

EEN FASE 1/2, MULTICENTRISCHE DOSISESCALATIESTUDIE OM DE VEILIGHEID, FARMACOKINETIEK, FARMACODYNAMIEK, EN WERKZAAMHEID TE EVALUEREN VAN QUIZARTINIB TOEGEDIEND IN COMBINATIE MET REÏNDUCTIECHEMOTHERAPIE, EN ALS MONO-VOORTZETTINGSTHERAPIE, BIJ PEDIATRISCHE PROEFPERSONEN MET RECIDIEF/REFRACTAIRE AML VAN 1 MAAND TOT <18 JAAR (EN JONGVOLWASSENEN TOT 21 JAAR) MET FLT3-ITD MUTATIES

Gepubliceerd: 26-07-2018 Laatst bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510009-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: • Alleen fase 1: Het bepalen van de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van quizartinib, in combinatie met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52604

Bron

1 - EEN FASE 1/2, MULTICENTRISCHE DOSISESCALATIESTUDIE OM DE VEILIGHEID, FARMACOKINE ...
18-06-2025

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

kanker van de witte bloedcellen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Daiichi Pharmaceutical

Overige ondersteuning: Daiichi Sankyo Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: NA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

Veiligheid:

- Het veiligheidsprofiel van quizartinib, toegediend in combinatie met maximaal 2 cycli herinductie chemotherapiebehandeling, met optionele consolidatie van chemotherapiebehandeling behandeling, en als een onderhoudsbehandeling met een enkel middel gedurende ≤ 12 cycli.

- Alleen fase 1: Aantal DLT*s in dosiscohorten in herinductiecyclus 1.

Werkzaamheid (d.w.z. de primaire uitkomstmaat):

- Het percentage CRc na voltooiing van maximaal 2 herinductiecycli.

Farmacokinetiek:

- Schattingen van AUC, C/FL en Vd voor quizartinib en AC886 door middel van het gebruik van PopFK-modellering of andere toepasselijke methoden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor fase 1 en fase 2:

Werkzaamheid (d.w.z. de secundaire uitkomstmaten):

- Duur van CR.
- Duur van CRc (d.w.z. vanaf de eerste gedocumenteerde CRc tot gedocumenteerd recidief).
- Het percentage CR na voltooiing van herinductiecyclus 1.
- Het percentage CR na voltooiing van maximaal 2 herinductiecycli.
- Het percentage CRc na voltooiing van herinductiecyclus 1.
- Tijd tot recidief, het percentage recidief na 1, 2 en 3 jaar, en de cumulatieve incidentie van recidief aan het eind van het onderzoek.
- Totale overleving, gedefinieerd als de tijd vanaf het begin van de herinductiebehandeling tot overlijden door welke oorzaak dan ook.
- Voorvalvrije overleving, gedefinieerd als de tijd vanaf het begin van de herinductiebehandeling tot de eerste datum van het volgende:
 - * Refractaire ziekte of failure van behandeling aan het eind van de herinductie.
 - * Recidief na CR of CRi.
 - * Overlijden ongeacht de oorzaak, wanneer dan ook, tijdens het onderzoek.

Aantal proefpersonen dat doorgaat naar conditioneringsbehandeling met hoge dosis of HSCT (waaronder transplantatiegerelateerde mortaliteit).

Farmacodynamiek:

- Remming van FLT3-ITD en FLT3-wild type autofosforyleringsactiviteit in een
- 3 - EEN FASE 1/2, MULTICENTRISCHE DOSISESCALATIESTUDIE OM DE VEILIGHEID, FARMACOKINE ...
- 18-06-2025

ex-vivo PIA tijdens herinductie, onderhoud en op het moment van recidief.

- De verhouding FLT3-ITD tot FLT3-wild-type allelen bij de screening, tijdens herinductie en op het moment van recidief.
- Mutaties aanwezig in blasten (bijv. in de kinase en juxtamembraandomeinen van FLT3-ITD en andere mutaties waarvan bekend is dat ze verband houden met AML) bij de screening en op het moment van refractaire ziekte of recidief.

Biomarker:

- MRD bij proefpersonen in CR of CRi bij de screening, het eind van herinductiecyclus 1, het eind van herinductiecyclus 2 en op het moment van recidief door middel van next generation sequencing.

Overige:

- Aanvaardbaarheid, waaronder de smaak van quizartinib-formuleringen.

Verkennde eindpunten:

- De relatie tussen blootstelling aan quizartinib en AC886, en klinische respons.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is informatie te verzamelen over een onderzoeksmiddel dat quizartinib heet dat kan helpen om je ziekte te behandelen. Een onderzoeksmiddel is een medicijn dat nog wordt onderzocht en dat in jouw land nog niet goedgekeurd is voor gebruik (door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) in Europa). Quizartinib is ontwikkeld om kankercellen die FLT3-ITD hebben tegen te werken. Op dit moment wordt het getest in andere onderzoeken om te zien of het werkt bij volwassenen met dit type AML.

