

Een fase Ib onderzoek met Vyxeos® (liposomaal daunorubicine en cytarabine) in combinatie met Clofarabine bij kinderen met recidief of refractaire acute myeloïde leukemie, ITCC-092

Gepubliceerd: 02-06-2020 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508050-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doel: • Het bepalen van de aanbevolen fase 2 dosis van Vyxeos®/CPX-351 in combinatie met clofarabine in kinderen en jonge...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55064

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Vyxeos® met Clofarabine voor kinder AML

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

recidief/refractair pediatrische acute myeloïde leukemie; kinderen met een specifiek type bloedkanker die bestaan blijft of die terug gekomen is

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Overige ondersteuning: Erasmus MC Rotterdam, Jazz Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: clofarabine, liposomaal daunorubicine en cytarabine, pediatrische AML, recidief/refractair

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Frequentie van dosis-limiterende toxiciteit (Dose-limiting toxicities - DLTs) tijdens de eerste kuur van het behandelingschema.

Secundaire uitkomstmaten

1. Veiligheid en verdraagzaamheid: frequentie van adverse events (AEs), afwijkende laboruitslagen en aantal toxische sterfgevallen
2. Meting van anti- leukemische activiteit: Responspercentage (ORR) na kuur 1 en als beste respons, en ORR na 2 kuren (inclusief CR, CRi en PR), door middel van morfologiebepaling door flow cytometrie.
3. Algemene overlevingspercentage (overall patient survival - OS) en recidief-vrije overleving
4. Aantal patiënten dat na de behandeling een stamceltransplantatie (HSCT) ondergaan.

Exploratieve onderzoeksvariabelen:

5. Serum en intracellulair farmacokinetische parameter (Ara-CTP accumulatie in leukemiecellen)
6. Relatie tussen respons (ORR) en Ara-CTP accumulatie

7. Correlatie tussen duurzaamheid van de respons en meetbare resterende ziekte (MRD), bepaald door flow cytometrie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De behandeling met intensieve chemotherapie bij AML leidt tot een overlevingsgraad van ongeveer 70% van nieuw gediagnosticeerde patiënten. Bij een recidief is de prognose heel veel slechter en ligt bij een overlevingsgraad tussen de 30-40%. Het behandelprotocol bij een recidief bestaat over het algemeen uit een kuur fludarabine met cytarabine en liposomaal daunorubicine (FLAG-DNX), gevolgd door een kuur fludarabine en cytarabine en aansluitend een stamceltransplantatie. Cytarabine werd in combinatie met fludarabine en cladribine gebruikt om een synergistisch effect te induceren door middel van een verhoogde accumulatie van Ara-CTP (actieve cytotoxische metaboliet van Ara-C), wat als surrogaat marker voor cytarabine-geïnduceerde celdood beschouwd wordt. Synergie met cytarabine kan ook door clofarabine bereikt worden. Clofarabine is een effectieve remmer van het enzym ribonucleotide reductase en leidt tot depletie van normale deoxynucleotiden en vervolgens verhoogde Ara-CTP niveaus.

Uit het fase Ib onderzoek ITCC020/I-BFM 2009-02 bleek, dat vervanging van fludarabine door clofarabine binnen het standaard AML recidief behandelprotocol (FLAG-DNX) tot een hoog responspercentage (Overall Response Rate - ORR 68% en 80% bij toediening van de aanbevolen dosis voor fase 2 - RP2D) leidt in patiënten met refractair/recidiverend AML en over het algemeen goed getolereerd wordt, met infectie-gerelateerde complicaties op grond van de immunosuppressieve eigenschappen van clofarabine als de meest voorkomende bijwerking.

Momenteel is DNX niet beschikbaar, daarom is er dringend behoefte aan de ontwikkeling van andere behandelprogramma's. De liposomale formulering van Vyxeos®/CPX-351 zou een passende vervanging kunnen zijn voor DNX, aangezien de cardiotoxische bijwerkingen van anthracyclines op lange termijn vooral bij jonge, intensief voor behandelde patiënten enorm belangrijk is.

