

Een gerandomiseerde, open label fase 3-studie in meerdere centra, voor het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van fedratinib in vergelijking met de beste beschikbare behandeling, bij personen lijdend aan volgens DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System)-geclassificeerde matig-risico of hoog-risico PMF (primaire myelofibrose), post-PV MF (post-polycythaemia vera myelofibrose) of post-ET MF (post-essentiële trombocytemie myelofibrose), die eerder zijn behandeld met ruxoliti

Gepubliceerd: 24-04-2019 Laatst bijgewerkt: 09-04-2024

De primaire doelstelling van de studie is het beoordelen van het percentage proefpersonen met een afname van het miltvolume met ten minste 35% in de fedratinib- en BAT-groepen. De secundaire doelstellingen zijn: • Het beoordelen van het percentage...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Rode-bloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55615

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

FREEDOM-2 trial (0451/0397)

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

myelofibrosis; bloedziekte waarbij in het beenmerg een snelle groei in de aantallen van bloedcellen plaatsvindt

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Impact Biomedicines, Inc., a Wholly Owned Subsidiary of Celgene Corporation

Overige ondersteuning: The study sponsor as listed in question B6/B7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandeling voor myelofibrose, Fase 3 open label, Fedratinib, Vergelijking met de best beschikbare behandeling

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Naam eindpunt: Responspercentage miltvolume

Beschrijving: Percentage proefpersonen dat aan het einde van cyclus 6 een verkleining van het miltvolume van $\geq 35\%$ heeft

Tijdvenster van beoordelingen: Vanaf de screening tot het einde van cyclus 6

Beoordeling van miltgrootte:

Het miltvolume zal in het studiecentrum worden beoordeeld (MRI, of CT-scan als MRI gecontra-indiceerd is) tijdens de screening, aan het einde van cyclus 3, 6, 12, 18, 24 en bij het bezoek aan het einde van de behandeling. MRI/CT-scans zullen centraal worden beoordeeld. De centrale beoordeling zal geblindeerd zijn voor groepstoewijzing en behandeling.

De miltgrootte zal ook worden beoordeeld door middel van palpatie tijdens de screening en op dag 1 van iedere behandelingscyclus, bij het bezoek aan het einde van de behandeling en bij het follow-upbezoek 30 dagen na de laatste dosis van de studiebehandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Zie protocol onder rubriek 2. Doelstellingen en eindpunten van de studie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Fedratinib is een orale kinaseremmer met activiteit tegen wild-type en mutationeel geactiveerde JAK2 (Janus-kinase 2) en FLT3 (FMS-like [fibromyalgiesyndroom-achtig] tyrosine kinase 3).

Fedratinib is een JAK2-selectieve remmer met een grotere sterkte voor JAK2 dan voor familieleden JAK1, JAK3 en TYK2 (tyrosinekinase 2). In celmodellen met expressie van actieve JAK2 of FLT3 leidde fedratinib tot verminderde fosforylering van STAT3/5-eiwitten (signal transducer and activator of transcription), geremde celproliferatie en inductie van apoptotische celdood. In muismodellen van JAK2V617F-gedreven myeloproliferatieve ziekte leidde fedratinib tot blokkering van fosforylering van STAT3/5, tot grotere overleving en tot verbetering van ziekte-gerelateerde symptomen, waaronder afname van witte bloedcellen, hematocriet, splenomegalie en fibrose.

Er zijn achttien klinische studies uitgevoerd met fedratinib. Fedratinib is uitgebreid onderzocht voor de behandeling van MPN-gerelateerde (myeloproliferatief neoplasma) myelofibrose.

Op 15 november 2013 heeft de FDA (Food and Drug Administration) alle toen lopende klinische studies in het klinische programma voor fedratinib klinisch onderbroken. Het besluit tot onderbreking werd genomen op basis van verstrekte preliminaire gegevens over fatale en ernstige gevallen van WE (Wernicke-encefalopathie) en hartfalen die optraden bij met fedratinib behandelde patiënten. Drie dagen later werd het klinische programma voor fedratinib door de vorige sponsor beëindigd en werd bij alle proefpersonen de behandeling met fedratinib permanent gestaakt.

