

Europese Intergroup Onderzoek naar panobinostat onderhoudstherapie na HSCT voor hoog-risico AML en MDS - Een gerandomiseerde multicenter fase III studie om de effectiviteit van panobinostat onderhoudstherapie te vergelijken met standaard zorg na allogene stamcel transplantatie in patiënten met hoog-risico AML of MDS (ETAL-4 / HOVON-145)

Gepubliceerd: 09-07-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling- De doeltreffendheid bepalen van de onderhoudstherapie met panobinostat versus standaardzorg die wordt toegediend aan patiënten met MDS of AML met hoog risico in volledige hematologische remissie na een allogene hematologische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55887

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 145 AML / ETAL-4

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute myeloïde leukemie, myelodysplasie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Goethe Universität, Frankfurt, Main, Germany

Overige ondersteuning: Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML, HSCT, MDS, onderhoudstherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Overleving

Secundaire uitkomstmaten

- Gebeurtenisvrije overleving (GVO)
- Ziektevrije overleving (ZVO)
- Cumulatieve incidentie of hematologische recidive
- Cumulatieve incidentie, tijd en oorzaak van niet-recidive mortaliteit
- Cumulatieve incidentie of nieuwe opstoot of verergering van acute GvHD klasse

III-IV

- Cumulatieve incidentie en maximale klasse van ernst van chronische GvHD

waarvoor systemische behandeling

binnen een jaar na HSCT nodig is

- Percentage patiënten die vrij zijn van systemische behandeling met

immunosuppressiva op één en twee jaar na HSCT

- Percentage patiënten die de één jaar durende studiebehandeling voltooien en duur van toediening van panobinostat

bij patiënten die de studiebehandeling vroegtijdig stopzetten

- Percentage patiënten met MRD-conversie vanaf uitgangswaarde tot 6 maanden na HSCT

- Door de patiënt gemelde HRQoL tijdens onderhoudstherapie met panobinostat

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Samen verschaffen de PANOBEST- en HOVON-116 studies de beweegreden voor een Europese toekomstgerichte proef van panobinostat als interventie na de transplantatie, met als doel de welomschreven rol van de onderhoudsbehandeling met DACi voor myeloïde maligniteiten met hoog risico te bepalen (tabel 7). Samen met beschikbare gegevens, afkomstig van klinische proeven van HMA na de transplantatie, ondersteunen ze een profylactische versus een preventieve strategie, voornamelijk gezien de beperkte beschikbaarheid van zeer gevoelige en klinisch gevalideerde MRD-merkers en de lagere klinische last in de MRD-negatieve setting. Na HSCT moet de behandeling met panobinostat tijdig worden opgestart, zodat de potentieel gunstige therapie toegankelijk wordt gemaakt voor patiënten met agressieve ziekten. De dosis panobinostat moet evenwel zorgvuldig worden gekozen, rekening houdend met de kwetsbaarheid van de hematopoiëtische en immuunrestitutie in de periode vlak na de transplantatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- De doeltreffendheid bepalen van de onderhoudstherapie met panobinostat versus standaardzorg die wordt toegediend aan patiënten met MDS of AML met hoog risico in volledige hematologische remissie na een allogene hematologische stamceltransplantatie (HSCT)

Secundaire doelstellingen

- De veiligheid en verdraagbaarheid van de onderhoudstherapie met panobinostat na HSCT evalueren, vergeleken met de standaardzorg
- De HRQoL evalueren van patiënten die de onderhoudstherapie met panobinostat krijgen na HSCT
- Het behandelingseffect bestuderen in subgroepen van patiënten, gedefinieerd volgens behandelingsbenadering (d.w.z. HOVON-benadering vs. RIC vs. MAC-conditionering), donortype (HLA-compatibel versus haplo-identiek) en moleculair afzonderlijke supgroepen van AML/MDS

Onderzoeksopzet

Multicenter, gerandomiseerde fase III-trial

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen panobinostat in een startdosis van 20 mg eenmaal daags, drie dagen per week, om de andere week. De studiebehandeling wordt opgestart binnen 7 dagen na randomisatie en verder gezet gedurende maximaal een jaar na HSCT als er geen sprake is van recidive of onaanvaardbare toxiciteit.

