

# Een fase II multicenter, open-label, gerandomiseerde studie naar de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen van twee verschillende schema's van orale LDE225 bij volwassen patiënten met recidiverende / refractaire of onbehandelde oudere patiënten met acute leukemie

Gepubliceerd: 05-06-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Gedurende de laatste jaren is er een aanzienlijke vooruitgang geboekt betreffende de biologische karakterisering van acute leukemie. De traditionele stelling dat myeloïde leukemische cellen op vergelijkbare wijze ontstaan als hun normale...

|                             |                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                            |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON40210

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Fase II, open-label, gerandomiseerde studie voor acute leukemie patiënten.

### Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

**Synoniemen aandoening**

bloedkanker, een teveel van een bepaald soort cellen in het bloed.

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma B.V.

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Fase II, gerandomiseerd, leukemie, open-label

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Om de snelheid van de complete remissie (CR) en complete remissie met onvolledige bloedbeeld herstel (CRI) te evalueren op twee verschillende doseringsschema's van LDE225 in acute leukemie.

**Secundaire uitkomstmaten**

- Het evalueren van de algehele responspercentage op twee verschillende doseringsschema's van LDE225 in acute leukemie.
- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van twee verschillende LDE225 schema's te evalueren in acute leukemie.
- De verder karakteriseren van de farmacokinetiek van twee verschillende LDE225 schema's in acute leukemie.

**Toelichting onderzoek****Achtergrond van het onderzoek**

In de laatste 20 jaar is er geen significante verandering in de standaard

behandeling van acute myeloïde leukemie (AML) geweest. Slechts ~ 45% van AML patiënten jonger dan 60 jaar zijn na 5 jaar nog in leven ten opzichte van <10% bij oudere patiënten. Volwassen acute lymfatische leukemie (ALL) patiënten hebben een veel slechtere prognose dan zijn jeugdige tegenhanger, met een langdurige overleving bij 35% bij patiënten van 18 tot 60 jaar, en minder dan 10% in oudere patiënten. Hierdoor is een recidiverende / refractaire resistente acute leukemie bij volwassenen nog steeds een gebied van onbeantwoorde medische behoefte

## **Doel van het onderzoek**

Gedurende de laatste jaren is er een aanzienlijke vooruitgang geboekt betreffende de biologische karakterisering van acute leukemie. De traditionele stelling dat myeloïde leukemische cellen op vergelijkbare wijze ontstaan als hun normale hematopoïetische tegenhangers, en dat de ziekte kunnen worden aangedreven door een kleine subset van stamcellen, is bepaald door middel van uitgebreide studies met zowel primaire menselijke weefsels en verschillende muis modellen. Studies hebben ook duidelijk aangetoond dat AML populaties zeer heterogeen zijn en dat de ziekte voort komt uit een subpopulatie van leukemische stamcellen (LSC). Soortgelijk bewijs is verschenen voor ALL cellen met LSC eigenschappen die een lage gevoeligheid hebben voor chemotherapie, wat kan bijdragen aan het falen van de behandeling en de terugkeer van de ziekte. Dit is mede de rationale is voor een gerichte behandeling van de mogelijke mechanismen die betrokken bij LSC onderhoud en zelf-vernieuwing. Het is onlangs aangetoond dat Hedgehog (Hh) signalering een rol speelt in de zelf-vernieuwing van ALL cellen. Dit is aangetoond in de behandeling van ALL cellijnen met Smo remmers, en het aantonen van verminderde in vitro kolonie-vorming en seriële transplantatie bij muizen. Ook is Hh signalering is gerapporteerd dat actief in humane AML cellen. Het betreft hierbij vooral primaire CD34 + leukemische cellen en de afwijkende up-regulatie van de route die betrokken is bij de ontwikkeling, zelf-vernieuwing, en de overleving van LSC.

Preklinische activiteit is aangetoond in een fase I dosis-escalatie studie van een orale Hh-remmer als monotherapie bij 6 van de 18 patiënten met AML. Deze gegevens suggereren dat Hh remming het potentieel heeft om een reactie te induceren bij zwaar voorbehandelde AML patiënten met een slechte prognose. Alle bovengenoemde bevindingen, geven aanleiding tot het testen van de werkzaamheid van LDE225, een krachtige remmer van de Hh route, bij recidiverende / refractaire acute leukemie.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een multi-center, open-label, gerandomiseerde, fase II studie. De studie zal de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van twee LDE225 doseringsschema's bij patiënten met recidiverende / refractaire acute leukemie of oudere patiënten met onbehandelde acute leukemie evalueren.

