

Een gerandomiseerde fase II studie naar de verdraagbaarheid en werkzaamheid van het toevoegen van ibrutinib aan 10 dagen decitabine bij patiënten van 66 jaar of ouder, niet fit voor intensieve chemotherapie, met onbehandelde acute myeloïde leukemie (AML) en hoog risico myelodysplastisch syndroom (MDS). Een studie in het kader van een programma van gerandomiseerde fase II studies in UNFIT AML/high risk MDS patiënten

Gepubliceerd: 30-11-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair1. Het bepalen van het effect van Ibrutinib toegevoegd aan het 10 daagse decitabine schema op de cumulatieve CR/CRi rate na 3 kuren in een gerandomiseerde vergelijking
Secondair1. Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van Ibrutinib...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53140

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute Myeloïde leukemie, myelodysplastisch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag International NV, Stichting HOVON; Janssen-Cilag International NV; subsidie aangevraagd bij KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML/MDS, Decitabine, Ibrutinib, UNFIT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Cumulatieve CR/CRi rate na 3 kuren

Secundaire uitkomstmaten

- Veiligheid en verdraagbaarheid (frequentie en ernst van toxiciteit en duur van neutropenie and thrombocytopenie).
- Werkzaamheidsprofiel (respons rate (CR, CRi, PR), event free survival (EFS) en overall survival (OS))
- Opname dagen en transfusiebehoefte.
- Prognostische waarde van MRD (mbv flowcytometry of PCR).
- Gen mutaties voorspellend voor respons, EFS en OS, bepaald met behulp van exploratieve analyses.
- Prognostische waarde van baseline fysieke and functionele conditie gebruik

maken van uitgebreide geriatrische assessment tools (short physical performance battery (SPPB) en activiteiten of daily living (ADL)) op de behandelingsuitkomst.

Translationele eindpunten

- Het bepalen van het effect van 3 dagen ibrutinib monotherapie (pre-treatment) op aantal WBC, aantal circulerende blasten, en kinome (gebruik makend van mass cytometry kinome).
- Het identificeren van potentiële biomarkers (gebruik makend van mass cytometry kinome; methylome) in beenmerg en perifeer bloed die prognostisch van belang zijn in beide armen en of ze voorspellend zijn voor respons.
- Het identificeren van methyloom profielen in CD34+ beenmerg blasten en stroma cellen die prognostisch van belang zijn in beide armen en of ze voorspellend zijn voor respons.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek heeft als doel het ontwikkelen van een effectieve behandeling voor UNFIT (hematopoetische celtransplantatie co-morbiditeits index (HCT-CI) $\geq$ 3 oudere AML patienten, voor wie de huidige behandelingsstrategieën zeer onbevredigend zijn.

Nieuwe behandelingsmodaliteiten worden geïntroduceerd en geëvalueerd in multiële parallelle gerandomiseerde studies die binnen het kader van een master protocol zullen worden uitgevoerd.

Het schema van dit onderzoek bestaat uit de op dit moment als één van de beste beschouwde behandeling voor UNFIT oudere AML patiënten (het 10 daagse decitabine schema). Na een maximum van drie 10 daagse kuren, of minder indien

een goede respons wordt bereikt, wordt de behandeling voortgezet met 5 daagse decitabine kuren. Deze behandeling wordt vergeleken met decitabine gecombineerd met een onderzoeksmedicijn.

Het eerste middel wat toegevoegd zal worden aan het 10-daagse decitabine schema is de BTK inhibitor ibrutinib. De rationale voor ibrutinib is:

- 1) de hoge expressie en fosforylering in AML cel lijnen en CD34+ AML blasten;
- 2) de centrale rol van BTK in veel belangrijke signaling pathways in AML (e.g. CXCR4, TLR, Flt3-ITD);
- 3) de in-vitro activiteit van ibrutinib tegen AML blasten;
- 4) de uitgebreide ervaring met ibrutinib gecombineerd met chemotherapie in mantel cel lymfoom en CLL.

Doel van het onderzoek

Primair

1. Het bepalen van het effect van Ibrutinib toegevoegd aan het 10 daagse decitabine schema op de cumulatieve CR/CRi rate na 3 kuren in een gerandomiseerde vergelijking

Secondair

1. Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van Ibrutinib toegevoegd aan een 10-daagse decitabine behandeling voor AML (frequentie en ernst van toxiciteit en duur van neutropenie and thrombocytopenie).
2. Het bepalen van het werkzaamheidsprofiel (respons rate (CR, CRi, PR), event free survival (EFS) en overall survival (OS)) van de 2 behandelingsstrategieën (decitabine vs decitabine + ibrutinib).
3. Het bepalen van het effect van 3 dagen ibrutinib monotherapie (pre-treatment) op aantal WBC, aantal circulerende blasten, en translationele eindpunten (mass cytometry).
4. Het meten van MRD door middel van immunofenotypering en PCR in relatie tot klinische respons parameters.
5. Het identificeren van potentiële biomarkers die voorspellend zijn voor respons, EFS en OS, met behulp van exploratieve analyses (gene mutations, kinome, methylome).
6. Het evalueren van de prognostische waarde van de baseline lichamelijke and functionele conditie, gebruik makend van uitgebreide geriatrische assessment tools (short physical performance battery (SPPB) en activities of daily living (ADL) op de behandelingsuitkomst.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, open label, multicenter onderzoek dat wordt uitgevoerd in het kader van een masterprotocol met multiële parallelle gerandomiseerde fase II armen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten in dit onderzoek worden behandeld met een 10-daagse decitabine behandeling met of zonder ibrutinib. The start dosering van ibrutinib zal 560 mg een maal daags zijn. Tijdens deel A, run-in fase van het onderzoek zal het dosis niveau van ibrutinib worden vastgesteld.

