

CHIP-AML22/Quizartinib: een Fase II open-label onderzoek met 1 arm naar de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van quizartinib in combinatie met chemotherapie en als mono-therapie na hoge dosis therapie bij kinderen en jongeren met nieuw gediagnosticeerde FLT3-ITD positieve AML met normaal NPM1.

(Een trial gelinkt aan het CHIP-AML22 Master protocol door het NOPHO-DB-SHIP consortium)

Gepubliceerd: 16-01-2023 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505000-27-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het onderzoeken van de veiligheid en werkzaamheid van quizartinib bij kinderen en jongeren met nieuw gediagnosticeerde FLT3-ITD...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53485

Bron

Verkorte titel

CHIP-AML22/Quizartinib

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute Myeloide Leukemie (AML), bloedkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Overige ondersteuning: Daiichi Pharmaceutical, Daiichi Sankyo; Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute Myeloide Leukemie (AML), Initiële / nieuw gediagnosticeerd, Jongeren, Kinderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling (werkzaamheid):

Het beoordelen van het klinische voordeel van quizartinib, zoals gemeten aan de hand van het MRD-negativiteitspercentage (gedefinieerd als $<0,1\%$ met behulp van flowcytometrie) na maximaal twee kuren conventionele chemotherapie plus quizartinib, bij nieuw gediagnosticeerde pediatrische de novo AML met een FLT3-ITD en zonder een gelijktijdige NPM1-mutatie.

Eindpunt: Het percentage patiënten met MRD-spiegels $<0,1\%$ (MRD-negativiteit) na maximaal 2 kuren inductiechemotherapie plus quizartinib, zoals gemeten in het beenmerg met behulp van multiparameter-flowcytometrie (MFCM) vóór aanvang van

consolidatietherapie, in de evalueerbare populatie voor respons.

Primaire doelstelling (veiligheid):

Tijdens de safety run-in zal het co-primaire doel zijn om de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van quizartinib te bepalen voor nieuw gediagnosticeerde pediatrische AML-patiënten met een FLT3-ITD en zonder een gelijktijdige NPM1-mutatie, op basis van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van quizartinib waargenomen bij dosisniveaus.

Eindpunt: incidentie van dosis-limiterende toxiciteiten (DLT's) beoordeeld tijdens inductiecursus 1 en 2 (tot dag 56 van elke cursus) voor de DLT's evalueerbare patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

- Werkzaamheid

Onderzoeken van het toegevoegde anti-leukemische effect van quizartinib op basis van andere responsmaten, zoals gedefinieerd als secundaire eindpunten, waaronder morfologisch overall response rate (ORR), MRD door middel van MFCM, event free survival (EFS), overall survival (OS), disease free survival (DFS), duur van de respons, cumulatieve incidentie van terugval (CIR), aantal en percentage patiënten dat daadwerkelijk wordt behandeld met hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT), aantal patiënten dat de voortzetting van de behandeling na HSCT start en voltooit.

Eindpunten:

Andere behandelings-responsmaten:

- Percentage proefpersonen met een volledige remissie (CR) zonder bewijs van MRD na 1 en na 2 inductiekuren (inclusief CR en remissie met onvolledige bloedtelling of herstel van bloedplaatjes)
- Beenmergblasttellingen volgens morfologie en MFCM na inductiekuur 1 en inductiekuur 2 en vóór allo-SCT; CRc (CR en CRi) en morfologische leukemievrije toestand (MLFS) percentages na inductiecursus 1 en 2; MRD negativiteit ($<0,1\%$), na kuur 1 en 2 en voor allo-HSCT; Absolute MRD-niveaus na inductiecursus 1 en 2 en vóór allo-HSCT;
- Beenmergblasttellingen volgens morfologie en MFCM op andere tijdstippen (de ziektebeoordelingen op andere tijdstippen (bijv. Na consolidatiekuur 2, 3, voor/tijdens voortzetting van de behandeling)
- Event-free survival (EFS) kans, ten minste op 1, 2 en 3 jaar
(Tijd vanaf het begin van de behandeling tot een voorval, gedefinieerd als 1) het niet bereiken van CR/CRi vanwege vroegtijdig overlijden of refractaire ziekte (ie falen van behandeling); 2) morfologische terugval; 3) tweede maligniteit; 4) dood in volledige remissie door welke oorzaak dan ook.
- Overall Survival (OS) kans, ten minste na 1, 2 en 3 jaar
(Tijd vanaf het begin van de behandeling tot overlijden, door welke oorzaak dan ook.)
- Disease Free Survival (DFS) kans, ten minste op 1, 2 en 3 jaar
(Tijd vanaf CR/CRi tot morfologische terugval of overlijden door welke oorzaak dan ook)
- Duur van volledige respons