Dit onderzoek is goedgekeurd door een institutionele beoordelingscommissie/ethische commissie, een onafhankelijke groep experts die

ervoor zorgen dat je rechten, veiligheid en welzijn beschermd worden. Kinderen en jonge volwassenen van 1 maand tot 21 jaar oud kunnen aan dit onderzoek meedoen. Wij verwachten dat er ongeveer 52 patiënten met AML zullen meedoen aan dit onderzoek dat uitgevoerd wordt in ongeveer 35 onderzoekscentra over de hele wereld (in de Verenigde Staten en Europa).

Je mag niet meedoen aan dit onderzoek als:

- Je een werknemer bent bij het onderzoekscentrum.
- Je een naast familielid bent van een werknemer van het onderzoekspersoneel.

Een naast familielid betekent een echtgenoot, ouder, kind of broer/zus.

Familieleden kunnen biologisch of geadopteerd zijn, of

- Je een werknemer bent van Daiichi Sankyo, Inc., de sponsor van dit onderzoek
- Er kunnen andere redenen zijn waarom je niet kunt meedoen. De onderzoeksarts zal deze redenen met je bespreken.

In de rest van dit toestemmingsformulier wordt Daiichi Sankyo, Inc. de

sponsor genoemd. Daiichi Sankyo, Inc. is een farmaceutisch (geneesmiddel)

bedrijf en is verantwoordelijk voor het organiseren en financieren van dit onderzoek en betaalt jouw onderzoeksteam om het onderzoek uit te voeren.

Jouw onderzoeksarts en onderzoeksteam zullen je veel vragen stellen over hoe je gezondheid nu is en hoe het in het verleden was. We vragen je om eerlijk te zijn wanneer je deze vragen beantwoordt (ook over geneesmiddelen die je nu krijgt en in het verleden hebt gekregen), anders is het misschien niet veilig voor jou om mee te doen aan dit onderzoek. Als je mee wilt doen aan dit onderzoek moet je eerst dit toestemmingsformulier lezen en ondertekenen. Je krijgt een ondertekende kopie van dit toestemmingsformulier voor je eigen administratie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510009-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

- Alleen fase 1: Het bepalen van de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) van quizartinib, in combinatie met chemotherapie, bij proefpersonen in de oudere (≥ 1 jaar oud tot ≤ 21 jaar oud) en jongere (≥ 1 maand oud tot < 12 maanden oud) leeftijdsgroepen.
- Het bepalen van het percentage samengestelde volledige remissie (composite complete remission, CRc) (d.w.z. volledige remissie [CR] + CR met onvolledig herstel [CRi]) na voltooiing van maximaal 2 herinductiecycli.
- Het bepalen van de veiligheid en cumulatieve toxiciteit van quizartinib, toegediend in combinatie met maximaal 2 cycli herinductiebehandeling, met optionele consolidatie van chemotherapiebehandeling, en als een onderhoudsbehandeling met een enkel middel gedurende ≤ 12 cycli.
- Het bepalen van schattingen van individuele FK-parameters van quizartinib en AC886 (metaboliet van quizartinib).

Secundaire doelstellingen:

- Het bepalen van het percentage CR na voltooiing van maximaal 2

herinductiecyclus.

- Het bepalen van de duur van CRc en CR.
- Het beoordelen van de tijd tot recidief, het percentage recidief na 1, 2 en 3 jaar en de cumulatieve incidentie van recidief aan het eind van het onderzoek (wanneer de laatst ingeschreven proefpersoon 3 jaar lang is opgevolgd sinds de datum van inschrijving).
- Het bepalen van het percentage CR en CRc na voltooiing van herinductiecyclus 1.
- Het beoordelen van algehele overleving (OS) en voorvalvrije overleving (EFS) na 1, 2 en 3 jaar.
- Het beoordelen van het aantal proefpersonen dat doorgaat naar de conditioneringsbehandeling met hoge dosis / hematopoïetische stamceltransplantatie (HSCT).
- Het beoordelen van de activiteit van quizartinib op FLT3-ITD en FLT3-wild-type autofosforyleringsactiviteit door een ex-vivo plasmaremmende activiteitstest (PIA) tijdens herinductie, onderhoud en op het moment van recidief.
- Het beoordelen van de verhouding FLT3-ITD/FLT3-wild-type allelen bij de screening, tijdens herinductie en op het moment van recidief.
- Het beoordelen van somatische mutaties in blasten (bijv. in de kinase- en juxtamembraandomeinen van FLT3-ITD en andere mutaties waarvan bekend is dat ze verband houden met AML) bij de screening en op het moment van refractaire ziekte of recidief.
- Het beoordelen van CR of CRi verhouding zonder minimale residuele ziekte (MRD) door middel van next generation sequencing.
- Het beoordelen van aanvaardbaarheid, waaronder de smaak van quizartinib-formuleringen.

