek met twee apart ziektecohorten. De randomisatie biedt de mogelijkheid voor een gecontroleerde onderzoeksopzet waarbij de interne samenhang afhankelijk is van historische controle.

- Zowel MDS- als AML-indicaties worden in één onderzoek beoordeeld. De standaardbehandeling met azacitidine is voor beide cohorten gelijk. Potentiële onderzoeksdeelnemers worden tijdens de screening toegewezen aan de MDS- of AML-cohort overeenkomstig hun blastenpercentages.

- De keuze van MDS met een hoger risico is gebaseerd op de IPSS-R. Proefpersonen met een IPSS-R gemiddeld risico in combinatie met > 10% beenmergblasten, slechte of zeer slechte cytogenetica, komen ook in aanmerking omdat deze risicofactoren slechte overlevingspercentages hebben van minder dan 1,5 jaar (Greenberg, 2012).

- Zowel MDS als AML worden geanalyseerd in aparte cohorten, omdat de beoordeling van MDS en AML zich verschillend heeft ontwikkeld met specifieke responsbeoordelingsrichtlijnen en specifieke inclusiecriteria. Daarnaast zijn er grote verschillen in de resultaten voor MDS en AML, zodat een aparte analyse voor MDS en AML vereist is.

- Azacitidine is wereldwijd goedgekeurd en is de standaardbehandeling voor MDS met een hoger risico. Een positief oordeel van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) voor de behandeling van oudere AML-proefpersonen werd verkregen in september 2015. In oktober 2015 keurde het CHMP van de EMA een uitgebreidere indicatie goed voor de behandeling van volwassen AML-patiënten van 65 jaar of ouder die niet in aanmerking komen voor HSCT. De uitgebreide indicatie geldt nu voor patiënten

met > 30% myeloblasten volgens de WHO-classificatie; voorheen gold de indicatie voor AML-patiënten met ≤ 30% blasten.

- Het primaire ORR-eindpunt werd gekozen om een vroege beoordeling van de activiteit van de combinatiebehandeling vergeleken met de standaardbehandeling mogelijk te maken. Gegevens over de *tijd tot gebeurtenis* (OS, PFS en andere) worden als secundaire eindpunten bij dit fase 2-onderzoek geanalyseerd.
- De tussentijdse analyse van futiliteiten ondersteunt de vroege beoordeling van de werkzaamheid en kan het aantal patiënten dat zonder tekenen van werkzaamheid aan het onderzoeksprogramma wordt blootgesteld tot een minimum beperken.
- De combinatie van azacitidine en durvalumab wordt momenteel in andere onderzoeken geëvalueerd. Momenteel is er geen bewijs van wisselwerkingen van geneesmiddelen wat betreft dosering of overlappende toxiciteit. De combinatie van azacitidine met andere PD-1-remmers (nivolumab, pembrolizumab) en PD-L1-remmers (atezolizumab) worden momenteel klinisch onderzocht.
- Het doseringsschema van azacitidine voor MDS en AML is identiek (volgens het door de EU goedgekeurde doseringsprogramma). Vanwege de vergelijkbare aard van MDS en AML qua toxiciteit, zijn de doseringsschema's in beide ziektecohorten identiek.

Doel van het onderzoek

Primair:

Werkzaamheid: evaluatie van de werkzaamheid van subcutane (SC) azacitidine in combinatie met durvalumab, vergeleken met subcutane (SC) azacitidine alleen in de bepaalde studiepopulatie

Secundaire doelstellingen:

Veiligheid: Bepaling van de veiligheid en tolerantie van subcutane (sc) azacitidine in combinatie met durvalumab in vergelijking met subcutane azacitidine alleen in de gedefinieerde studiepopulatie

farmacokinetiek:

Om de farmacokinetiek (PK) van durvalumab te beoordelen wanneer deze wordt gegeven in combinatie met subcutaan azacitidine in de gedefinieerde studiepopulatie.

Onderzoekopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label, fase 2 onderzoek wat de werkzaamheid en veiligheid van subcutane azacitidine in combinatie met durvalumab in 2 separate cohorten onderzoekt. Cohort 1 bestaat uit proefpersonen met eerder onbehandelde MDS-IPSS-R intermediair risico (in combinatie met meer dan 10% beenmergstoringen of slecht of zeer slecht IPSS-R cytogenetisch risico), IPSS-R hoog en IPSS-R zeer hoog risico, die niet in aanmerking komen voor HSCT.