De voorlopige resultaten uit een COG studie (AAML1421) omtrent de behandeling van kinderen en jonge volwassenen patiënten met recidief/refractair AML met een dosering van 135 U/m² (RP2D) van Vyxeos®/(CPX-351) laten een bemoedigende responsgraad van 80% ORR zien, met 70% van patiënten die complete response (CR)/complete response met incomplete hematologisch herstel (CRi) bereiken als beste respons na behandeling met Vyxeos®/CPX-351 als enkele agens.

Preklinische data uit geïmmortaliseerde cellijnen toont een verhoogde Ara-CTP

accumulatie en celtoxiciteit aan, wat door onderzoek met ex-vivo blasten van een cohort AML patiënten (n=5), die gedurende 4 uur bloot gesteld werden aan CPX-351, verder bevestigd kon worden.

Binnen deze fase 1b studie evalueren we Vyxeos®/CPX-351 in combinatie met clofarabine met het doel om de aanbevolen fase 2 dosis voor deze combinatie te bepalen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-508050-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doel:

- Het bepalen van de aanbevolen fase 2 dosis van Vyxeos®/CPX-351 in combinatie met clofarabine in kinderen en jonge volwassenen met recidief/refractair AML.

Secundaire doelen:

- Het bepalen van de veiligheid en verdraagzaamheid van deze combinatie
- Het bepalen van de (preliminaire) werkzaamheid van deze combinatie wat betreft het hematologische remissiepercentage in deze patiënten, bepaald en bevestigd door middel van flow cytometrie.
- Het beschrijven van de duurzaamheid van de respons, inclusief het aantal patiënten dat een stamceltransplantatie krijgt na re-inductie in dit onderzoeksprotocol.

Exploratieve doelen:

- Het beschrijven van de farmacokinetische parameter van CPX-351 in combinatie met clofarabine in het serum en intracellulair.
- Het beschrijven van de relatie tussen responspercentage (ORR) en accumulatie van intracellulair Ara-CTP.
- Het beschrijven van de correlatie tussen duurzaamheid van de respons en meetbare resterende ziekte (MRD) door middel van flow cytometrie.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een open-label, niet-gerandomiseerd, fase 1b dosis-finding studie met een Rolling-6 design, en een dosis-escalatie gedeelte, gevolgd door een expansie cohort om de veiligheid van de aanbevolen fase 2 dosis (RP2D) wat uitgebreider te kunnen bepalen.

Vyxeos®/CPX-351 is het IMP van deze studie en wordt voor deze studie beschikbaar gemaakt door Jazz Pharmaceuticals. Clofarabine zal vanuit de commerciële voorraad volgens de SmPC gebruikt worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling bestaat uit 2 kuren. Een combinatie van Vyxeos®/CPX-351, toegediend op dag 1, 3 en 5 en clofarabine, toegediend op dag 2 t/m 6 tijdens kuur 1 en behandeling met alleen Vyxeos®/CPX-351, toegediend op dag 1, 3 en 5 tijdens kuur 2. Het infusieschema voor kuur 1 is vervolgens: • Vyxeos®/CPX-351 ® wordt gedurende 90 minuten intraveneus per infuus toegediend op dag 1, 3 en 5; 3 uur na het eind van infusie van clofarabine (indien clofarabine op dezelfde dag wordt toegediend). • Clofarabine wordt gedurende 2 uur intraveneus per infuus toegediend, dagelijks op dag 2-6. Tijdens kuur 2, wordt Vyxeos®/CPX-351 als enkele agens toegediend, met dezelfde dosering en infusieschema als in kuur 1.