Verkennde doelstellingen:

- Het verkennen van de relatie tussen blootstelling aan quizartinib (en AC886) en klinische respons

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijd open-label, fase 1/2-onderzoek in meerdere centra met een enkele groep om de veiligheid, FK, FD en werkzaamheid te beoordelen van quizartinib, toegediend in combinatie met fludarabine/cytarabine (FLA) + liposomaal daunorubicine (DNX) (herinductiecyclus 1) en FLA (herinductiecyclus 2) chemotherapie voor herinductie, met optionele consolidatiechemotherapie, en als een onderhoudsbehandeling met een enkel bij pediatriche proefpersonen met recidiverende/refractaire FLT3-ITD (+) AML van ≥ 1 maand oud tot < 18 jaar oud (en jongvolwassenen tot 21 jaar oud)

Dosisescalatie/de-escalatie en dosisuitbreiding:

Fase 1 (dosisescalatie/de-escalatie):

In fase 1 worden cohorten van tot 9 proefpersonen per dosisniveau ingeschreven om eerst de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) te bepalen voor quizartinib in de oudere leeftijdsgroep. In herinductiecyclus 1 krijgen proefpersonen de FLA +

DNX-behandeling toegediend op dag 1 tot 5, gevolgd door quizartinib op dag 6 tot 28. Dosisbeperkende toxiciteit (DLT) wordt beoordeeld tijdens herinductiecyclus 1. In herinductiecyclus 2 krijgen proefpersonen de FLA-behandeling toegediend op dag 1 tot 5, gevolgd door quizartinib op dag 6 tot 28.

Na herinductie moeten proefpersonen grondig worden beoordeeld op geschiktheid om allogene HSCT te ondergaan volgens de zorgstandaard. Proefpersonen kunnen optionele consolidatiebehandeling ontvangen als een allogene HSCT niet onmiddellijk beschikbaar is. Proefpersonen in remissie na HSCT en proefpersonen die geen HSCT ondergaan maar ten minste een gedeeltelijke remissie (PR) of MLFS bereiken na herinductie, worden behandeld met maximaal 12 continue cycli van 28 dagen met quizartinib-onderhoudsbehandeling.

De veiligheids- en FK-gegevens voor de oudere leeftijdsgroep worden, samen met populatie-FK (PopFK) -modellering (indien voorhanden), gebruikt om de RP2D te bepalen voor de oudere groep en de startdosis van quizartinib voor de jongere groep. Zodra de aanbevolen startdosis voor fase 1 voor de jongere leeftijdsgroep is bepaald op basis van de gegevens die in de oudere leeftijdsgroep zijn verzameld, wordt de jongere leeftijdsgroep ingeschreven met een rollend 6 dosisescalatie/de-escalatie-ontwerp om de RP2D voor jongere proefpersonen te bepalen.

In de oudere leeftijdsgroep zijn FK-gegevens nodig van ten minste 9 proefpersonen om een dosis als de RP2D te beschouwen. Extra FK-gegevens worden verzameld in fase 2 om de geldigheid van het in fase 1 vastgestelde model te bevestigen.

Oudere leeftijdsgroep (≥ 1 jaar oud tot ≤ 21 jaar oud):

In de oudere leeftijdsgroep worden tot 9 proefpersonen ingeschreven aan dosisniveau 1: 40 mg/m² eenmaal daags voor een BSA $< 1,5$ m² en een vlakke dosis van 60 mg eenmaal daags voor een BSA $\geq 1,5$ m². Inschrijving wordt opgeschort zodra 9 proefpersonen zijn ingeschreven of ≥ 3 DLT*s zijn waargenomen. Extra dosiscohorten kunnen worden ingeschreven op grond van de waargenomen DLT*s en de FK-gegevens die voor het eerste cohort zijn verzameld, zoals aangegeven in het dosisescalatie/de-escalatie-ontwerp. Na afronden van de inschrijving voor proefpersonen aan dosisniveau 1 zullen de doses quizartinib voor gebruik aan andere dosisniveaus bepaald worden op basis van een beoordeling van de beschikbare FK-gegevens. Indien voorhanden wordt ook een PopFK-model gebruikt. Zodra de RP2D is vastgesteld voor de oudere leeftijdsgroep, zal de inschrijving voor het fase 2 dosisuitbreidingsgedeelte van het onderzoek voor deze leeftijdsgroep worden gestart. Het fase 2 uitbreidingscohort kan de oudere leeftijdsgroep inschrijven voordat het fase 1 dosisescalatie/de-escalatie onderzoek bij de jongere leeftijdsgroep is voltooid.