(Tijd vanaf CR tot morfologische terugval of overlijden door welke oorzaak dan ook)

- Cumulatieve incidentie van kans op morfologisch terugval (CIR), ten minste na 1,2 en 3 jaar

- Aantal en percentage patiënten dat overgaat tot HSCT

- Aantal patiënten dat de voortzetting van de behandeling na HSCT start en voltooit

- Veiligheid

Om de veiligheid en verdraagbaarheid te beschrijven van het combineren van quizartinib met conventionele behandeling en quizartinib als monotherapie gegeven na HSCT.

Eindpunten:

- Bijwerkingen (AE's), zoals gekenmerkt door type, frequentie, ernst (geclassificeerd met behulp van CTCAE, v5.0).

- Laboratoriumafwijkingen (inclusief tijd tot herstel van ANC en PLT), elektrocardiogrammen en veranderingen in vitale functies, zoals gekenmerkt door type, frequentie, ernst en timing, worden getabelleerd en gerapporteerd als AE's wanneer dit door de onderzoeker als klinisch significant wordt beschouwd.

- De cumulatieve incidentie van non-recidiverende mortaliteit, gedefinieerd als de cumulatieve kans op non-recidive mortaliteit, met de tijd berekend tussen start van de onderzoeksbehandeling en overlijden door andere oorzaken dan recidiverende of refractaire leukemie, rekening houdend met concurrerende

gebeurtenissen.

- Farmacokinetiek

Karakterisering van de farmacokinetiek van quizartinib en zijn belangrijkste circulerende actieve metaboliet AC886

Eindpunt:

Populatie PK-analyse om de AUC (tau) en Cmax voor quizartinib en AC886, klaring (CL/F) en distributievolume (Vss/F) voor quizartinib te schatten.

- Smakelijkheid van quizartinib-formuleringen

Om de smakelijkheid van quizartinib-formuleringen te beoordelen.

Eindpunt:

Patiënten en/of ouders of wettelijke voogden zullen dit antwoorden met behulp van een hedonistische schaal voor de smaak en het vermogen om het geneesmiddel door te slikken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij een deel van AML-patiënten is er in de AML cellen een genetische verandering gezien die *FLT3-ITD* heet, terwijl het zogenaamde NPM1 gen normaal is. FLT3-ITD is een eiwit in de leukemiecellen dat er voor zorgt dat AML cellen kunnen groeien en overleven. Patiënten waarbij deze verandering in de AML cellen te zien is samen met een normaal NPM1 gen hebben over het algemeen een slechtere prognose.

Quizartinib is een medicijn dat de groei van AML cellen kan remmen. Het medicijn quizartinib is dus geen chemotherapie maar een FLT3-eiwitremmer. Quizartinib is nog niet goedgekeurd om gebruikt te worden.

Het medicijn quizartinib werd al onderzocht bij volwassenen met teruggekeerde

AML. Hierbij is quizartinib alleen gegeven, of gecombineerd met chemotherapie. Er werd een betere reactie gezien vergeleken met standaard chemotherapie. Het medicijn quizartinib wordt ook onderzocht bij kinderen met teruggekeerde AML. Daarvan zijn nog geen uitkomsten bekend. In dit onderzoek wordt het medicijn quizartinib gecombineerd met de standaard chemotherapie zoals die gegeven wordt volgens het CHIP-AML22 protocol (CHIP-AML22/Master).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505000-27-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het onderzoeken van de veiligheid en werkzaamheid van quizartinib bij kinderen en jongeren met nieuw gediagnosticeerde FLT3-ITD positieve AML met normaal NPM1.

Onderzoeksopzet

Dit betreft een open-label fase 2 studie met 1 arm in meerdere landen en centra, met een safety run-in.

