

Clofarabine in combinatie met een standaard remissie inductie behandeling (AraC en idarubicin) voor patiënten (18-60 jaar) met onbehandelde acute myeloïde leukemia of "high risk" myelodysplasie (MDS): een fase I-II studie van de EORTC-Leukemia Group en GIMEMA (AML-14A trial)

Gepubliceerd: 08-08-2007 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Dit is een fase I/II trial van de EORTC-Leukemie Groep tezamen met de Italiaanse GIMEMA acute leukemie werkgroep. In een fase I setting wordt gezocht naar de optimale dosering en toedieningswijze (eenuurs infuus of intraveneuze injectie) van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38148

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Clofarabine voor patiënten met onbehandelde AML/MDS

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute myeloïde leukemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: Genzyme Europe B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AML bij volwassenen, Clofarabine, Myelodysplasie, Phase I-II study

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I studie:

Veiligheid en tolerantie van clofarabine in combinatie met standaard remissieinductiebehandeling voor een acute myeloïde leukemie/MDS om de aanbevolen dosis voor toediening in de fase II trial te vinden.

Fase II studie:

Onderzoek van de effectiviteit (complete remissiepercentage) na de remissie inductiekuur

Secundaire uitkomstmaten

Fase I:

Onderzoek naar de effectiviteit (complete remissiepercentage) na een of twee remissieinductiekuren en de consolidatiekuur, en het hematologische herstel (leukocyten, trombocyten) na de remissieinductie en de consolidatiekuur.

Fase II:

Veiligheid/tolerantie en activiteit uitgedrukt in complete remissie percentage na de consolidatiekuur, hematologisch herstel na de induction en

consolidatiekuren, en feasibility van het oogsten van CD34 cellen na de consolidatiekuur. Ziektevrije overlevings- en overlevingskansen na het bereiken van een complete remissie en de overall overlevingskansen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute myeloïde leukemie (AML) en myelodysplasie (MDS) op volwassen leeftijd wordt in speciaal toegeruste ziekenhuizen behandeld met een combinatie van hooggedoseerde cytostatica (cytosine arabioside en een of meer antracyclines) met het doel een remissie van de ziekte te bereiken. Dit lukt in ongeveer 75% van de patienten, die jonger zijn dan 61 jaar. Een consolidatiekuur en een beenmergtransplantatie moeten er vervolgens voor zorgen dat de ziekte niet recidiveert. Slechts 50% van de patienten die een remissie bereikte, is mogelijk genezen van hun leukemie/MDS. Nieuwe middelen of behandelingsmodaliteiten zijn dus nodig om de vooruitzichten voor patienten met AML/MDS verder te verbeteren.

Clofarabine is een nieuwe cytostaticum dat elders (Houston, MRC) als "single drug" heeft bewezen opmerkelijk goede antileukemische eigenschappen te bezitten. Slechts weinig is bekend over de werking en toxiciteit van clofarabine in combinatie met de gebruikelijke antileukemische medicatie.

Doel van het onderzoek

Dit is een fase I/II trial van de EORTC-Leukemie Groep tezamen met de Italiaanse GIMEMA acute leukemie werkgroep.

In een fase I setting wordt gezocht naar de optimale dosering en toedieningswijze (eenuurs infuus of intraveneuze injectie) van clofarabine in combinatie met standaard cytosine arabioside en idarubicine.

De gevonden dosering/toedieningswijze, die voornamelijk gebaseerd zal zijn op het toxiciteitsprofiel, wordt vervolgens gebruikt in het fase II deel van het onderzoek.

Het fase II deel heeft als doel de anti-tumor activiteit te onderzoeken van de geselecteerde dosering en toedieningswijze.

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, multicenter klinische trial met een sequentieel fase I/II ontwerp.

Het fase I deel is een "dose-finding" studie met een klassieke fase I structuur van een 3+3 schema. Twee verschillende toedieningswijzen (eenuurs infusie- arm

A of intraveneuze injectie - Arm B) worden getest (in parallel) bij maximaal 5 verschillende clofarabine dosis niveau's.