Inschatting van belasting en risico

De invasieve handelingen gerelateerd aan de studie zijn dezelfde als de verwachte handelingen binnen de standaardzorg. De patiënten moeten per protocol sommige extra tests ondergaan (bijvoorbeeld zwangerschapstest indien van toepassing, verzameling van farmacokinetische monsters via de centrale lijn). De met deze studie geassocieerde risico's zijn vooral de verwachte bijwerkingen van Vyxeos®/CPX-351 in combinatie met Clofarabine. De verwachte meest voorkomende bijwerkingen van beide medicijnen zijn gerelateerd aan een verlengde periode van myelosuppressie en vervolgens mogelijke (schimmel)infecties.

Binnen de ITCC020/I-BFM 2009-02 studie met Clofarabine met in totaal 34 geïnccludeerde patiënten is er in 3 gevallen pulmonaire aspergillose opgetreden; daarom hebben wij voor deze studie besloten om patiënten voor inclusie door middel van een CT thorax en een galactomannan antigeen test te screenen op mogelijke sluimerende infecties om zo het risico op infecties te mitigeren.

De toxiciteit binnen de COG Vyxeos®/CPX-351 studie is consistent met historisch intensive AML behandelingschema's, maar het aantal pediatrische patiënten dat met dit medicijn behandeld werden is nog beperkt. Daarnaast werd Vyxeos®/CPX-351 nog nooit in combinatie met clofarabine toegediend.

Om de overlappende hematologische toxiciteit te mitigeren, gebruiken we de voor volwassenen aanbevolen dosering voor Vyxeos®/CPX-351 (44 mg/m² daunorubine en 100 mg/m² cytarabine/dosis, lager dan de bij kinderstudies gebruikte dosering), met oplopende doseringen van Clofarabine, beginnend met DL1, een 50% lagere dosis van clofarabine vergeleken met de aanbevolen fase 2 dosis (RP2D) die binnen de ITCC020/I-BFM 2009-02 studie bepaald werd.

De prognose voor recidief/refractair AML is somber, de overlevingskans ligt rond de 30-40% en historische behandelingschema's voor deze patiënten zijn intensief.

Gezien de mogelijk verbeterde uitkomst met deze nieuwe combinatietherapie en de verwachte vergelijkbare toxiciteit ten opzichte van de andere beschikbare behandelingschema's, wordt er verwacht dat de mogelijke voordelen van deze studie de potentiële toxiciteit in deze patiënten kan compenseren.

Met betrekking tot de cardiotoxiciteit op lange termijn, kan het nieuwe behandelingschema aanvullende voordelen bieden vergeleken met andere beschikbare behandelingschema's omdat er momenteel geen liposomale daunorubicine (DNX) beschikbaar is.

De liposomale formulering van Vyxeos®/CPX-351 kan een geschikte vervanger zijn van DNX voor wat betreft cardiotoxiciteit op lange termijn, wat van primair belang is voor jonge voor behandelde patiënten.

Echter, er zijn nog geen follow-up data beschikbaar over de cardiotoxiciteit van DNX ten opzichte van de niet-liposomale formuleringen van anthracyclines op lange termijn. Binnen de COG fase I studie van Vyxeos®/CPX-351 werd er een graad 3 cardiotoxiciteit geregistreerd.

De toxiciteit zal nauw gemonitord worden en indien nodig, wordt de studie gestopt wegens significante veiligheidsoverwegingen in overeenstemming met de regels voor vroegtijdig stoppen. De deelnemende centra worden gevraagd om alle veiligheidsdata te verzamelen.

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

6 - Een fase Ib onderzoek met Vyxeos® (liposomaal daunorubicine en cytarabine) in c ... 1-05-2025

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd ≥ 1 jaar en ≤ 21 jaar
- Elke ≥ 2 e recidief van AML
- Refractair AML (gedefineerd als $\geq 20\%$ blasten in het beenmerg na standard (re-) inductie therapie)
- Vroege 1ste recidief (gedefineerd als recidief binnen een jaar na initieel diagnose) van AML
- Elke recidief van AML na eerdere allogene HSCT
- Elke recidief van AML met hoog risico cytogenetische kenmerken (per definitie in Appendix V)

