

Een fase 3, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek naar ivosidenib of enasidenib in combinatie met inductietherapie en consolidatietherapie gevolgd door onderhoudsbehandeling bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastisch syndroom met toegenomen aantal blasten (MDS-EB2) met een IDH1 of IDH2 mutatie, die in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie

Gepubliceerd: 18-10-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502832-37-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van ivosidenib / enasidenib versus placebo in combinatie met inductietherapie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52917

Bron

Verkorte titel

HOVON 150 / AMLSG 29-18

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

AML, leukemie, MDS

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Celgene Corporation, HOVON; en firma's Celgene en I.R.I.S., Institut de Recherches Internationales Servier I.R.I.S

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML/MDS, Enasidenib, IDH1/IDH2 mutatie, Ivosidenib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

-Event vrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunt:

- Algehele overleving (OS)

Andere secundaire eindpunten:

- Relapse vrije overleving (RFS) na CR / CRi

- Cumulatieve incidentie van relapse (CIR) na CR / CRi

- Cumulatieve incidentie van overlijden (CID) na CR / CRi

- Volledige remissie zonder minimale residuale ziekte (CRM RD-) rate na inductiecyclus 2
- Frequentie en ernst van bijwerkingen volgens CTCAE versie 5.0
- CR / CRi-rate na inductiecyclus 1 en 2
- CR / CRi-rate na remissie-inductie (d.w.z. CR of CRi als de beste respons tijdens of na voltooiing van inductietherapie)
- Tijd tot hematopoëtisch herstel na elke chemotherapiebehandelingscyclus
- Kwaliteit van leven zoals gemeten met EQ-5D-5L visual analogue schale (VAS) en EQ-5D domeinen.
- Kwaliteit van leven zoals gemeten met EORTC-QLQ-C30 global health status/QoL schaal en andere QLQ-C30 subdomeinen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mutaties in isocitraat dehydrogenase 1 (IDH1) en isocitraat dehydrogenase 2 (IDH2) worden waargenomen bij ongeveer 20% van de patiënten met nieuw gediagnosticeerde AML (cumulatief percentage voor beide mutaties). De rationale voor het huidige onderzoek is dat toevoeging van geneesmiddelen die specifiek zijn ontworpen om leukemieën tegen te gaan die deze mutaties herbergen, het behandelresultaat bij nieuw gediagnosticeerde patiënten kan verbeteren wanneer ze worden gecombineerd met standaardinductie- en consolidatietherapie en daarna als onderhoudstherapie worden gegeven. De geneesmiddelen die in deze studie zijn onderzocht, zijn ivosidenib (AG-120) en enasidenib (AG-221), die respectievelijk krachtige remmers zijn van de IDH1- en IDH2-mutante eiwitten.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502832-37-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van ivosidenib / enasidenib versus placebo in combinatie met inductietherapie en consolidatietherapie

gevolgd door onderhoudstherapie bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (AML) of myelodysplastisch syndroom (MDS) met een overmaat blasten-2 (EB2), met een IDH1- of IDH2-mutatie, in aanmerking komend voor intensieve chemotherapie.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, multicenter, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase 3 klinische onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gebaseerd op bepaling van IDH1- of IDH2-mutaties worden patiënten gerandomiseerd voor behandeling met een van de onderzoeksgeneesmiddelen, ivosidenib of enasidenib, of een placebo in combinatie met een standaardinductie- en consolidatiebehandeling. Na het voltooien van de inductie- en consolidatiebehandeling, zullen patiënten onderhoudstherapie krijgen met het onderzoeksmedicijn of placebo volgens de eerste randomisatie.

Inschatting van belasting en risico

Treatment outcomes for patients with AML or MDS-EB2 with IDH1 or IDH2 mutations treated with current standard of care including intensive chemotherapy are unsatisfactory. The selective oral IDH inhibitors ivosidenib and enasidenib have shown promising anti-leukemic activity in phase 1/2 clinical trials in patients with IDH1 or IDH2 mutations, respectively. When added to current treatment regimens, these inhibitors can potentially prevent relapse and improve long term outcome. The potential undesirable effects of ivosidenib and enasidenib in humans based on recent clinical studies are summarized in Section 9.7 and 9.8. Patients will have adequate and appropriate monitoring during the study to monitor for AEs and to minimize risk. The independent Data Safety Monitoring Board (DSMB) will perform review of the data as documented in the protocol and DSMB Charter.