Inschatting van belasting en risico

Het voordeel van dit onderzoek is dat oudere AML patienten met co-morbiditeit:

1) geen intensieve toxische chemotherapie hoeven te ontvangen (waarvan is aangetoond dat deze samengaat met 30% dag-28 mortaliteit);

2) behandeling krijgen (ipv beschouwd te worden als niet geschikt voor behandeling)

De belasting en risico bestaan met name uit een extra beenmerg aspiraat en bloedname op dag 1 voor mensen die loten voor behandeling met ibrutinib, en het afnemen van extra materiaal tijdens routine onderzoeken

(bloedafname/beenmergaspiraats). Ook wordt een geriatrische assessment gedaan

Contactpersonen

Publiek

HOVON

VUMC, HOVON Centraal Bureau, De Boelelaan 117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

HOVON

VUMC, HOVON Centraal Bureau, De Boelelaan 117
Amsterdam 1081 HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten met
 - een diagnose van AML en gerelateerde precursor neoplasma's volgens de WHO 2008 classificatie, inclusief secundaire AML en therapie gerelateerde AML.
 - acute leukemieën van ambivalente lijn volgens WHO 2008
 - diagnose van refractaire anemie met excessieve blasten (MDS) en IPSS-R > 4.5
- patiënt is 66 jaar of ouder
- patiënt komt niet in aanmerking voor standaard chemotherapie gedefiniëerd als HCT-CI ≥ 3 OF patiënt komt om andere redenen niet voor standaard therapie in aanmerking (wens van patiënt)
- patiënten met WBC $\leq 30 \times 10^9/L$ (voorbehandeling met hydroxyurea is toegestaan voor maximaal 5 dagen, en stoppen 2 dagen voor decitabine behandeling)
- Lever en nier functie voldoende, tenzij duidelijk ziekte gerelateerd
- WHO performance status 0,1 of 2
- Mannen moeten adequate anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende minimaal 6 maanden na studie behandeling
- Schriftelijk informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Acute promyelocyten leukemie
- Patiënten die eerder behandeld zijn voor leukemie (iedere anti-leukemische behandeling, inclusief onderzoeksmedicatie), een behandeling met hydroxyurea gedurende maximaal 5 dagen is toegestaan.
- Diagnose van iedere andere eerdere of gelijktijdig optredende maligniteit is een exclusie criterium, behalve als de patiënt minstens 6 maanden voor randomisatie een curatieve behandeling (chemotherapie, chirurgie en/of radiotherapie) met goed gevolg heeft afgerond.
- Blasen crisis van chronische myeloïde leukemie

- Niet in staat om te stoppen met anti-stolling
- Gelijktijdig optredende ernstige en/of niet te controleren medische conditie (bv ongecontroleerde diabetes, infectie, hypertensie, pulmonale ziekte etc)
- Cardiale dysfunctie
- Patiënten die een ingrijpende operatie hebben ondergaan in de afgelopen 4 weken of een grote wond hebben die nog niet volledig geheeld is.
- Gevaccineerd met een levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken voor randomizatie
- Herseninfarct of hersenbloeding binnen 6 maanden voor randomizatie
- Patiënt met voorgeschiedenis van HIV of actieve infectie met Hepatitis C or B
- Patiënt heeft symptomatische CNS leukemie (lumbaal punctie is niet routinematig vereist om CNS betrokkenheid uit te sluiten)
- Patiënten waarvan bekend is of waarvan verwacht wordt dat ze onbetrouwbaar zijn met betrekking tot therapie trouw
- Patiënten met een ernstige medische conditie die, naar de mening van de onderzoeker, deelname aan de studie kan bemoeilijken
- Dementerende patiënten, patiënten met een mentale handicap of een psychiatrische afwijking die de patiënt belemmert om het onderzoek te begrijpen en geïnformeerde toestemming te geven
- Chemotherapie, bestraling of immunotherapie, anders dan hydroxyurea) die gelijktijdig gegeven wordt
- Een psychologische conditie of familiale, sociologische of geografische situatie die mogelijk de compliance aan protocol en follow up schema kan bemoeilijken

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	15-02-2016

Aantal proefpersonen: 70
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Dacogen
Generieke naam: Decitabine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: IMBRUVICA
Generieke naam: ibrutinib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-11-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-03-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-02-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-02-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-04-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2015-002855-85-NL
CCMO	NL55164.042.15