De FDA heeft de klinische onderbreking op 18 augustus 2017 opgeheven. De FDA eiste implementering van risicobeperking voor WE in verdere klinische studies.

Deze studie omvat routinematige thiamine-monitoring en -aanvulling om het risico van WE in deze studie te beperken. Bovendien zal een dosering van 400 mg fedratinib per dag met proactieve behandeling van misselijkheid, braken en diarree extra helpen om thiamine-deficiëntie bij de patiënten in de studie te voorkomen.

Op 16 augustus 2019 werd Fedratinib (Inrebic®) goedgekeurd door de FDA in de Verenigde Staten (VS) voor de behandeling van MF. Buiten de VS wordt het gebruik van Fedratinib in deze studie nog steeds een experimenteel beschouwd.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van de studie is het beoordelen van het percentage proefpersonen met een afname van het miltvolume met ten minste 35% in de fedratinib- en BAT-groepen.

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het beoordelen van het percentage proefpersonen met een afname van MF-gerelateerde (myelofibrose) symptomen van ten minste 50%, zoals gemeten met MFSAF (myelofibrosis symptom assessment form)
- Het beoordelen van het percentage proefpersonen met SVR (spleen volume reduction; afname van miltvolume) met ten minste 25%
- Het beoordelen van de veiligheid van fedratinib
- Het beoordelen van de afname van de miltgrootte met palpatie
- Het beoordelen van de duurzaamheid van de miltrespons met MRI of CT-scan, en met palpatie
- Het beoordelen van de duurzaamheid van de symptoomrespons
- Het beoordelen van milt en ziekteprogressievrije overleving
- Het beoordelen van de effectiviteit van de risicobeperkingsstrategie voor gastro-intestinale voorvallen en Encefalopathie, inclusief (Wernicke-encefalopathie WE)
- Het beoordelen van de HRQoL (health-related quality of life), zoals gemeten met de EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life C30)
- Het beoordelen van PRO (patient-reported outcomes: door de patiënt

gerapporteerde uitkomsten), zoals gemeten met de EQ 5D 5L-vragenlijst

- Het beoordelen van de OS (overall survival: algehele overleving)

Onderzoeksopzet

De verwachte duur van de gehele studie bedraagt ongeveer 5 jaar, met inbegrip van ongeveer 24 maanden voor de volledige inschrijvingsperiode en tenminste 36 maanden voor behandeling en follow-up. De feitelijke duur van de studie zal afhangen van de mediane behandelingsduur voor proefpersonen.

Proefpersonen die voldoen aan de geschiktheidscriteria zullen 2:1 worden gerandomiseerd naar een van de volgende twee groepen:

- Groep 1 (fedratinib) zal maximaal 128 proefpersonen bevatten die fedratinib 400 mg krijgen
- OF
- Groep 2 (BAT) zal maximaal 64 proefpersonen bevatten die de beste beschikbare therapie krijgen

De dosering fedratinib in deze studie bedraagt 400 mg/dag. Als een proefpersoon een geneesmiddeltoxiciteit ondervindt, zoals omschreven in de tabel met het schema voor aanpassing van de fedratinib-dosis, dient de toediening te worden onderbroken en moet de dosis misschien worden aangepast.

Als een proefpersoon na 2 doseringsverlagingen sinds de startdosering de behandeling met fedratinib niet verdraagt, moet hij/zij uit de studiebehandeling worden teruggetrokken. Als de toxiciteit niet verdwijnt in de tijdsperiode die is omschreven in de tabel met het schema voor aanpassing van de fedratinib-dosis, moet de proefpersoon uit de studiebehandeling worden teruggetrokken. In bepaalde gevallen is re-escalatie van de dosis mogelijk, zoals gedefinieerd in de tabel met het schema voor aanpassing van de fedratinib-dosis. De dagelijkse dosis fedratinib mag niet hoger zijn dan 400 mg/dag.