Ongeveer 80 patiënten, bestaande uit volwassenen met recidiverende / refractaire AML of ALL en oudere patiënten met onbehandelde AML of ALL (indien geacht dat deze patiënten geschikt voor standaard chemotherapie) komen in aanmerking voor deze studie.

Na ondertekening van de patiënteninformatie en het uitvoeren van screening evaluaties, zullen patiënten worden gerandomiseerd om ofwel een 400 mg tweemaal daags of 800 mg eenmaal daags doseringsschema te ontvangen in een 1:1 wijze in twee fasen (1 en 2). De patiënten die gerandomiseerd zijn voor de 400 mg tweemaal daags schema arm zullen 400 mg tweemaal daags ontvangen voor de eerste 2 weken en vervolgen met 800 mg eenmaal daags.

Plan A: LDE225 400mg tweemaal daags gedurende 2 weken, daarna 800 mg eenmaal daags vervolgen.

Schema B: LDE225 800 mg eenmaal daags.

Patiënten worden vanaf screening (vóór aanvang van de studie de behandeling) elke week beoordeeld op werkzaamheid (perifere bloed blast telling) tot en met week 9 en daarna om de 2 weken tot aan complete remissie (CR of CRI) en vervolgens elke 4 weken na volledige remissie (CR of CRI). De werkzaamheid zal ook worden beoordeeld door het uitvoeren beenmerg assessments (zie Tabel 7-1 voor meer informatie). Studiehandelingen kunnen gedaan worden gedaan in  $\pm 1$  dag en beenmerg assessments in  $\pm 3$  dagen van het geplande bezoek.

Het totale responspercentage (ORR), d.w.z., het aantal patiënten dat CR, CRi of PR bereiken, zal worden beoordeeld op basis van de International Working Group (IWG) criteria voor respons evaluatie in AML patiënten zoals beschreven in bijlage 2 van het protocol. Dezelfde categorieën van respons beoordeling zullen worden aangehouden voor AML en ALL patiënten, volgens standaard klinische praktijk.

Totale overleving (OS) zal worden beoordeeld voor de twee verschillende doseringsschema\*s.

Een interim futiliteitanalyse (IA) wordt uitgevoerd nadat 40 patiënten zijn gerandomiseerd (d.w.z. 20 patiënten / schema) in fase 1 en voor minimaal 8 weken gevolgd worden of stoppen met de behandeling wegens overlijden, ziekte progressie, intrekking van de toestemming of \*lost-to-follow-up\* zijn.

In deze verkennende studie, wordt de werkzaamheid gedefinieerd als de waarneming van minstens 2 patiënten CR / CRi (van de 20) in beide schema\*s in fase 1. Verdere inclusie zal worden gestopt na de futiliteitanalyse als er minder dan 2 patiënten CR / CRi zijn in elk schema. Patiënt inclusie zal niet worden opgeschort terwijl de gegevens voor de tussentijdse analyse wordt verzameld en beoordeeld.

De primaire analyse van de studie gegevens zal worden uitgevoerd nadat de laatste

patiënt is geïncludeerd is en behandeld is voor 16 weken of stopte met de behandeling vanwege

dood, progressie van de ziekte, intrekking van de toestemming of \*lost-to-follow-up\* zijn.

Een definitieve analyse van de kern studie zal zijn nadat de laatste geïncludeerde patiënt in de studie is gevolgd gedurende maximaal 53 weken of

stopte met de behandeling als gevolg van de dood, progressie van de ziekte, intrekking van de toestemming of \*lost-to-follow-up\* zijn. Echter, patiënten die profiteren van de studie behandeling, zullen LDE225 blijven ontvangen een afzonderlijk protocol.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Niet van toepassing.

## **Inschatting van belasting en risico**

Risico:

Bijwerkingen van de studie medicijnen, bloedafnames en de weefsel biopsieën. Het afnemen van bloed kan een blauwe plek, een bloeding op de plek of een stolsel veroorzaken. Deze verdwijnen meestal vanzelf.