Dit onderzoek is gelinkt aan het CHIP-AML22 Master protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Inductie chemotherapie bestaat uit MEC (mitoxantrone, etoposide, cytarabine) plus Quizartinib als eerste inductiekuur, gevolgd door ADE (cytarabine, daunorubicin, etoposide) plus quizartinib als tweede inductiekuur. Alle patiënten in CR1 (inclusief CRi) na deze 2 inductiekuren zullen HAM (hoge-dosis cytarabine, mitoxantrone) plus quizartinib als 3e kuur ontvangen (consolidatiekuur 1). Deze 3 kuren samen zijn de standaardbehandeling chemotherapie. De interventie die wordt onderzocht in dit protocol bestaat uit het toevoegen van quizartinib gedurende 14 dagen aansluitend aan iedere kuur chemotherapie. Patiënten zullen vervolgens getransplanteerd worden volgens de standaardzorg, met een gematchte allogene donor (allo-SCT). Na een allo-SCT zullen patiënten een vervolgbehandeling krijgen met quizartinib gedurende zes kuren van 28 dagen, die deel uitmaakt van de interventie in deze studie, behalve bij patiënten die MRD-negatief waren (gedefinieerd als leukemische cellen $<0,1\%$ in BM) na inductiekuur 1 (in BM1) en die daarna MRD-negatief bleven. Patiënten met $>5\%$ leukemische cellen in het beenmerg na inductiekuur 2 worden geacht resistente ziekte (RD) te hebben en zullen stoppen met de behandeling van deze studie, maar zullen wel worden gevolgd voor overleving en zullen worden behandeld volgens de CHIP-AML22 masterprotocol. Als een allo-SCT om welke reden dan ook niet wordt gedaan (gebrek aan geschikte donor, gebrek aan geïnformeerde toestemming, te slechte klinische toestand), krijgen dergelijke (zeldzame) patiënten maximaal twee extra kuren chemotherapie, bestaande uit HA3E (hoge dosis cytarabine, etoposide) plus quizartinib en FLA (fludarabine, cytarabine) plus quizartinib, tenzij ze alsnog voor deze kuren worden getransplanteerd.

Dergelijke patiënten zullen ook een voortzetting van de behandeling met quizartinib krijgen zoals boven beschreven, behalve bij patiënten die MRD-negatief waren (gedefinieerd als leukemische cellen < 0,1% in BM) na inductiekuur 1 (in BM1) en die daarna MRD-negatief bleven.

Inschatting van belasting en risico

De extra belasting ten opzichte van de standaard behandeling bestaat uit:

- ECGs, maximaal 49 x 3 ECGs
- Extra Bloedafnames, maximaal 38x (maar wordt zoveel mogelijk gecombineerd met reguliere bloedafnames)
- Zwangerschapstesten, maximaal 20x (maar wordt zoveel mogelijk gecombineerd met reguliere bloedafnames)
- Extra beenmergpuncties maximaal 3x (na SCT)
- Extra vragenlijsten: maximaal 3x
- Invullen dagboek: maximaal voor 238 dagen

Risico*s:

De volgende bijwerkingen zijn beschreven bij patiënten met AML die het medicijn quizartinib innamen in vergelijkbare doses met de doses in dit onderzoek.

Sommige van deze bijwerkingen waren ernstig, voor sommigen was ziekenhuisopname nodig, sommigen waren levensbedreigend of fataal.

Verlenging van het QT-interval

Het is bekend dat quizartinib veranderingen in de elektrische activiteit van het hart veroorzaakt. Dit wordt verlenging van het QT-interval genoemd. Dit kan leiden tot een onregelmatige hartslag. Dit noemen we aritmie. Dit kan levensbedreigend of fataal zijn.

Een type aritmie die het gevolg kan zijn van een verlengd QT-interval wordt *Torsade de pointes* genoemd. Dit is ernstig en kan levensbedreigend zijn, of kan zelfs leiden tot hartstilstand (of een plotseling verlies van hartwerking) of plotseling overlijden.

In een groot onderzoek naar quizartinib bij volwassenen met AML die eerder werden behandeld voor AML werd een verlenging van het QT interval gezien bij 3,3% van patiënten (8 van de 241 patiënten).

In een ander onderzoek met 265 patiënten waarbij quizartinib in combinatie met chemotherapie werd gegeven (QuANTUM-First, AC220-A-U302), kregen 2 volwassen patiënten een hartstilstand met ernstige aritmie (ventrikel fibrillatie, een ernstige onregelmatige en versnelde hartslag), waarvan 1 patiënt overleed. 1 Patiënt overleed plotseling tijdens de slaap, zonder bekende oorzaak.