Proefpersonen mogen doorgaan met de fedratinib-behandeling of BAT totdat er sprake is van onaanvaardbare toxiciteit, onvoldoende therapeutisch effect, ziekteprogressie, niet-naleving van de behandeling door de proefpersoon of intrekking van zijn/haar toestemming.

Het BAT-beleid (best available therapy) kan elke door de onderzoeker gekozen behandeling omvatten. Researchmiddelen, fedratinib (indien goedgekeurd tijdens het verloop van het onderzoek) en hemopoëtische stamceltransplantatie worden niet beschouwd als BAT.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fedratinib zal eenmaal daags door de proefpersoon zelf oraal worden toegediend, bij

voorkeur samen met voedsel tijdens een avondmaaltijd, iedere dag op hetzelfde tijdstip in opeenvolgende cycli van 4 weken (28 dagen). Fedratinib kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Het gebrek aan medische mogelijkheden voor patiënten met myelofibrose blijft groot, ondanks de beschikbaarheid van ruxolitinib. Allogene SCT (stamceltransplantatie) is momenteel de enige behandeling die langdurige remissie kan induceren bij patiënten met myelofibrose.

Zie de afzonderlijke documentatie: ALGEHELE INSCHATTING VAN RISICO'S EN VOORDELEN BIJ STUDIEDEELNAME, het ICF (hoofdstuk 6) alsook de Investigator's Brochure.

De patiënten zullen door de studiearts nauwlettend worden gecontroleerd op eventuele problemen en bijwerkingen. De sponsor van de studie heeft richtlijnen ontwikkeld om het beleid en de behandeling bij eventueel optredende gastro-intestinale stoornissen of thiamine-deficiënties tijdens de studieperiode zo efficiënt mogelijk te maken.

Contactpersonen

Publiek

Impact Biomedicines, Inc., a Wholly Owned Subsidiary of Celgene Corporation

86 Morris Avenue -
Summit N.J. 07901
US

Wetenschappelijk

Impact Biomedicines, Inc., a Wholly Owned Subsidiary of Celgene Corporation

86 Morris Avenue -
Summit N.J. 07901
US

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)

1. De proefpersoon is ten minste 18 jaar oud ten tijde van ondertekening van het ICF (informed consent form) 2. De proefpersoon heeft een ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance score) van 0, 1 of 2. De proefpersoon heeft een diagnose van PMF (primaire myelofibrose) volgens de WHO-criteria (World Health Organization) uit 2016, of een diagnose van post-ET of post-PV myelofibrose volgens de criteria uit 2007 van de IWG-MRT (International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment), met bevestiging door het meest recente plaatselijke pathologische verslag 4. De proefpersoon heeft volgens DIPSS een matig-risico score van 2 of een hoog-risico score 5. De proefpersoon heeft tijdens de screeningsperiode een meetbare splenomegalie, gespecificeerd als een miltvolume van $\geq 450 \text{ cm}^3$ bij MRI of CT-scan en als een milt die $\geq 5 \text{ cm}$ onder de linker costale rand komt bij palpatie 6. De proefpersoon heeft een meetbare totale symptoomscore (≥ 1) zoals gemeten met behulp van het MFSAF (myelofibrosis symptom assessment form) 7. De proefpersoon is eerder behandeld met ruxolitinib, en moet voldoen aan ten minste een van de volgende criteria (a en/of b) a. Behandeling met ruxolitinib gedurende ≥ 3 maanden met ontoereikende werkzaamheidsrespons (refractair) gedefinieerd als $< 10\%$ verkleining van het miltvolume bij MRI of een afname van $< 30\%$ in de miltgrootte ten opzichte van baseline bij palpatie, of opnieuw vergroting (terugval) tot deze parameters na een aanvankelijke respons b. Behandeling met ruxolitinib gedurende ≥ 28 dagen met een of meer van de volgende complicaties (intolerantie): * Ontwikkeling van de noodzaak tot een transfusie met rode bloedcellen (ten minste 2 eenheden/maand gedurende 2 maanden) of * AE's (adverse event: bijwerking) $\geq$ graad 3 van trombocytopenie, anemie, hematoom en/of hemorragie tijdens de behandeling met ruxolitinib 8. Bij de proefpersoon moeten behandelingsgerelateerde toxiciteiten van een eerdere therapie zijn verminderd tot graad 1 of tot de pre-therapie-baseline vóór het begin van de laatste therapie voorafgaand aan randomisatie 9. De proefpersoon moet het ICF begrijpen en vrijwillig ondertekenen voordat een studie-gerelateerde bepaling/procedure wordt uitgevoerd 10. De proefpersoon is bereid en in staat om zich te houden aan het bezoekschema van de studie en andere vereisten van het protocol 11. Een

