

Onderzoek naar de werkzaamheid van lenalidomide, wanneer het wordt toegevoegd aan standaard inductie chemotherapie en wordt toegepast bij patiënten die in remissie zijn, tussen 18 en 65 jaar, met onbehandelde acute myeloïde leukemie (AML) of hoog risico myelodysplasie (MDS)

Gepubliceerd: 13-11-2013 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

zie hierboven

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55471

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 132 AML/ SAKK 30/13

Aandoening

- Leukemieën
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute Myeloïde Leukemie, Myelodysplasie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: KWF;HOVON,Celgene Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML, Lenalidomide, Leukemie, MDS

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt Deel A-run-in: Lenalidomide van het dosisniveau bepaling

- DLT en duur van myelosuppressie van inductietherapie met of zonder lenalidomide voor elk van de afzonderlijke voorgedefinieerde dosisniveaus

Primaire eindpunt Deel A: Inductie - Werkzaamheid

- EFS na inductie behandeling met of zonder lenalidomide (dat wil zeggen, de tijd van registratie tot inductie falen, dood door alle oorzaken of terugval hetgeen het eerste plaatsvindt)

Primaire eindpunt Deel B: Onderhoud - Werkzaamheid

- Cumulatieve incidentie van recidief (CIR) na tweede randomisatie (onderhoudsbehandeling met lenalidomide of alleen observatie)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten Deel A Run-in: Lenalidomide van het dosisniveau bepaling

- Response (CR en CRI) na inductietherapie cycli I en II

Secundaire eindpunten Deel A: Inductie-Werkzaamheid

- EFS in de afzonderlijke prognostische subgroepen (AML goede-risico versus AML intermediair risico versus AML slechte risico versus AML-zeer slecht-risico) en cytogenetisch en moleculair gedefinieerde subgroepen van AML
- Response (CR en CRI) na inductietherapie cycli I en II
- Ziektevrije overleving (DFS, gemeten vanaf het moment van de CR / CRI tot dag van recidief of dood door alle oorzaken, hetgeen het eerste plaatsvindt)
- OS gemeten vanaf het moment van registratie
- Resultaat van de inductie behandelingen in relatie tot MRD metingen
- Evaluatie van moleculaire prognostische markers en gen expressie profielen en overexpressie van gedefinieerd genen (bijvoorbeeld EVI1, cereblon) voor de uitkomst met betrekking tot de inductie-en postindustrie behandelingen
- toxiciteit
- Evaluatie van de MRD na inductie en postindustrie behandelingen
- Tijdsduur tot hematopoietische herstel (ANC 0.5 en $1.0 \times 10^9 / L$; plaatjes 50 en $100 \times 10^9 / L$) na elke behandelingscyclus
- Aantal bloedplaatjes transfusies en laatste dag van bloedplaatjestransfusie na elke cyclus
- Gevolgen van het gebruik van lenalidomide op de effectiviteit van stamcelmobilisatie

Secundaire eindpunten Deel B: Onderhoud - effectiviteit

- OS en DFS gemeten vanaf 2e randomisatie, en ook in het afzonderlijke prognostische subgroepen (AML goede-risico versus AML intermediair risico

versus AML slechte risico versus AML zeer slecht-risico) en cytogenetisch en moleculair gedefinieerde subgroepen van AML

- toxiciteit
- Aantal transfusie van bloedplaatjes en de laatste dag van bloedplaatjestransfusie na elke cyclus
- Aantal RBC transfusies in relatie tot onderhoud of geen onderhoud behandeling
- Evaluatie van de MRD na 2e randomisatie
- Tijdsduur tot hematopoietische herstel (ANC 0.5 en $1.0 \times 10^9/L$; plaatjes 50 en $100 \times 10^9/L$) na elke behandelingscyclus