Jongere leeftijdsgroep (≥ 1 maand oud tot < 12 maanden oud):

Drie proefpersonen in de jongere leeftijdsgroep worden ingeschreven en behandeld met de startdosis quizartinib die wordt bepaald nadat de volledige gegevensbeoordeling voor de oudere leeftijdsgroep is voltooid. Er kunnen extra proefpersonen en dosiscohorten worden ingeschreven, zoals aangegeven in het rollende 6 dosisescalatie/de-escalatie-ontwerp. Zodra de RP2D is vastgesteld voor de jongere leeftijdsgroep zal de inschrijving voor het fase 2

dosisuitbreidingsgedeelte van het onderzoek voor deze leeftijdsgroep worden gestart. Het onderzoek erkent echter de moeilijkheden bij het inschrijven in deze jongere leeftijdsgroep, en daarom kan het onderzoek worden afgesloten door de sponsor voordat de inschrijving in deze leeftijdsgroep is voltooid.

Fase 2 (dosisuitbreiding):

Proefpersonen die in fase 2 zijn ingeschreven, ontvangen de RP2D van quizartinib voor hun respectievelijke leeftijdsgroep, toegediend in combinatie met FLA + DNX (herinductiecyclus 1) en FLA (herinductiecyclus 2) chemotherapie voor herinductie.

Na herinductie moeten proefpersonen grondig worden beoordeeld op geschiktheid om allogene HSCT te ondergaan. Proefpersonen kunnen optionele consolidatiebehandeling ontvangen als een allogene HSCT niet onmiddellijk beschikbaar is. Proefpersonen in remissie na HSCT en proefpersonen die niet geschikt zijn voor HSCT maar ten minste een gedeeltelijke remissie (PR) of MLFS bereiken na herinductie, worden behandeld met maximaal 12 continue cycli van 28 dagen met quizartinib-onderhoudsbehandeling, toegediend aan dezelfde dosis zoals gebruikt bij de herinductie.

Onderzoeksbehandeling:

Herinductie (2 cycli):

Herinductiecyclus 1 (FLA + DNX + Quizartinib)

Proefpersonen krijgen tijdens herinductiecyclus 1 van de volgende geneesmiddelen toegediend:

- Intrathecale (IT) profylactische drievoudige chemotherapie kan worden toegediend binnen 1 week vóór het begin van herinductiecyclus 1. Het wordt aanbevolen dat IT-profylaxe ten minste 24 uur voorafgaand aan de start met chemotherapie voor herinductiecyclus 1, dag 1 wordt toegediend. Cyclus 1, dag 1 wordt gedefinieerd als de startdatum van de chemotherapie met fludarabine, cytarabine en daunorubicine (niet IT-chemotherapie).

Onderzoekers dienen IT cytarabine, methotrexaat en ofwel prednisolon of hydrocortison toe. Doses worden gebaseerd op de leeftijd van de proefpersoon en de standaardpraktijk in elk centrum.

Aanvullende IT-chemotherapie kan naar goeddunken van de onderzoeker worden toegediend aan proefpersonen met de ziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS)2 tijdens re-inductie. Voor de ziekte van CZS3 zal IT-chemotherapie worden toegediend totdat het hersenvocht (CSF) vrij is van blasten, waarna 1 extra dosis IT-chemotherapie zal worden toegediend

- Fludarabine: 30 mg/m²/dag IV-infuus toegediend gedurende 30 minuten op dag 1 tot en met 5.

Cytarabine: 2000 mg/m²/dag IV-infuus toegediend gedurende 3 uur op dag 1 tot en met 5 (begint 4 uur na de start van fludarabine).

- Liposomaal daunorubicine: 60 mg/m²/dag IV-infuus toegediend gedurende 120 minuten op dag 1, 3 en 5 (toedienen na fludarabine).

- Quizartinib: oraal eenmaal daags beginnend op dag 6 en doorlopend tot en met dag 28. Als quizartinib wordt onderbroken, worden gemiste doses niet ingehaald.