De gerandomiseerde fase II trial test in parallel de 2 schema's (eenuurs infusie en intraveneuze injectie) op het niveau van de maximaal getolereerde dosis (MTD), zoals gevonden in de fase I trial. De "Fleming 1-stage design" zal worden toegepast voor elke arm.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Remissie inductiekuur met cytosine arabinoside, idarubicine en clofarabine: Arm A: Clofarabine een uurs infusie Idarubicine 10 mg/m²/d op dag 1, 3 en 5 Cytosine arabinoside 100 mg/m² op dag 1 - 10 Clofarabine (eenuurs infusie) test dosis op dag 2, 4, 6, 8, en 10 Arm B: Clofarabine intraveuze injectie Idarubicine 10 mg/m² op dag 1, 3, en 5 Cytosine arabinoside 100 mg/m² op dag 1 - 10 Clofarabine (i.v.injectie) test dosis op dag 2, 4, 6, 8, en 10 Testdosis clofarabine kan zijn: 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, of 30 mg/m² per dag In geval deze combinatie niet aan slaat, dan is de volgende behandeling vrij door de behandeld arts te bepalen; indien een partiele remissie wordt bereikt, dan wordt dezelfde kuur herhaald; in geval van een complete remissie (na een of twee kuren), dan volgt een standaard consolidatiekuur (zonder clofarabine) en vervolgens zo mogelijk een autologe of allogene stamceltransplantatie. (NB. De consolidatiekuur en de transplantatie maken geen deel uit van de officiële studie)

Inschatting van belasting en risico

Fase I onderzoek:

De belangrijkste werkingen van clofarabine zijn het induceren van leukemieceldood en van een diepe pancytopenie.

De belangrijkste bijwerkingen van clofarabine als "single agent" waren lever- en nierfunctiestoornissen en een scala van minder frequent voorkomende symptomen.

Deze werkingen en bijwerkingen zijn niet uniek en komen ook veelvuldig voor bij de standaard inductiebehandeling (met cytosine arabinoside en idarubicine) voor AML/MDS.

Per patient wordt door behandelend hematoloog en door middel van dagelijkse telefonische controle door het EORTC datacenter het ontstaan en beloop van de bijwerkingen gevolgd en indien mogelijk behandeld. Groepjes van 3 patienten worden telkens centraal geevalueerd voordat een volgend dosisniveau van clofarabine door de EORTC Datacenter en de studiecoördinator wordt vrijgegeven. Hierdoor hopen wij de risico's voor de individuele patient te minimaliseren.

Fase II onderzoek:

Elke acute leukemie behandeling gaat gepaard met een groot aantal complicaties.

De standaard combinatiebehandeling tezamen met de geselecteerde dosis/toedieningswijze van clofarabine wordt nauwkeurig (centraal door EORTC-datacenter en aan het ziekbed door behandelend hematoloog) geevalueerd om hoger dan verwachte toxiciteit te voorkomen.

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Av. E. Mounierlaan 83/11
1200 Brussels
BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Av. E. Mounierlaan 83/11
1200 Brussels
BE

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)

Leeftijd 20 - 60 jaar
WHO PS graag 0 - 2
onbehandelde acute myeloïde leukemie (behalve M3 en cytogenetische "good risk" subtypes met , 100x10E9/L leukocyten)
"high risk"MDS > 10% blasten
Informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gelijktijdige andere maligne ziekte
Centraal zenuwstelsel leukemie
Actieve infectie
Inadequate nier-, lever-, of hartfunctie
Psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die het volgen van het protocol ernstig kunnen belemmeren
Bewezen HIV positiviteit
Zwangerschap of borstvoeding gevende vrouwen

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-11-2008
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Evoltra
Generieke naam:	clofarabine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2006-004912-28-NL
CCMO	NL18539.058.07