Het risico op QT-verlenging is groter bij patiënten:

- met een aandoening bekend als het lange QT-syndroom. Quizartinib mag niet gebruikt worden bij patiënten met het lange QT-syndroom.
- Met een laag gehalte van kalium en magnesium in het bloed.
- Met reeds aanwezige hartziekte of eerdere voorgeschiedenis van aritmie

Andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval kunnen

verlengen, kunnen het risico op verlenging van het QT-interval bij het gebruik van quizartinib verhogen. De arts van uw kind kan dan aangeven dat uw kind deze geneesmiddelen niet samen met quizartinib inneemt.

Daarnaast kan inname van bepaalde geneesmiddelen de concentratie van quizartinib in het bloed van uw kind verhogen. Mogelijk moet de dosis quizartinib die uw kind krijgt dan verlaagd worden.

Om uw kind goed te controleren op deze bijwerkingen, zullen er tijdens en na de behandeling met quizartinib meerdere ECG's en bloedtests gedaan worden.

Daarnaast kan de behandelend arts van uw kind uw kind adviseren om de dosis van quizartinib te verlagen of te stoppen als uw kind tijdens de behandeling bijwerkingen krijgt.

U moet direct contact opnemen met de behandelend arts als uw kind last heeft van één of meer van de volgende zaken:

- Een onregelmatige hartslag, duizeligheid, licht in het hoofd of flauwvallen.

Dit kan een teken zijn dat de werking van het hart is verstoord. • Diarree en/of braken, of geen normale hoeveelheden kan eten of te drinken. Hierdoor kan het gehalte van mineralen zoals kalium en magnesium in het bloed van uw kind te laag worden, waardoor er een groter risico is op een afwijkend hartritme.

Het is belangrijk dat uw kind geen andere medicijnen gebruikt tijdens de behandeling met het medicijn quizartinib, tenzij de dokter heeft verteld dat dit goed is.

Onderdrukking van het beenmerg

Net als andere geneesmiddelen die bij de behandeling van AML gebruikt worden, kan quizartinib ook onderdrukking van het beenmerg veroorzaken. De bloedwaarden van uw kind zullen goed gecontroleerd worden. Het kan zijn dat uw kind een transfusie met rode bloedcellen of bloedplaatjes nodig heeft als de hoeveelheid rode bloedcellen of bloedplaatjes in het bloed te laag is.

Vaak voorkomende bijwerkingen die daarbij gezien worden zijn:

- Laag aantal rode bloedcellen (anemie): bij meer dan 50% van de patiënten.
- Laag aantal bloedplaatjes: bij meer dan 50% van de patiënten. Hierdoor kan het lichaam minder goed een bloeding stoppen
- Laag aantal witte bloedcellen (neutropenie): bij meer dan 50% van de patiënten. Hierdoor kan het lichaam minder goed infecties bestrijden.
- Koorts met een verminderd aantal witte bloedcellen (febriele neutropenie): bij 30% van de patiënten. Hierdoor is er een grotere kans op een infectie.

- Laag aantal lymfocyten (een bepaald type witte bloedcellen die belangrijk zijn voor het immuunsysteem, lymfopenie): bij 80% van de patiënten.
- Laag aantal van alle type bloedcellen (rode bloedcellen, bloedplaatjes, witte bloedcellen) tegelijk (pancytopenie): bij minder dan 5% van de patiënten.

Infecties

Doordat quizartinib er voor kan zorgen dat de hoeveelheid witte bloedcellen vermindert, is er een groter risico op het ontstaan van infecties. De meest voorkomende infecties zijn:

- Longontsteking (meer dan 10% van de patiënten)
- Sepsis (10% van de patiënten). Dit is een ernstige, soms levensbedreigende infectie die zich naar het bloed verspreid heeft, en één of meerdere organen kan aantasten, zoals bijvoorbeeld hart, longen, nieren, lever, en de bloedstolling.
- Septische shock (1% van de patiënten). Dit is een ernstige, levensbedreigende sepsis, met een lage bloeddruk waardoor de hoeveelheid bloed en zuurstof dat naar de organen gaat verminderd wordt.
- Andere schimmel- of virusinfecties en infecties van de bovenste luchtwegen.

Bloedingen

Doordat quizartinib er voor kan zorgen dat de hoeveelheid bloedplaatjes vermindert, kan uw kind een bloeding krijgen. Dit kan variëren van een lichte bloeding tot een ernstige, levensbedreigende of zelfs fatale bloeding. Het vaakst komen neusbloeding, kneuzing en bloeding van de mond, maag of darmen voor. Minder vaak komen bloeding uit de vagina, in de longen of in de hersenen voor.