The potential risks identified from non-clinical and clinical studies are judged to be acceptable in light of the potential benefits. Strict adherence to the eligibility criteria is essential to ensure that appropriate patients are selected for participation. Equally important is strict adherence to the schedule of safety assessments to ensure that patients are appropriately monitored.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

HOVON

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- Leeftijd ≥ 18 jaar
- Nieuw gediagnosticeerde AML of MDS met toegenomen aantal blasten-2 (EB2) gedefinieerd volgens WHO criteria met gedocumenteerde IDH1 of IDH2 gene mutatie (bepaald met de clinical trial assay) op een specifieke site (IDH1 R132, IDH2 R140, IDH2 R172).). AML kan secundair zijn aan eerdere hematologische aandoeningen, inclusief MDS en / of therapie-gerelateerd. Patiënten kunnen een eerdere behandeling gehad hebben met hypomethylerende stoffen (HMA's) voor MDS. HMA's moeten minstens vier weken vóór registratie worden gestopt.
- Patiënten met zowel FLT3-mutatie als IDH1 of IDH2 mutatie kunnen alleen geïncludeerd worden als, om medische of andere reden, behandeling met een FLT3 inhibitor niet wordt overwogen

- Patiënt is geschikt voor intensieve chemotherapie
- WHO / ECOG-performance status ≤ 2
- Adequate leverfunctie bewezen door
 - o Serum totaal bilirubine $\leq 2,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) tenzij veroorzaakt door ziekte van Gilbert (een mutatie in UGT1A1) (alleen voor patienten in het IDH2 cohort), of leukemie betrokkenheid na schriftelijke goedkeuring door de (co) hoofdonderzoeker
 - o Aspartaat-aminotransferase (AST), alanine-aminotransferase (ALT) en alkalische fosfatase (ALP) $\leq 3,0 \times$ ULN, tenzij veroorzaakt door leukemie betrokkenheid na schriftelijke toestemming van de (co) hoofdonderzoeker
- Adequate nierfunctie gedefinieerd door creatinineklaring > 40 ml / min op basis van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van Cockcroft-Gault
- Patiënt is in staat en bereid om toestemming te geven
- Schriftelijke toestemming
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een zwangerschapstest ondergaan voor start met de onderzoeksmedicatie en de test moet negatief zijn.
- Vrouwelijke patiënt moet aan een van de volgende criteria voldoen:
 - o In niet-vruchtbare leeftijd:
 - * Postmenopauzaal (gedefinieerd als ten minste 1 jaar zonder menstruatie) zijn voorafgaand aan de screening, of
 - * Gedocumenteerde chirurgisch steriele posthysterectomie of status van posthysterectomie (ten minste 1 maand voorafgaand aan de screening)
 - o Of, als van vruchtbare leeftijd,
 - * Er mee akkoord gaan niet zwanger proberen te worden tijdens het onderzoek en gedurende 6 maanden na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel
 - * En een negatieve urine- of serumzwangerschapstest bij screening
 - * En, indien heteroseksueel actief, er mee akkoord gaan om een doeltreffende* anticonceptiemethode gebruiken tijdens de studie en gedurende minstens 6 maanden na de studiebehandeling
 - * Zeer doeltreffende vormen van anticonceptie zijn:
 - Consistent en correct gebruik van erkende hormonale anticonceptie die de ovulatie remmen,
 - Erkend spiraaltje (IUD) of intra-uterien systeem (IUS),
 - Afbinding van de eileiders,
 - Vasectomie (een vasectomie is een zeer effectieve anticonceptiemethode mits de afwezigheid van sperma is bevestigd. Als dat niet het geval is, moet er een extra zeer effectieve anticonceptiemethode worden gebruikt.)
 - De man is steriel door orchidectomie.
 - Seksuele onthouding wordt alleen als een zeer effectieve methode beschouwd als deze wordt gedefinieerd als het zich onthouden van gemeenschap tijdens de gehele periode van risico die verband houdt met de studiegrootte.
 - * In de lijst is niet alles inbegrepen. Voorafgaand aan de inschrijving, is de onderzoeker verantwoordelijk voor het bevestigen van de patiënt tijdens de protocolgedefinieerde periode gebruik te maken van zeer effectieve vormen van anticonceptie per de vereisten van het CTFG richtsnoer *Aanbevelingen met

betrekking tot anticonceptie en zwangerschapstesten in klinische onderzoeken* , september 2014 (en eventuele updates daarvan).

- o Een vrouwelijke patiënt moet ermee akkoord gaan om geen borstvoeding te geven vanaf de screening en gedurende de gehele onderzoeksperiode, en gedurende 2 maanden en 1 week na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.

- o Een vrouwelijke patiënt mag geen eicellen doneren vanaf de screening en gedurende de gehele

onderzoeksperiode, en gedurende 6 maanden na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.

- Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken volgens aanvaarde normen, naast een barrièremethode die begint bij screening en doorgaat gedurende de onderzoeksperiode en gedurende 4 maanden en 1 week na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.

- Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren vanaf de screening en gedurende de gehele onderzoeksperiode en gedurende 4 maanden en 1 week na de definitieve toediening van het studiegeneesmiddel.