vrouw die een kind kan krijgen (FCBP: female of childbearing potential), moet:

- 2 negatieve zwangerschapstests hebben zoals tijdens de screening door de onderzoeker is geverifieerd, vóór de aanvang van de studiebehandeling. Zij moet instemmen met herhaaldelijke zwangerschapstests in de loop van de studie en na afloop van de studiebehandeling. Dit geldt ook als de proefpersoon volledige onthouding* van heteroseksueel contact betracht.
- Zich daadwerkelijk onthouden* van heteroseksueel contact (wat maandelijks moet worden beoordeeld en in de brondocumenten genoteerd) of ermee instemmen en in staat zijn zonder onderbreking zeer effectieve anticonceptie te gebruiken**, gedurende 14 dagen vóór het begin van de studiebehandeling, tijdens de studiebehandeling (met inbegrip van dosisonderbrekingen) en gedurende 30 dagen na beëindiging van de studiebehandeling.

NB: Een vrouw die een kind kan krijgen (FCBP) is een vrouw die: 1) op enig moment de menarche heeft bereikt, 2) geen hysterectomie of bilaterale oöforectomie heeft ondergaan en 3) niet op natuurlijke wijze postmenopauzaal is (amenorroe na kankerbehandeling sluit het vermogen om een kind te krijgen niet uit) gedurende ten minste 24 opeenvolgende maanden (d.w.z. geen menstruatie gedurende 24 opeenvolgende maanden).

12. Een mannelijke proefpersoon moet:

Zich daadwerkelijk onthouden van heteroseksueel contact* (wat maandelijks moet worden beoordeeld) of ermee instemmen tijdens seksueel contact met een zwangere vrouw of een vrouw die zwanger kan worden een condoom te gebruiken gedurende de deelname aan de studie, tijdens dosisonderbrekingen en tot ten minste 30 dagen na stopzetting van het studie-product, of langer indien vereist voor iedere chemische verbinding en/of volgens lokale regelgeving, zelfs als hij een succesvolle vasectomie heeft ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een of meer van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden:
 - Trombocyten $< 50 \times 10^9/l$
 - ANC (absolute neutrophil count: absolute aantal neutrofielen) $< 1,0 \times 10^9/l$
 - WBC (white blood count: aantal witte bloedcellen) $> 100 \times 10^9/l$
 - Myeloblasten $\geq 5\%$ in perifeer bloed
 - Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (volgens de MDRD-formule [Modification of Diet in Renal Disease])
 - Serumamylase of -lipase $> 1,5 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal)
 - ASAT (aspartaataminotransferase) of ALAT (alanineaminotransferase) $> 3 \times \text{ULN}$
 - Totale bilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$, proefpersonen met totale bilirubine tussen 1,5 en $3,0 \times \text{ULN}$ komen in aanmerking als de fractie van directe bilirubine $< 25\%$ van de totale bilirubine is
- De proefpersoon is een zwangere vrouw of een vrouw die borstvoeding geeft
- Bij de proefpersoon is eerder een splenectomie uitgevoerd
- De proefpersoon heeft eerder een hemopoëtische celtransplantatie ondergaan, of deze transplantatie is gepland
- De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis met encefalopathie incl. Wernicke(WE)
- De proefpersoon