* Fase 1: dosis wordt in het onderzoekscentrum toegewezen.
* Fase 2: proefpersonen worden aan de RP2D behandeld.
• Profylactische drievoudige IT-chemotherapie wordt ook toegediend na herinductiecyclus 1 dag 28, maar vóór de start van herinductiecyclus 2. Onderzoekers dienen IT cytarabine, methotrexaat en ofwel prednisolon of hydrocortison toe. Doses worden gebaseerd op de leeftijd van de proefpersoon en de standaardpraktijk in elk centrum.
Er kan naar goeddunken van de onderzoeker extra IT-chemotherapie worden toegediend bij proefpersonen met CNS2-ziekte tijdens de herinductie. Bij CNS3-ziekte wordt IT-chemotherapie toegediend tot het CSF vrij is van blasten. Vervolgens wordt 1 extra dosis IT-chemotherapie toegediend.
Er wordt een beenmergaspiraats afgenomen bij herstel van het bloedbeeld of op dag 29 (± 1 dag), afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Als het merg hypoplastisch is of a

Onderzoeksproduct en/of interventie

NA

Inschatting van belasting en risico

A: Wisselwerking met andere geneesmiddelen of andere wisselwerkingen
Er zijn risico's verbonden aan deelname aan een onderzoek. Eén risico is dat je een geneesmiddel of een dosis van een geneesmiddel krijgt dat niet helpt om je ziekte te behandelen, of je ziekte erger maakt. Een ander risico is dat de geneesmiddelen bijwerkingen kunnen veroorzaken die mogelijk mild en terug te draaien zijn, maar die ook ernstig, langdurig en levensbedreigend kunnen zijn. Bijwerkingen kunnen zelfs overlijden veroorzaken. Je wordt goed gecontroleerd op bijwerkingen. Bij onderzoeksmiddelen, zoals quizartinib, kunnen er bijwerkingen zijn die we op dit moment nog niet kennen. Tijdens het onderzoek wordt je verteld over nieuw ontdekte bijwerkingen of belangrijke bevindingen die van invloed kunnen zijn op je gezondheid en je bereidheid om aan het onderzoek mee te blijven doen. Mogelijk word je gevraagd om een nieuw informatie- en toestemmingsformulier te lezen en ondertekenen waarin staat dat je nieuwe informatie hebt gekregen over dit onderzoek.
Aangezien veel geneesmiddelen die gebruikt worden om leukemie te behandelen snelgroeiende kankercellen langzamer maken of ervoor zorgen dat ze sterven, kunnen ze ook snelgroeiende normale cellen langzamer maken of doodmaken. Dit geldt ook voor de bloedcellen die helpen bij het vechten tegen infecties (witte bloedcellen), de bloedcellen die ervoor zorgen dat bloed stolt (bloedplaatjes) en de bloedcellen die zuurstof vervoeren (rode bloedcellen). Terwijl je meedoet aan dit onderzoek zullen jouw aantallen bloedcellen goed in de gaten worden gehouden. Mogelijk heb je een transfusie van bloed en/of bloedplaatjes nodig als je bloedarmoede hebt (niet genoeg rode bloedcellen), een laag aantal bloedplaatjes hebt, of als je bloedt.
Je moet het de onderzoeksarts of een onderzoeksmedewerker direct vertellen als

je bijwerkingen hebt. Let in het bijzonder op de volgende zaken:

- Koorts van 38,1°C of hoger. Dit kan een teken zijn van een infectie. Als je een laag aantal witte bloedcellen hebt, kan een infectie met koorts ernstig, levensbedreigend of fataal zijn. Mogelijk moet je geneesmiddelen gebruiken om infecties te bestrijden en/of opgenomen worden in het ziekenhuis.
 - Elke soort infectie.
 - Vermoeidheid of kortademigheid. Dit kan een teken zijn van bloedarmoede. Als bloedarmoede ernstig wordt, heb je mogelijk een transfusie van rode bloedcellen nodig.
 - Als je gemakkelijk blauwe plekken krijgt of gaat bloeden of wanneer het bloeden niet stopt als je gewond raakt. Dit kan een teken zijn dat je te weinig bloedplaatjes hebt. Een tekort aan bloedplaatjes kan ernstig of levensbedreigend zijn. Mogelijk heb je een transfusie van bloedplaatjes nodig.
 - Elke vorm van onregelmatige hartslag, hartkloppingen, flauwvallen of black-outs. Dit kan een teken zijn dat de onderzoeksbehandeling en/of andere geneesmiddelen invloed hebben op hoe je hart werkt.
 - Elke vorm van uitslag of huidzweren. Deze kunnen ernstige complicaties met zich meebrengen, dus de arts moet deze direct behandelen.
- weer beter bent, de dosis quizartinib te verlagen, of permanent te stoppen met de onderzoeksbehandelingen.

