

Een fase Ib onderzoek naar de haalbaarheid van behandeling van patiënten met FLT3-ITD AML, met de middelen panobinostat en midostaurine gedurende 1 jaar na donor-stamceltransplantatie..

Gepubliceerd: 17-01-2018 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Primaire doelstelling: Bepalen van de veiligheid en haalbaarheid van panobinostat gecombineerd met midostaurine na transplantatie bij patiënten met een hoge allelenverhouding FLT3-ITD-positieve AML in termen van dosis limiterende toxiciteit....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48580

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 148 AML

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute myeloïde leukemie, AML, MDS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML, FLT3-ITD, Midostaurin, Panobinostat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Haalbaarheid van protocolbehandeling zoals gedefinieerd door het aantal dosis limiterende toxiciteiten (DLT) tijdens de eerste cyclus van PNB/MST.

Secundaire uitkomstmaten

- Aantal PNB/MST kuren dat gegeven is
- Complete hematologische remissie (met volledig perifeer bloedherstel) percentage op 3, 6 en 12 maanden na alloHSCT
- MRD na PNB/MST cyclus 3, of 6 maanden na alloHSCT als de patiënt de protocolbehandeling vroegtijdig stopt.
- Relapse/progressiepercentage zoals beoordeeld na cyclus 1, 3, 5 en 7 en 12 maanden na alloHSCT, of ongeveer 3, 6 en 12 maanden na alloHSCT in geval van vroegtijdige stopzetting van protocolbehandeling
- Algehele overleving gedefinieerd als tijdsduur van alloHSCT tot overlijden door om het even welke oorzaak
- PFS vanaf alloHSCT met relapse (voor patiënten in CR) en progressie (voor patiënten in PR) en overlijden door om het even welke oorzaak als gebeurtenissen.
- Engraftment en chimerisme 3, 6, en 12 maanden na alloHSCT

- (Ernstige) bijwerkingen
- De incidentie en ernst van acute en chronische GvHD tot 12 maanden na alloHSCT
- NRM tot 12 maanden na alloHSCT
- Aantal en percentage van geregistreerde patiënten die beginnen met de protocolbehandeling
- Aantal en percentage patiënten die epigenetische therapie hebben gekregen na alloHSCT en de duur van de epigenetische behandeling bij patiënten die de studiebehandeling voortijdig stopzetten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De hypothese van dit onderzoek is dat een combinatie van panobinostat met midostaurine mogelijk doeltreffend is voor het voorkomen van relapse van patiënten met een hoge allelenverhouding FLT3-ITD-positief AML na hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT). Eerder hebben wij aangetoond dat panobinostat als onderhoudsbehandeling na HSCT voor AML en MDS met hoog risico haalbaar is en geassocieerd met een gunstig resultaat, vermoedelijk door de modulatie van de allogene antileukemische immuunrespons. De RATIFY-studie heeft aangetoond dat midostaurine doeltreffend is bij FLT3-ITD-positieve AML.

Patiënten met een hoge allelenverhouding van FLT3-ITD lopen een hoog risico op relapse na een allogene HSCT. Wij redeneren dan ook dat FLT3-remming naast door panobinostat gemedieerde immunomodulatie mogelijk doeltreffender is om relapse te voorkomen dan één van de twee therapieën afzonderlijk. Bovendien lijkt de combinatie rationeel, daar panobinostat erom bekend staat dat het de proteasomale afbraak van FLT3-ITD kan induceren en daardoor antileukemische activiteit kan toevoegen aan midostaurine. Ook bestaat bij FLT3-ITD-remming het risico op secundaire resistentie door resistentiemutaties of door de activering van redundante signaleringspathways.

Daarom zijn we hier van plan patiënten te selecteren met een hoge allelenverhouding van FLT3-ITD ($>0,5$) vóór allogene HSCT om na HSCT te worden behandeld met de combinatie van panobinostat en midostaurine met als doel:

- Antileukemische activiteit toe te dienen en tegelijkertijd
- Het immuunstelsel te moduleren om het graft-versus-leukemie (GvL) -effect te vergroten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Bepalen van de veiligheid en haalbaarheid van panobinostat gecombineerd met midostaurine na transplantatie bij patiënten met een hoge allelenverhouding FLT3-ITD-positieve AML in termen van dosis limiterende toxiciteit.