Differentiatiesyndroom

Quizartinib kan een aandoening veroorzaken die differentiatiesyndroom wordt genoemd. Dit kan ontstaan als leukemie cellen in het bloed volgroeien.

Differentiatiesyndroom werd gezien bij patiënten die behandeld werden met quizartinib bij teruggekeerde AML, of AML die niet goed reageerde op de behandeling. Als quizartinib samen met chemotherapie gegeven wordt, zorgt de chemotherapie er al voor dat de leukemie cellen vernietigd worden. Daarom is het niet waarschijnlijk dat het differentiatiesyndroom bij uw kind zal ontstaan.

Symptomen die bij 12 van de 241 volwassen patiënten met AML (5%) in een onderzoek met quizartinib werden gezien zijn:

- Ademnood
- Koorts
- Zwelling van de benen of armen
- Lage bloeddruk
- Gewichtstoename
- Vloeistof rond het hart of de longen
- Nierfalen
- Pijn in de spieren en botten
- Verhoogd gehalte van bilirubine in het bloed

In zeldzame gevallen kan differentiatiesyndroom zorgen voor een bloeding in de longen, of acute febriele neutrofiele dermatose. Hierbij hopen neutrofielen (een bepaald type witte bloedcellen) zich op in de huid, waardoor uw kind koorts en/of huiduitslag en huidzweren kan krijgen.

U moet direct contact opnemen met de behandelend arts als uw kind last heeft van één of meer van deze symptomen. Als de arts vermoedt dat uw kind mogelijk het differentiatiesyndroom heeft dan kan uw kind zeer snel behandeld worden, bijvoorbeeld met een medicijn dat we corticosteroid noemen, dat via de mond ingenomen wordt of via een infuus. Uw kind zal goed gecontroleerd moeten worden

in het ziekenhuis.

Tumor lysis syndroom

Net als andere geneesmiddelen die bij de behandeling van AML

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25

Utrecht 3584 CS

NL

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25

Utrecht 3584 CS

NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1) Geïnccludeerd in de CHIP-AML22/Master

Patiënten moeten zijn geïnccludeerd in de CHIP-AML22/Master voordat inclusie in de gelinkte trial CHIP-AML22/Quizartinib kan plaatsvinden, en hebben mogelijk al diagnostisch onderzoek ondergaan volgens het Master protocol. De inductiebehandeling mag worden gestart als standaard zorg.

2) FLT3-ITD+ en wild-type NPM1

Aanwezigheid van FLT3-ITD+ en wild-type NPM1 in beenmerg of perifere bloed, getest door lokale laboratoria, als onderdeel van de standaard zorg diagnostiek. De resultaten van de FLT3-ITD test moeten worden verkregen voor de eerste dosis quizartinib (inductiekuur 1, dag 10).

3) Leeftijd:

Patiënten moeten bij initiële diagnose tenminste 1 maand en ≤ 18 jaar oud zijn.

4) Prestatiestatus

Een Karnofsky prestatiestatus score van $>50\%$ voor deelnemers >16 jaar oud, en een Lansky prestatiestatus score van $>50\%$ voor deelnemers ≤ 16 jaar oud.

5) Criteria voor orgaanfunctie:

Aan onderstaande criteria moet worden voldaan voor de start van iedere chemotherapie (e.g., MEC)

a) Adequate nierfunctie, gedefinieerd als:

- Berekende eGFR ≥ 50 mL/min/1.73 m² met behulp van de Schwartz formule

b) Adequate leverfunctie, gedefinieerd als:

- Totale of directe (geconjugeerde) bilirubine $< 5 \times \text{ULN}$ voor leeftijd ($\leq 5 \times \text{ULN}$ wanneer gerelateerd aan leukemie), EN
- Aspartaat transaminase (AST) en Alanine transaminase (ALT) $< 5 \times \text{ULN}$ ($< 10 \times \text{ULN}$ wanneer gerelateerd aan leukemie)

6) Levensverwachting: > 6 weken

7) Zwangerschapstest

Een negatieve serum/urine zwangerschapstest (voor alle meisjes $\geq$ leeftijd van menstruatie) binnen 2 weken voor inclusie in de gelinkte quizartinib-trial.

8) Inname quizartinib

Patiënten moeten in staat zijn tot betrouwbare inname of toediening van quizartinib via nasogastrale sonde.