B: Bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel

Gedetailleerde informatie hierover is te vinden in bijlage D van die PIF

C: Anticonceptie, zwangerschap en borstvoeding

De geneesmiddelen die in dit onderzoek worden gebruikt kunnen van invloed zijn op een ongeboren baby of een kind dat borstvoeding krijgt. Als je zwanger bent of zwanger wordt, kan het onderzoeksmiddel aangeboren afwijkingen of het overlijden van de ongeboren baby veroorzaken. Borstvoeding kan de baby blootstellen aan het onderzoeksmiddel. Als je een zwangere vrouw bent, borstvoeding geeft of van plan bent om de baby borstvoeding te geven, mag je niet meedoen aan dit onderzoek.

Gedetailleerde informatie hierover is te vinden in bijlage D van die PIF.

D: Risico's in verband met de evaluatieprocedures van dit onderzoek

Gedetailleerde informatie hierover is te vinden in bijlage D van die PIF

Contactpersonen

Publiek

Daiichi Pharmaceutical

211 MT. AIRY ROAD 211 MT. AIRY ROAD
Basking Ridge NJ 07920-2311
US

Wetenschappelijk

Daiichi Pharmaceutical

211 MT. AIRY ROAD 211 MT. AIRY ROAD
Basking Ridge NJ 07920-2311
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen moeten vóór de inschrijving voldoen aan alle volgende inclusiecriteria:

Diagnose van AML volgens de 2008 classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) met $\geq 5\%$ blasten in beenmerg, met of zonder extramedullaire ziekte.

Proefpersonen moeten in het eerste recidief zijn of refractair zijn tegen eerstelijns chemotherapie met een hoge dosis en met niet meer dan 1 poging (1 tot-2 cycli inductiechemotherapie) bij inductie van remissie. Eerdere HSCT is toegestaan.

Aanwezigheid van de FLT3-ITD-activerende mutatie in beenmerg of perifere bloed (bevestigd door het centraal testing. Proefpersonen kunnen worden ingeschreven en de behandeling beginnen op basis van de resultaten van een plaatselijke FLT3-ITD-test bij local laboratorium (uitgevoerd op of na de datum van diagnose van recidiverende/refractaire ziekte). Een staal moet echter naar het centraal

11 - EEN FASE 1/2, MULTICENTRISCHE DOSISESCALATIESTUDIE OM DE VEILIGHEID, FARMACOKINE ...

18-06-2025

laboratorium worden gezonden voor bevestiging.

Proefpersonen moeten tussen 1 maand en ≤ 21 jaar oud zijn op het moment dat het formulier voor geïnformeerde toestemming/instemming wordt ondertekend.

Een score voor de Karnofsky-performancestatus van $>50\%$ voor proefpersonen van >16 jaar oud en een score voor de Lansky-performancestatus van $>50\%$ voor proefpersonen van ≤ 16 jaar oud.

Proefpersonen moeten geheel hersteld zijn van de acute klinische significante toxiciteitseffecten van alle eerdere chemotherapie, immunotherapie of radiotherapie alvorens met dit onderzoek te beginnende herinductiecyclus 1 dag 1 te beginnen:

Myelosuppressieve chemotherapie:

Voor proefpersonen die recidiveren terwijl ze cytotoxische behandeling ontvangen, moeten ten minste 21 dagen zijn verstreken sinds het voltooien van de cytotoxische behandeling.

Cytoreductie met hydroxyureum kan worden gestart en gedurende maximaal 24 uur 1 dag worden voortgezet vóór de start van systemische protocolbehandeling.

Proefpersonen kunnen ook een lage dosis cytarabine ontvangen (100 mg/m²/dosis eenmaal daags gedurende maximaal 5 dagen) voor cytoreductie en deze moet maximaal 1 dag voorafgaand aan de start van de systemische protocolbehandeling zijn afgerond.

Proefpersonen die andere FLT3-remmers hebben ontvangen (zoals lestaurtinib, sorafenib), met uitzondering van quizartinib, zijn geschikt voor dit onderzoek.

Hematopoïetische groeifactoren: Ten minste 3 dagen sinds het afronden van behandeling met een groeifactor.

Biologisch geneesmiddel (antineoplastisch middel): Ten minste 7 dagen sinds het afronden van behandeling met een biologisch geneesmiddel. Voor middelen die gekende bijwerkingen (AE*s) hebben die later dan 7 dagen na het toedienen optreden, moet deze periode echter wordt verlengd tot na de tijd waarin bekend is dat er bijwerkingen optreden. De duur van deze tussenpoos moet worden besproken met de medische monitor.

≥ 14 dagen voor plaatselijke externe bestralingstherapie (XRT) voor chloromen van het CZS.

≥ 90 dagen moeten zijn verstreken na eerdere totale lichaamsstraling (TBI) of craniospinale XRT.

Ten minste 90 dagen moeten zijn verstreken sinds HSCT. Voor , en proefpersonen mogen geen actieve met een voorgeschiedenis van graft-versus-host-ziekte (GVHD) hebben. Imoet de immunosuppressieve behandeling moet stabiel zijn gedurende ≥ 2 weken bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van $\leq$ graad 2 GVHD en gedurende ≥ 4 weken bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van graad 3/4 GVHD.