Belasting:

- studiebezoeken eerst elke week (voor 9 weken) en dan variërend om de 2 of 4 weken afhankelijk van het behalen van volledige remissie (CR of CRI) of de Post Treatment of Survival Follow-Up.
- bloedprikken voor laboratoriumtests elk bezoek
- andere testen zoals weefsel biopsies, ECG's en eventueel radiologie testen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Novartis

Raapopseweg 1  
Arnhem 6824 DP  
NL

### **Wetenschappelijk**

Novartis

Raapopseweg 1  
Arnhem 6824 DP  
NL

## 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)

- Mannelijke of vrouwelijke volwassen patiënten (\* 18 jaar).;- Histologische of cytologische diagnose van een van beide gerecidiveerd of refractair primaire non-M3 acute myeloïde leukemie (AML); onbehandelde AML bij patiënten \* 65 jaar, indien zij geen kandidaat zijn voor standaard inductie chemotherapie: of hebben alternatieve therapieën gefaald (zoals decitabine, azacitidine, enz.) of gerecidiveerd of refractair non-T-cel acute lymfatische leukemie (ALL);- Witte bloedcellen (WBC) \*  $50 \times 10^9 / L$ ;- Prestatie-status overeenkomt met ECOG (WHO) score van 0, 1 of 2.- Adequate nierfunctie;- Adequate leverfunctie;- Serum CK \*  $1,5 \times ULN$ ;- Minimaal 2 weken sinds eind vorig leukemie therapie.-Schriftelijke toestemming dient vooraf te worden verkregen voor eventuele screening procedures.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Allogene SCT in de laatste 4 maanden en / of actieve GVHD, die systemische immunosuppressiva vereist of autologe SCT in de laatste 4 weken.- Patiënten waarvoor onmiddellijke allogene SCT is de behandeling van keuze. ;- Patiënten met een levensbedreigende of ongecontroleerde systemische infectie.- Actieve CNS leukemische betrokkenheid.- Grote operatie binnen 2 weken na de start van de studie medicijnen.- Aanwezige ongecontroleerde medische aandoeningen die de interpretatie van de studie kunnen verstoren of mogelijk invloed op uitoefenen.- Het niet kunnen innemen van orale geneesmiddelen, of het ontbreken van de fysieke integriteit van het bovenste maagdarmkanaal, of bekende malabsorptiesyndromen.- Patiënten met een onopgeloste diarree > CTCAE graad 2.- Patiënten die eerder zijn behandeld met systemische LDE225 of met andere Hh route remmers.- Patiënten met neuromusculaire aandoeningen of zijn op gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die erkend zijn om rhabdomyolyse veroorzaken;- Patiënten die van plan zijn nieuwe fysieke activiteiten te ondernemen, zoals

zware training, die kan leiden tot een aanzienlijke toename in plasma CK, terwijl ze op de studiebehandeling zijn.;- Patiënt heeft voorgeschiedenis van cardiale dysfunctie.;- Patiënt heeft actieve hartziekte;- Het gebruik van andere geneesmiddelen voor onderzoek binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden van de start van studie medicatie, welke van de twee langer geldende is .;- Patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen waarvan bekend is dat deze een matige of sterke remmers of inductoren is van CYP3A4 / 5 of geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2B6 of CYP2C9 en die smalle therapeutische breedte hebben, en dat niet kan worden gestaakt voor de behandeling met LDE225.;- Patiënten worden uitgesloten als het gebruik van warfarine noodzakelijk is en kan niet worden vervangen (Warfarine wordt niet gebruikt in Nederland).;- Zwangere of zogende (lacterende) vrouwen;- Patiënten die niet bereid zijn om zeer effectieve anticonceptie toe te passen tijdens de studie en de gedefinieerde periode na de laatste dosis van de studie behandeling.;- Bekend HIV positiviteit.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 2                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Cross-over              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 02-08-2013            |
| Aantal proefpersonen:   | 12                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| Soort:          | Geneesmiddel    |
| Merknaam:       | nog niet bekend |
| Generieke naam: | LDE225          |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-06-2013         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-07-2013         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-11-2013         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-01-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-02-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 10-04-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 01-05-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-06-2014         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-09-2014         |



Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

## 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  | EUCTR2012-004022-21-NL |
| CCMO     | NL44581.029.13         |