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute myeloïde leukemie is de meest voorkomende vorm van acute leukemie. Ondanks de geboekte vooruitgang in de behandeling van volwassenen met acute myeloïde leukemie (AML), zijn er nog steeds veel patiënten bij wie de huidige behandelingen te kort schieten. Er is derhalve nog steeds een grote behoefte aan nieuwe therapiemogelijkheden voor deze belangrijke groep van patiënten. De studie is een fase III studie en betreft volwassen patiënten in de leeftijdscategorie 18-65 jaar die zich voor het eerst presenteren met de ziekte AML. In de studie wordt de huidige remissie-inductie behandeling met intensieve combinatie-chemotherapie vergeleken met dezelfde behandeling waaraan lenalidomide wordt toegevoegd. Bovendien wordt in een tweede vergelijking de potentiële waarde van lenalidomide als afrondende onderhoudsbehandeling onderzocht bij patiënten die in remissie zijn nadat zij na de inductie-therapie een autologe stamceltransplantatie of consolidatie-chemotherapie hebben ontvangen. In beperkt voorafgaand onderzoek heeft de toepassing van lenalidomide bij patiënten met AML bemoedigende klinische respons resultaten met aanvaardbare bijwerkingen laten zien. Lenalidomide lijkt een actief anti-AML medicijn dat nog niet in de frontlinie bij volwassen patiënten van jongere en middelbare leeftijd is onderzocht. In deze studie zal de werkzaamheid van lenalidomide bij AML op verschillende manieren (qua effectiviteit en bijwerkingen) en ten aanzien van verschillende aspecten worden onderzocht, o.a. met gevoelige minimale restziekte metingen en via moleculaire diagnostiek met oog voor de individuele verschillen die tussen patiënten kunnen

bestaan.

Doel van het onderzoek

zie hierboven

Onderzoeksopzet

Fase III gerandomiseerde trial voor remissie-inductie alsmede voor het onderhoud beginnend met een dosis selectie run-in fase.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eerst zullen we in een gerandomiseerde run-in studie het dosisniveau van lenalidomide vaststellen in aanvulling op de standaard inductietherapie van idarubicine / cytarabine (cyclus I) en daunorubicine / cytarabine (cyclus II) (deel A-run-in). Na de dosis-selectie fase zal de studie als een gerandomiseerde studie voor inductietherapie verder gaan (deel A). Vervolgens zullen we ook het effect van lenalidomide onderhoudsbehandeling (10 mg / dag) onderzoeken door randomisatie toe te dienen in de eerste CR.

Inschatting van belasting en risico

In deel A van de studie krijgen alle patiënten de standaard behandeling. De patiënten die door loting de onderzoeksbehandeling krijgen, zullen naast de standaardbehandeling dus daarenboven het extra geneesmiddel lenalidomide ontvangen. In part B zullen patiënten zoals in de huidige standaard situatie gebeurt, niet verder behandeld worden na de afsluitende eigen stamceltransplantatie of de laatste chemotherapiekuur. Als zij loten voor de onderzoeksarm zullen zij worden behandeld met nog 6 afrondende kuren met lenalidomide. De toevoeging van deze laatste onderhoudsbehandeling behelst extra bloedcontroles en mogelijke kans op extra bijwerkingen ten opzichte van de huidige standaard.

Patiënten die in de lenalidomide armen zijn geloot kunnen last krijgen van bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

HOVON Centraal Bureau, VUMC, De Boelelaan 1117

Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

HOVON

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

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Deel A:

1. Leeftijd 18-65 jaar
2. Patiënten met
 - Een diagnose van AML en aanverwante voorloper neoplasmata volgens de WHO 2008 classificatie (exclusief acute promyelocytisch leukemie), waaronder secundaire AML (na een antecedent hematologische ziekte (bv. MDS) en therapiegerelateerde AML), of
 - Acute leukemie van onduidelijke afkomst volgens de WHO 2008 of
 - Een diagnose van refractaire anemie met een overmaat van blasten(MDS) en IPSS-Rscore > 4,5
3. WHO performance status 0, 1 of 2
4. Gesamplede beenmerg en/ bloedcellen voor gecentraliseerde moleculaire analyse en MRD evaluatie, tenzij een lege tap van het beenmergmerg zonder de mogelijkheid beenmerg cellen te verzamelen. In gevallen van een lege tap voor het beenmerg zullen enkel bloedcellen worden gesampled.
5. Voldoende nier-en leverfuncties, zoals aangegeven door de volgende laboratoriumwaarden:

- Serum creatinine $\leq 1,0$ mg/dl ($\leq 88,7$ micromol/l); indien serum creatinine $> 1,0$ mg/dl ($> 88,7$ micromol/l), dan moet de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) > 60 mL/min/1.73 m² zijn zoals berekend door de wijziging van het dieet in nierziekten vergelijking waar de voorspelde GFR (mL/min/1.73 m²) = $186 \times (\text{serum creatinine in mg/dL})^{-1,154} \times (\text{leeftijd in jaren})^{-0,203} \times (0.742 \text{ als de patiënt is vrouwelijke}) \times (1,212 \text{ als de patiënt negroïde is})$

OPMERKING: als serum creatinine wordt gemeten in umol/L, herbereken het in mg/dL volgens de vergelijking: 1 mg/dL = 88,7 umol/L en gebruik bovenstaande formule.

- Serum bilirubine $\leq 2,5$ maal de bovengrens van normaal (ULN)

- Aspartaattransaminase (AST) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$

- Alaninetransaminase (ALT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$

- Alkalische fosfatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$

6. Schriftelijke geïnformeerde consent

7. Het vermogen en bereidheid om zich te houden aan de lenalidomide

Zwangerschap Preventie Programma, Deel B:

1. CR of CRi

2. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$

3. Trombocyten aantal $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$

4. Serum creatinine ≥ 30 mL/min of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) > 60 mL/min/1.73 m²

5. Totaal bilirubine $\leq 2,5 \times \text{ULN}$

6. AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$

7. ALT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deel A:

1. Eerdere behandeling met lenalidomide

2. Acute promyelocyten leukemie

3. Eerdere behandeling voor AML of hoog risico MDS (IPSS - R $> 4,5$), met uitzondering van hydroxyureum

4. Gelijktijdige geschiedenis van actieve maligniteit twee jaar voorafgaand aan de diagnose met uitzondering van:

- Basale en plaveiselcelcarcinoom van de huid

- In situ carcinoom van de cervix

5. Gelijktijdig ernstig en / of ongecontroleerde medische aandoening (bijvoorbeeld ongecontroleerde diabetes, infectie, hoge bloeddruk, pulmonaire ziekte et cetera)

6. Cardiale disfunctie gedefinieerd door:

- Myocard infarct in de laatste 6 maanden voor aanvang van de studie, of

- Verminderde linkerventrikelfunctie met een ejectiefractie $< 50\%$ zoals gemeten door MUGA scan of echocardiogram of

- Instabiele angina pectoris, of

- Onstabiele hartritmestoornissen

Hypersensitiviteit voor het actieve bestanddeel of enig ander bestanddeel van de medicatie

7. Zwangere of vrouwen die borstvoeding geven

8. Niet bereid of niet in staat om effectieve manier van anticonceptie te gebruiken

9. Elke psychologische, familiale, sociologische en geografische toestand welke het naleven van het onderzoeksprotocol en de follow - up schema potentieel belemmerd, Deel B:

1. Ernstige cardiale disfunctie (NYHA -classificatie II - IV, zie bijlage G)

2. Ernstige pulmonale disfunctie (CTCAE graad III - IV, zie bijlage F)

3. Ernstige neurologische of psychiatrische aandoening

4. Ernstige actieve infecties

5. Vorige ernstige toxiciteit met betrekking tot het gebruik van lenalidomide

6. CMV reactivering, die niet reageert op de eerste lijn valganciclovir

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-04-2014
Aantal proefpersonen:	395
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Revlimid
Generieke naam:	lenalidomie
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2021
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	EUCTR2013-002843-26-NL
CCMO	NL45528.078.13