Onderzoeksmiddel/-apparaat: ten minste 30 dagen of 5 halfwaardetijden sinds het
12 - EEN FASE 1/2, MULTICENTRISCHE DOSISESCALATIESTUDIE OM DE VEILIGHEID, FARMACOKINE ...

18-06-2025

voltooien van de behandeling, welke daarvan ook langer is.

Adequate nier- en leverfuncties zoals aangegeven door de volgende laboratoriumwaarden:

Serumcreatinineconcentratie $\leq 1,5 \times$ institutionele bovengrens van normaal (ULN) op basis van leeftijd, en geslacht en creatinineklaring (CrCl) $> 0,84$ ml/s (zoals bij voorkeur gemeten met een nucleaire glomerulaire glomerulaire filtratiesnelheidsscan, met urineverzameling op regelmatige tijdstippen voor CrCl of berekend aan de hand van de Schwartz-formule [voor proefpersonen < 18 jaar] of Cockcroft-Gault-formule [voor proefpersonen ≥ 18 jaar] en genormaliseerd naar een lichaamsoppervlak van $1,73 \text{ m}^2$).

Totaal bilirubine $< 1,5 \times$ ULN voor leeftijd of normaal geconjugeerd bilirubine (tenzij $< 5 \times$ ULN als het verband houdt met leukemie).

Alanine-aminotransferaseaminase (ALT) $< 5 \times$ ULN ($< 10 \times$ ULN alstenzij het verband houdt met leukemie).

LV-fractionele verkorting met $\geq 29\%$ volgens echocardiogram, OF een linkerventrikelejectiefractie van $\geq 50\%$ volgens een echocardiogram of radionuclide-angiogram.

9. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest op urine of serum hebben die binnen 2 weken voorafgaand aan de inschrijving moet worden bevestigd. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn om zeer doeltreffende anticonceptie te gebruiken vanaf de inschrijving, gedurende de behandelingsperiode, en gedurende 6 maanden na de laatste dosis van quizartinib, etoposide, fludarabine, methotrexaat of cytarabine, welke daarvan ook later is. Vrouwelijke proefpersonen worden geacht in de vruchtbare leeftijd te zijn na de eerste menstruatie, tenzij permanent steriel (een hysterectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale oöforectomie hebben ondergaan).

Vrouwelijke proefpersonen mogen geen eicellen doneren of ophalen voor hun eigen gebruik vanaf de screening en gedurende de hele behandelingsperiode, en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis quizartinib, etoposide, fludarabine, methotrexaat of cytarabine, afhankelijk van wat het laatst plaatsvindt.

10. Vrouwelijke proefpersonen met zuigelingen moeten ermee instemmen om hun baby's geen borstvoeding te geven tijdens dit onderzoek.

11. Mannelijke proefpersonen moeten chirurgisch steriel zijn of moeten bereid zijn om zeer doeltreffende anticonceptie te gebruiken gedurende de behandelingsperiode, en gedurende 6 maanden na de laatste dosis van quizartinib, etoposide, fludarabine, methotrexaat of cytarabine, afhankelijk van wat zich het laatst voordoet. Mannelijke proefpersonen mogen geen sperma invriezen of doneren vanaf de screening en gedurende de hele behandelingsperiode, en ten minste 6 maanden na de laatste dosis quizartinib, etoposide, fludarabine, methotrexaat of cytarabine, welke daarvan ook later is.

12. Proefpersonen en/of hun ouders of wettelijke vertegenwoordigers moeten in staat zijn om de experimentele aard, mogelijke risico's en voordelen van het

onderzoek te begrijpen. Alle proefpersonen en/of hun ouders of wettelijke vertegenwoordigers moeten een schriftelijke geïnformeerde toestemming ondertekenen voorafgaand aan de start van studiespecifieke kwalificatieprocedures.

Inclusiecriteria-onderhoudvervolg:

Proefpersonen moeten aan alle onderstaande criteria voldoen om onderhoudsbehandeling vervolgbehandeling te ontvangen:

1. Moeten CR, CRi of ten minste PR hebben bereikt in de herinductie en/of moeten in remissie blijven zoals gedefinieerd met lokale praktijknormen na HSCT.
2. Absolute neutrofielentelling (ANC) van de proefpersonen moet $\geq 0,5 \times 10^9/l$ zijn en bloedplaatjes (PLT*s) moeten $\geq 50 \times 10^9/l$ zijn op het moment dat de onderhoudsbehandeling vervolgbehandeling wordt gestart.