- Toestemmen om niet in een ander klinisch onderzoek te participeren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere chemotherapy voor AML of MDS-EB2 (met uitzondering van HMA) Hydroxyurea is toegestaan voor de regulatie van perifere leukemie blasten bij patiënten met leukocytose (bijv.

witte bloedcellen [WBC] getal $> 30 \times 10^9 / L$)

- Zowel een IDH1 als een IDH2 mutatie

- Acute promyelocyten leukemie (APL) met PML-RARA of een van de andere pathognomonische variant fusiegenen / chromosoomtranslocaties

- Blastencrisis na CML

- Bekende of vermoedelijke overgevoeligheid voor Ivosidenib of Enasidenib en/of hulpstoffen.

- Het nemen van medicatie die mogelijk interfereert met de onderzoeksmedicatie, tenzij de patient naar een andere medicijn kan worden overgezet voor inclusie of tenzij de medicatie goed gemonitord kan worden tijdens het onderzoek.

- Het nemen van P-glycoproteïne (P-gp) of breast cancer resistance proteïne (BCRP) transporter-sensitieve substraat medicatie tenzij de patient naar een andere medicijn kan worden overgezet ≥ 5 halfwaardetijden voor de eerste toediening van ivosidenib of enasidenib of tenzij de medicatie goed gemonitord kan worden tijdens het onderzoek.

- Borstvoeding geven aan het begin van de onderzoeksbehandeling

- Actieve infectie, inclusief hepatitis B- of C- of HIV-infectie die bij randomisatie. Een infectie die wordt gecontroleerd met een goedgekeurde of nauwlettend gecontroleerde antibioticum / antivirale / antischimmelbehandeling

is toegestaan.

- Patiënten met een momenteel actieve tweede maligniteit. Patiënten worden niet geacht een momenteel actieve maligniteit te hebben als zij de therapie hebben voltooid en volgens hun arts minder dan 30% kans hebben op een recidief binnen één jaar. Echter, patiënten met de volgende geschiedenis / condities zijn toegestaan:

- o Basale en plaveiselcelcarcinoom van de huid;

- o In situ carcinoom van de cervix;

- o In situ carcinoom van de borst;

- o Incidentele histologische bevinding van prostaatkanker

- Significante actieve hartziekte binnen 6 maanden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling, waaronder:

- o New York Heart Association (NYHA) Congestief hartfalen van klasse III of IV;

- o Myocard infarct;

- o Instabiele angina pectoris en / of beroerte;

- o Linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) < 40% gemeten door ECHO- of MUGA-scan binnen 28 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling

- QTc-interval met behulp van Fridericia's formule (QTcF) ≥ 450 msec of andere factoren die het risico op QT-verlenging of aritmische gebeurtenissen vergroten (bijv. Hartfalen, familiegeschiedenis van lang QT-intervalsyndroom). Verlengd QTc-interval geassocieerd met bundeltakblok of pacemaking is toegestaan met schriftelijke goedkeuring van de (co) hoofdonderzoeker.

- Het nemen van medicatie waarvan bekend is dat ze het QT interval verlengen (zie appendix K), moet vermeden worden tenzij het van belang geacht wordt en er geen passend alternatief is. In dit soort gevallen mogen ze toegediend worden, echter dit goed gemonitord worden.

- Dysfagie, kortedarmsyndroom, gastroparese of andere aandoeningen die de inname of gastro-intestinale absorptie van oraal toegediende geneesmiddelen beperken

- Klinische symptomen die wijzen op actieve leukemie van het centraal zenuwstelsel (CZS) of bekende leukemia bij het centrale zenuwstelsel. Evaluatie van cerebrospinale vloeistof (CSF) tijdens screening is alleen nodig als er een klinisch vermoeden bestaat van betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel door leukemie tijdens screening

- Bekende medische geschiedenis van progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML)

- Onmiddellijke levensbedreigende, ernstige complicaties van leukemie, zoals ongecontroleerde bloeding, pneumonie met hyoxia of shock, en / of verspreide intravasculaire stolling

- Elke andere medische of psychologische aandoening die door de onderzoeker wordt geacht waarschijnlijk te interfereren met het vermogen van een patiënt om geïnformeerde toestemming te geven of deel te nemen aan het onderzoek

- Elke psychologische, familiale, sociologische en geografische toestand welke het naleven van het

onderzoeksprotocol en het follow - up schema potentieel belemmerd

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-06-2019
Aantal proefpersonen:	196
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	onbekend
Generieke naam:	Enasidenib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	onbekend
Generieke naam:	Ivosidenib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2024
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
CTIS	CTIS2022-502832-37-00
EudraCT	EUCTR2018-000451-41-NL
CCMO	NL66002.029.18