- Volledige initieele work-up binnen 7 dagen voor begin deelname aan de studie, inclusief beenmerg aspiratie, lumbaal punctie (zonder intrathecale therapie)
- Lansky play score ≥ 60 voor patiënten < 16 jaar oud; of Karnofsky performance status ≥ 60 voor patiënten ≥ 16 jaar oud (zie Appendix I voor de Performance scales).
- Levensverwachting > 6 weken
- Nierfunctie: berekende GFR $\geq 70 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.
- Leverfunctie: totaal serum bilirubine $\leq 3 \text{ mg/dl}$ of $50 \text{ } \mu\text{mol/L}$ en aspartaat transaminase (AST) en alanine transaminase (ALT) $\leq 200 \text{ U/L}$
- Adequate hartfunctie (gedefinieerd als verkorten fractie $\geq 28\%$ of ejectiefractie $\geq 50\%$)

- Voor vrouwelijk patiënten die de vruchtbare leeftijd bereikt hebben, moet er een negatieve zwangerschapstest zijn voor het begin van de deelname aan deze studie.
- Alle patiënten (vrouwelijk en mannelijk) van vruchtbare leeftijd moeten een zeer effectieve methode van contraceptie gebruiken tijdens de studie en ten minste tot 6 maanden na afloop van de deelname aan deze studie.
- Vrouwelijk patiënten mogen tijdens de studie en tot 3 maanden na het stoppen van de studiemedicatie geen borstvoeding geven.
- Afwezigheid van psychosociale, familiäre, sociologische of geografische omstandigheden die potentieel met het studie protocol of met het follow-up schema kunnen interfereren; deze omstandigheden moeten voor registratie voor deze studie met de patiënt besproken worden.
- Voor registratie moet schriftelijk toestemming gegeven worden volgens de ICH/GCP en nationale/locale regulaties.

Comedicatie:

- Concomitante administratie van andere experimentele geneesmiddelen (IMP), of gelijktijdige behandeling met andere anti-kanker therapie die niet in het protocol gespecificeerd wordt is niet toegestaan.
- GCSF mag niet voor priming gebruikt worden en geen routine GCSF support is toegestaan tijdens de eerste kuur, met uitzondering van levensbedreigende infecties.

Additionele criteria:

- Er moeten ten minste 6 patiënten met een M3 beenmergstatus of WBC count $>10 \times 10^9/L$ met blasten geïnccludeerd worden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Vaststelling van een momenteel ongecontroleerd bacteriële, virale of parasitaire infectie
- Vaststelling van een schimmelinfectie, gedefinieerd als:
 - longinfiltraties die een schimmelinfectie suggereren op het moment van HR-CT (binnen 3 weken voor begin van studiedeelname)
 - een positief Aspergillus serum test (galactomannan), volgens de standaards van het locale laboratorium (binnen 3 weken voor begin van studiedeelname)
- Vaststelling van geïsoleerde extramedullair recidief, inclusief geïsoleerd CNS-recidief
- Vaststelling van CNS3 of symptomatische CNS leukemie
- Down Syndroom
- Vaststelling van recidief/refractaire acute promyelocytische leukemie (APL)
- Gebruik van andere anti-kanker therapie binnen 2 weken voor begin van studiedeelname. De patiënt moet hersteld zijn van alle acute toxiciteit van eerdere behandelingen (belangrijk: er wordt geen rekening gehouden met hematologische toxiciteit omdat de patiënt duidelijke leukemie heeft).
- Medische geschiedenis van een eerdere veno-occlusive disease (VOD).
- Bekende overgevoeligheid tegen cytarabine, clofarabine or liposomale daunorubicine
- Bekende afwijking in het kopermetabolisme, zoals de ziekte van Wilson

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-01-2022
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Evoltra
Generieke naam:	Clofarabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vyxeos liposomaal
Generieke naam:	Daunorubicin and cytarabine (liposomaal)
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2022
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	CTIS2023-508050-26-00
EudraCT	EUCTR2020-000142-34-NL
CCMO	NL72866.041.20
Ander register	NL8134