9) Geïnformeerde toestemming

Een getekend informed consent/assent voor de gelinkte quizartinib trial van patiënten en/of ouders of voogd voor minderjarige patiënten, volgens lokale

wet- en regelgeving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemene exclusie criteria

- a. Patiënten met alleen extramedullaire ziekte
- b. Ongecontroleerde of significante cardiovasculaire aandoening, waaronder
 - i. gediagnosticeerd of vermoedelijk congenitaal long QT syndroom
 - ii. Geschiedenis van of klinisch significante ventriculaire aritmieën (zoals ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie, of Torsades de Pointes); elke geschiedenis van aritmie wordt besproken met de sponsor, de national coordinator en de Chief Investigator voordat de deelnemers start met de studie.
 - iii. Gecorrigeerd QT interval >450 ms:
 - Gecorrigeerd QTc interval met Fridericia's formula (QTcF) voor deelnemers ≥ 6 jaar oud op het moment van inclusie.
 - iv. Systolische disfunctie van het linkerventrikel (LVSD), gedefinieerd als een ejectiefractie (EF) lager dan 55% tijdens de screening voor het CHIP-AML22/Master-protocol.
 - v. Geschiedenis van ongecontroleerde angina pectoris of myocardiaal infarct binnen 6 maanden.
 - vi. Geschiedenis van tweede- (Mobitz II) of derdegraads hartblok (deelnemers met pacemakers komen in aanmerking als ze geen geschiedenis van flauwvallen hebben of klinisch relevante hartritmestoornissen tijdens gebruik van de pacemaker).
 - vii. Hartslag van <50 slagen/minuut op ECG tijdens screening voor het CHIP-AML22/Master protocol (in het geval van jongeren met een normaal sinusritme en geen aanwijzing voor ander cardiaal disfunctioneren wordt dit besproken met de sponsor, de national coordinator en de Chief Investigator voordat de deelnemer wordt geïnccludeerd in de studie)
 - viii. Ongecontroleerde hypertensie (e.g., systolische bloeddruk en /of diastolische bloeddruk die, bij herhaalde metingen, op of boven het 95e percentiel zit voor geslacht, leeftijd, en lengte).
 - ix. Geschiedenis van complete linker bundeltakblok.
 - x. Geschiedenis van New York Heart Association klasse 3 of 4 hartfalen.
- c. Bekende geschiedenis van HIV of actieve klinisch relevante lever aandoening (bijv. actieve hepatitis B of actieve hepatitis C)
- d. Onderliggende gastro-intestinale aandoening die de absorptie van de studiemedicatie kan beïnvloeden.
- e. Gebruik van sterke of gematigde CYP3A inducers zijn verboden voor de gehele duur van de studie. Sterke CYP3A4 inhibitors zijn toegestaan met een gelijktijdige dosis reductie van quizartinib met uitzondering van de safety run-in.
- f. Geschiedenis van hypersensitiviteit voor de studiemedicatie en de hulpstoffen

- g. Andere ernstige ziekten of medische aandoeningen, die er vermoedelijk voor kunnen zorgen dat afronden van de behandeling volgens het protocol onmogelijk is (e.g., patiënten die niet de studiemedicatie zouden moeten ontvangen volgens de SmPC)
- h. Op dit moment deelnemend in andere interventionele onderzoeksprocedures, als dat interfereert met een van de eindpunten van de quizartinib trial.

Opmerking: Patiënten kunnen deelnemen aan het SCRIPT-AML- of het Pro-Teico-onderzoek (d.w.z. een conditioneringsschema voor allo-SCT of infectieprofylaxe) als

- a) De eindpunten van de quizartinib-onderzoeken niet worden beïnvloed
- b) Bij deze onderzoeken goedgekeurde middelen worden geëvalueerd
- c) De medicijnen die worden beoordeeld niet in strijd zijn met het werkingsmechanisme van quizartinib.

2) Additionele exclusie criteria tijdens de safety run-in

- a. Patiënten met CNS3 aandoening
- b. Gebruik van sterke CYP3A4 inhibitors (Indien patiënt kan stoppen met het gebruik van CYP3A4 inhibitors, is inclusie toegestaan. In zo'n geval is er geen washout nodig voor de sterke CYP3A4 inhibitor).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	02-10-2023
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Quizartinib
Generieke naam:	Quizartinib dihydrochloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	CTIS2023-505000-27-01
EudraCT	EUCTR2022-002886-14-NL
CCMO	NL82701.041.22