Secundaire doelstellingen:

Beoordelen van de haalbaarheid in termen van het volbrengen van de protocol behandeling.

Beoordelen van de doeltreffendheid wat betreft complete hematologisch remissiepercentage met volledig perifeer bloedherstel, restziekte responspercentage, algehele en progressievrije overleving, chimerisme, immuunherstel en toxiciteiten.

Onderzoeksopzet

Multicentrische, prospectieve fase Ib-onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een dosisescalatiestudie van midostaurine (MST) in combinatie met een vaste dosis panobinostat. Patiënten zullen panobinostat (PNB) krijgen in een startdosis van 20 mg eenmaal daags, drie maal per week, om de andere week voor elke cyclus van 4 weken. De behandeling met midostaurine zal van start gaan met een dagelijkse dosis van 50 mg en in opeenvolgende cohorten van 5-10 patiënten worden geëscaleerd naar 75 mg (50-25 mg) en 100 mg (50 mg b.i.d.), de maximale streefdosis. Dosisescalatie tussen patiënten is niet toegestaan. De behandeling zal worden verder gezet gedurende maximaal een jaar vanaf transplantatie als er geen sprake is van relapse of onaanvaardbare toxiciteit.

Inschatting van belasting en risico

Hoewel alloHSCT standaardzorg is bij patiënten met ongunstig risico AML/RAEB met FLT3-ITD, is de incidentie van relapse na alloHSCT hoog, vooral als de allelenverhouding $> 0,5$ is.

Wij hebben onlangs aangetoond dat PNB na de transplantatie relapse kan voorkomen, hoewel patiënten met een zeer slecht risico en/of patiënten met MRD meer risico lopen op relapse. De hypothese luidt dat de toevoeging van midostaurine aan PNB het risico op relapse verder kan verlagen en op die manier het resultaat kan verbeteren. De risico's die met deze procedure gepaard gaan vergeleken met standaard alloHSCT, zijn opportunistische infecties die het gevolg kunnen zijn van neutropenie en lymfopenie, na PNB/MST.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

VUMC, HOVON Centraal Bureau, De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

HOVON

VUMC, HOVON Centraal Bureau, De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

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)

Inclusiecriteria:

- Volwassen patiënten (18-70 jaar);
- AML (behalve acute promyelocyten leukemie, AML M3 en bcr/abl-positieve AML) volgens de WHO 2016-indeling of RAEB met IPSS-R $> 4,5$ met hoge mutante t.o.v. wildtype allelenverhouding van FLT3-ITD;
- Patiënten bij wie de diagnose pas is gesteld of patiënten met een eerste relapse die in remissie zijn na inductiechemotherapie;
- Eerste allogene HSCT gepland binnen de volgende 2 maanden na het bereiken van

hematologische remissie (<5% blasten op beenmergniveau);

- Gematchte broer/zus of gematchte donor die geen familie is (d.w.z. 10/10 of 9/10 HLA-gematcht) of haplo-identieke donor;

- Gebruik makend van één van de volgende conditionerings regimes:

- Fludarabine/Cyclofosfamide/TBI 2 Gy in combinatie met alleen post-Tx cyclofosfamide (PT-CY);

- Fludarabine/Busulfan of Melfalan/Fludarabine/TBI of fludarabine/TBI 8 Gy met cyclofosfamide na de transplantatie;

of één van de alternatieve regimes genoemd in appendix van het protocol;

- Geen geschiedenis van significante hartaandoening en afwezigheid van actieve symptomen, ofwel linkerventrikel EF > 40%;

- Negatieve serumzwangerschapstest voor vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd, bij registratie;

- Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd en mannen moeten een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken tijdens de studie en gedurende minstens 6 maanden na de studiebehandeling;

- Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende HIV- of HCV-positiviteit;

- Geschiedenis van actieve maligniteit tijdens de afgelopen 2 jaar met uitzondering van basaalcelcarcinoom van de huid of carcinoom *in situ* van de baarmoederhals of borst;

- Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven;

- Psychiatrische aandoening waardoor de patiënt de studie niet begrijpt en geen geïnformeerde toestemming kan geven, en/of die invloed heeft op deelname aan de studie of follow-up;

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-08-2018
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Farydak
Generieke naam:	panobinostat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rydapt
Generieke naam:	midostaurine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2021
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	EUCTR2017-002335-42-NL
CCMO	NL62303.078.17