Alle toxiciteiten van graad 3 en 4 moeten zijn opgelost tot graad 2 of minder.

In staat om binnen 70 dagen na dag 1 van de eerdere herinductiecyclus te beginnen met de onderhoudsfase vervolgfase (voor degenen die geen HSCT ondergaan) of 30-180 dagen na allogene HSCT.

Voor proefpersonen met een voorgeschiedenis van GVHD, moet de immunosuppressieve behandeling gedurende ≥ 2 weken stabiel zijn bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van GVHD $\leq$ graad 2 en gedurende ≥ 4 weken voor proefpersonen met een voorgeschiedenis van GVHD graad 3/4.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die aan gelijk welke van de volgende criteria voldoen, worden van deelname aan het onderzoek uitgesloten:

1. Diagnose van geïsoleerd CZS-recidief (CNS2/3-ziekte is toegestaan als het met extra IT-chemotherapie wordt behandeld).
2. Diagnose van acute promyelocytaire leukemie (APL), juveniele myelomonocytaire leukemie (JMML), French-American-British (FAB)-classificatie M3 of WHO-classificatie van APL met translocatie, t(15;17)(q22;q12) of myeloïde proliferaties gerelateerd aan het syndroom van Down.
3. Ongecontroleerde of significante cardiovasculaire aandoeningen waaronder:
 - a. Gediagnosticeerde of vermoed congenitaal lang-QT-syndroom.
 - b. Voorgeschiedenis van klinisch belangrijke ventriculaire aritmieën (zoals ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie of Torsades de Pointes [TdP]). Elke voorgeschiedenis van aritmie zal worden besproken met de medische monitor voordat de proefpersoon tot het onderzoek toetreedt.
 - c. Gecorrigeerd QT-interval >450 ms:
* QTc-interval gecorrigeerd met de formule van Bazett (QTcB) voor proefpersonen < 6 jaar oud op het moment van inschrijving.

- * QTc-interval gecorrigeerd met de formule van Fridericia (QTcB) voor proefpersonen ≥ 6 jaar oud op het moment van inschrijving.
- d. Voorgeschiedenis van ongecontroleerde angina pectoris of myocardinfarct binnen 6 maanden.
- e. Voorgeschiedenis van tweede- (Mobitz II) of derdegraads cardiaal blok (proefpersonen met pacemakers zijn geschikt als ze geen voorgeschiedenis hebben van flauwvallen of klinisch relevant aritmieën tijdens het gebruik van de pacemaker).
- f. Hartslag < 50 beats/minuut in een screening electrocardiogram (ecg) .
- g. Ongecontroleerde hypertensie (d.w.z. systolische bloeddruk en/of diastolische bloeddruk die, na herhaalde meting, op of boven het 95ste percentiel is voor geslacht, leeftijd en lengte).
- h. Voorgeschiedenis van volledige linkerbundeltakblok.
- i. Voorgeschiedenis van New York Heart Association klasse 3 of 4 hartfalen.
- 4. Proefpersonen worden uitgesloten als ze een systemische schimmel, bacteriële, virale of andere infectie hebben die aanhoudende tekenen/symptomen vertoont die verband houden met de infectie zonder verbetering, ondanks passende antibiotica of andere behandeling. De proefpersoon mag ten minste 48 uur geen vasopressoren gebruiken en moet negatieve bloedkweken hebben voorafgaand aan de start van systemische protocoltherapie.
- 5. Bekende actieve klinisch relevante leverziekte (zoals actieve hepatitis B of actieve hepatitis C).
- 6. Bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv).
- 7. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een van de onderzoeksgeneesmiddelen of de hulpstoffen erin.
- 8. Proefpersoon krijgt of zal naar verwachting gelijktijdige chemotherapie, bestraling, of immunotherapie krijgen buiten datgene dat in het protocol is aangegeven.
- 9. Elke significante gelijktijdige ziekte, aandoening, psychiatrische stoornis of sociale kwestie die de veiligheid of het naleving van de proefpersoon in gevaar zou brengen, zou interfereren met de toestemming/instemming, deelname aan het onderzoek, opvolging of interpretatie van onderzoeksresultaten.
- 10. Momenteel deelnemen aan andere experimentele interventionele procedures (omvat geen observationele procedures of langdurige opvolging voor eerdere interventionele onderzoeken).
- 11. Anderszins als ongepast beschouwd voor het onderzoek door de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-04-2020
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N-[(5-tert-butyl)isoxazol-3-yl]({4-[7-(2-morpholin-4-ylethoxy)(4-
Generieke naam:	Quizartinib dihydrochloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	05-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2023
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
CTIS	CTIS2023-510009-16-00
EudraCT	EUCTR2016-002919-18-NL
CCMO	NL65309.078.18