Proefpersonen worden gerandomiseerd (1: 1 verhouding) om één van de twee behandelings armen te ontvangen:

Arm A (subcutane azacitidine plus durvalumab)

Arm B (alleen subcutane azacitidine)

Het randomiseringsproces is erop gericht om de prognostische factoren tussen de studie armen te balanceren .Voor beide cohorten (MDS en AML) worden de patiënten gerandomiseerd en gestratificeerd volgens hun cytogenetisch risico:

Gemiddeld versus slecht voor AML (Appendix J)

Zeer goed, goed en gemiddeld versus slecht en zeer slecht voor MDS (Appendix H)

De behandelingsfase bestaat uit 2 fasen, met een tussentijdse analyse voor futiliteitsdoeleinden voor elk van de 2 ziektecohorten zoals beschreven in hoofdstuk 9 van het protocol. De primaire analyse zal na afloop van fase 2 plaatsvinden (dat is, nadat all proefpersonen 6 cycles hebben voltooid en een ziekte beoordeling hebben gehad) met extra analyses die plaatsvinden ongeveer 12 maanden nadat de laatste proefpersoon is ingesloten, zoals beschreven in hoofdstuk 9 van het protocol. Daarnaast zal er een vroege safety monitoring plaatsvinden bij ongeveer de 1e 12 proefpersonen die zijn gerandomiseerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

zie bijlag 2 van de patienteninformatie

Inschatting van belasting en risico

De inschatting van beslating en risico is bijgevoegd in het indieningspakket als sectie D2a.

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

rue des Moulins 4

Couvet 2108

CH

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

rue des Moulins 4

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)

Voor beide cohorts:

1. Proefpersonen moeten de ICF begrijpen en vrijwillig tekenen voordat studie gerelateerde handelingen/procedures worden uitgevoerd.
2. Een ECOG performance status hebben van 0, 1, or 2 (Appendix E).
3. Vrouwelijke proefpersonen die vruchtbaar zijn mogen deelnemen als ze voldoen aan de volgende eisen:
 - a. Twee negatieve zwangerschaps testen hebben gehad beoordeelt door de Onderzoeker voordat er begonnen word aan de behandeling met het middel: serum zwangerschaps test bij screening en een negatieve serum of urine zwangerschaps test (Onderzoekers keuze) binnen 72 uur voor de behandeling met het middel (cyclus 1, dag 1). Zij moeten toestemmen met voortdurende zwangerschaps testen gedurende de voorgang van de studie (voordat elke opeenvolgende cyclus behandeling begint en na elke dosis van onderzoeksmiddelen. Dit is ook van toepassing als er complete onthouding is van hetrosexueel contact.
 - b. Toestemmen tot volledige onthouding (dit moet maandelijks beoordeeld worden en gedocumenteerd worden) of moet toestemmen tot gebruik van een zeer effectieve contraceptie methode vanaf 28 dagen voor het starten met durvalumab of azacitidine, en moeten toestemmen tot het gebruik maken van voorzorgsmaatregelen gedurende het gebruik van durvalumab of azacitidine (dosis onderbreking meegenomen) en tot 90 dagen na de laatste dosis van durvalumab of azacitidine. Het staken van het gebruik van anti-conceptie na dit punt moet worden overlegt met de verantwoordelijke arts.
 - c. Toestemmen tot het niet geven van borstvoedin gedurende de deelname aan de studie en op zijn minst tot 90 dagen na de toediening van de laatste dosis onderzoeksmiddel.
 - d. Afzien van eicel donaties gedurende het gebruik van durvalumab en voor op zijn minst 90 dagen na de laatste dosis durvalumab.

4. Mannelijke proefpersonen moeten:

- a. Of volledige onthouding van heteroseksueel contact hebben (welke maandelijks beoordeeld moet worden) of toestemmen om vaderschap te voorkomen, om zeer effectieve methodes van contraceptie te gebruiken, gebruik te maken van een mannelijk condoom met spermicide gedurende het seksueel contact met een vrouw die in verwachting is of een vrouw van vruchtbare leeftijd (zelfs wanneer hij een succesvolle sterilisatie heeft ondergaan) vanaf de start dosis van de studie medicatie (Cyclus 1 Dag 1), inclusie het onderbreken van dosages binnen 90 dagen na de ontvangst van de laatste dosage van duravalumab of azacitidine.
- b. Weerhouden van zaad of sperma donatie gedurende het gebruik van het onderzoeksmiddel voor ongeveer 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.; Meer inclusie criteria is beschikbaar in protocol versie 17nov2015 op pagina 47.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor beide cohorts:

1. Voorafgaande hematopoietische stamceltransplantatie.
2. In aanmerking komen voor hematopoietische (allogene of autologe) ten tijden van het tekenen van de geïnformeerde toestemming.
3. Voor het blootgesteld worden aan azacitidine, decitabine of voor het blootgesteld worden aan het onderzoeks samenstelling van orale decitabine, of andere orale azacitidine afgeleide.
4. Onbruikbaar beenmerg.
5. Het gebruik van een van de volgende binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel:
 - Thrombopoiese -stimulerende middelen (bijv, romiplostim, eltrombopag, Interleukin-11)
 - Eventuele hematopoietische groeifactoren (ESAs and andere RBC hematopoietische groeifactoren (eg, Interleukin-3)
 - Eventuele onderzoeksfactoren binnen 28 dagen of 5 half-lives (welke langer duurt) of het beginnen met studie behandeling. ; Meer exclusie criteria is beschikbaar het huidige protocol en annex I formulier.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Durvalumab
Generieke naam:	Durvalumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vidaza®
Generieke naam:	Azacitidine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum: 02-06-2017
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	EUCTR2015-003596-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02775903;U1111-1182-9884
CCMO	NL56382.029.16

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 11-01-2023

Samenvatting resultaten

Trial never started

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900