Inschatting van belasting en risico

AlloHSCT mag dan standaardzorg zijn bij AML of MDS met hoog risico, toch is de incidentie van recidive na alloHSCT hoog. Wij hebben onlangs aangetoond dat behandeling met panobinostat na de transplantatie recidive kan voorkomen. Het risico dat gepaard gaat met de behandeling met panobinostat is het optreden van opportunistische infecties, geassocieerd met neutropenie en lymfopenie.

Contactpersonen

Publiek

Goethe Universität, Frankfurt, Main, Germany

Theodor-Stern-Kai 7
Frankfurt 60590
DE

Wetenschappelijk

Goethe Universität, Frankfurt, Main, Germany

Theodor-Stern-Kai 7

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)

- Volwassen patiënten (18-70 jaar)
- AML (behalve acute promyelocytenleukemie met PML-RARA en AML met BCR-ABL1) volgens de WHO 2016-indeling met eigenschappen met hoog risico die worden gedefinieerd als één of meer van de volgende criteria:
 - refractair voor of hervallen na minstens één cyclus van standaardchemotherapie
 - > 10% beenmergblasten op dag 14-21 van de eerste inductiecyclus
 - ongunstig risico volgens de genetische risicostratificatie van ELN 2017
- ongeacht het stadium
- secundair voor MDS of radio-/chemotherapie
- MRD-positief vóór HSCT op basis van flowcytometrie of PCR
- of
- MDS met overvloedige blasten (MDS-EB) volgens de WHO 2016-indeling (bijlage), of met hoog risico of zeer hoog risico volgens IPSS-R

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actief acuut GvHD klasse III-IV volgens gewijzigde Glucksberg-criteria
- Actief acuut GvHD klasse II of chronische GvHD matig/ernstig volgens NIH-criteria waarvoor systemische corticosteroïden > 0,5 mg/kg lichaamsgewicht

of methylprednisoloneequivalent of combinatiebehandeling met immunosuppressiva nodig zijn

- Ongecontroleerde of significante hartaandoening, inclusief recent myocardiinfarct, hartfalen (NYHA II-IV), onstabiele angina pectoris of klinisch significante bradycardie
- Lange-QT-syndroom
- QTcF ≥ 480 msec bij screening-ECG, uit te voeren binnen 14 dagen vóór inschrijving
- Het gelijktijdige gebruik van geneesmiddelen waaraan een relatief risico op verlenging van het QT-interval of het induceren van Torsade de Pointes verbonden is, als die behandeling niet kan worden stopgezet of als overschakelen naar een ander geneesmiddel vóór de eerste dosis van het studiegeneesmiddel niet mogelijk is.
- Overige gelijktijdige, ernstige en/of ongecontroleerde medische aandoeningen (bijv. ongecontroleerde diabetes mellitus, chronisch obstructieve of chronisch restrictieve longziekten, inclusief dyspneu in rust door om het even welke oorzaak) of voorgeschiedenis van ernstige orgaandysfunctie of ziekte aan het hart, de nieren of de lever en/of seropositieve HIV of HCV.
- Ernstige actieve infectie
- Reactivatie van CMV, die niet reageert op eerstelijns valganciclovir of ganciclovir
- Verminderde maagdarmfunctie of maagdarmaandoening die de absorptie van orale panobinostat significant kan wijzigen (bijv. colitis ulcerosa, ongecontroleerde misselijkheid, braken, diarree, malabsorptiesyndroom, obstructie of resectie van de maag en/of dunne darm).
- Zwangerschap

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 06-02-2019
Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Farydak
Generieke naam: panobinostat
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-07-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-12-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-02-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2021
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	EUCTR2017-0007640-1-NL
CCMO	NL63857.078.17