heeft klachten of symptomen van encefalopathie incl. WE (bijv. ernstige ataxie, oculaire paralyse of cerebellaire symptomen) 7. De proefpersoon heeft thiamine-deficiëntie, gedefinieerd als thiamine-concentraties in volbloed beneden het normale bereik volgens het centraal laboratorium, en geen aangetoonde correctie ervan vóór randomisatie 8. De proefpersoon wordt gelijktijdig behandeld met, of gebruikt farmaceutische middelen, kruidenmiddelen of voedsel waarvoor het volgende geldt: sterke of matige induceerders van cytochroom P450 3A4 (CYP3A4), of dubbele CYP2C19 en CYP3A4 remmers 9. De proefpersoon wordt behandeld met chemo, een immunomodulerend geneesmiddel (bijv. thalidomide, interferon-alfa), anagrelide, immunosuppressie, systemische corticosteroïden > 10 mg/dag prednison of equivalent. Proefpersonen die eerder zijn behandeld met hydroxy-ureum (bijv. Hydrea) mogen aan de studie deelnemen indien het middel niet binnen 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie is toegediend 10. De proefpersoon heeft binnen 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie ruxolitinib gekregen 11. De proefpersoon is eerder behandeld met JAK-remmer(s) (Janus-kinase) anders dan behandeling met ruxolitinib 12. De proefpersoon wordt behandeld met aspirine > 150 mg per dag 13. De proefpersoon heeft binnen 28 dagen voorafgaand aan de randomisatie een zware operatie ondergaan 14. De proefpersoon heeft een diagnose van chronische leverziekte (bijv. chronische alcoholische leverziekte, auto-immuunhepatitis, scleroserende cholangitis, primaire biliaire cirrose, hemochromatose, niet-alcoholische steatohepatitis) 15. De proefpersoon heeft eerder een maligniteit anders dan de onderzochte ziekte gehad, tenzij gedurende ten minste 3 jaar vóór de randomisatie geen behandeling voor de maligniteit nodig is geweest. Een proefpersoon met de volgende voorgeschiedenis/gelijktijdige aandoeningen mag echter worden ingeschreven, mits de behandeling succesvol is/was: niet-invasieve huidkanker, in-situ baarmoederhalskanker, in-situ borstkanker, incidentele histologische bevinding van prostaatkanker (T1a of T1b met klinische stadiëring volgens het TNM-systeem (tumor, nodus, metastase), of de proefpersoon is vrij van ziekte en wordt alleen hormonaal behandeld 16. De proefpersoon congestief hartfalen dat niet onder controle is (New York Heart Association-klasse III of IV) 17. De proefpersoon is bekend met HIV-infectie (humaan immunodeficiëntievirus), actieve infectieuze hepB (hepatitis B) en/of infectieuze hepC (hepatitis C) 18. De proefpersoon heeft een ernstige actieve infectie 19. De proefpersoon heeft een significante maag-aandoening of andere aandoening die de opname van orale medicatie zou remmen 20. De proefpersoon is niet in staat een capsule door te slikken 21. De proefpersoon heeft een significante medische aandoening, afwijkende laboratoriumwaarde of psychiatrische aandoening waardoor de proefpersoon niet aan de studie kan deelnemen 22. De proefpersoon heeft een aandoening, met inbegrip van de aanwezigheid van afwijkende laboratoriumwaarden, waardoor de proefpersoon een onaanvaardbaar risico zal lopen bij deelname aan de studie 23. De proefpersoon heeft een aandoening die de interpretatie van de studiegegevens kan verstoren 24. De proefpersoon heeft binnen 30 dagen vóór de randomisatie deelgenomen aan een klinische studie naar een researchproduct (geneesmiddel, biological, hulpmiddel) 25. De proefpersoon

heeft een levensverwachting van minder dan 6 maanden

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-03-2020
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fedratinib
Generieke naam:	Fedratinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2019

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2018-003411-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03952039
CCMO	NL69104.091.19