

# Een fase 3, multicenter, open-label, gerandomiseerde studie met gilteritinib of midostaurine in combinatie met inductie en consolidatie chemotherapie gevolgd door 1 jaar onderhoudsbehandeling in patiënten met nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemia (AML) of myelodysplastische syndromen met toegenomen aantal blasten (MDS-EB2) met FLT3 mutaties die in aanmerking komen voor intensieve chemotherapie.

Gepubliceerd: 16-08-2018 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502478-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. We willen de werking en veiligheid van gilteritinib nu ook gaan testen in combinatie met chemotherapie in vergelijking met...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Leukemieën            |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54682

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

## Aandoening

- Leukemieën
- Leukemieën

### Synoniemen aandoening

Acute myeloïde leukemie, AML, MDS-EB2

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** HOVON

**Overige ondersteuning:** Astellas Pharma, HOVON

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** AML, FLT3, Gilteritinib, Midostaurine

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Overall survival (OS)

### Secundaire uitkomstmaten

-Event-Free Survival (EFS)

-Complete remission (CR) na inductiebehandeling (i.e. CR als beste response tijdens of bij het eindigen van inductiebehandeling).

-Modified EFS (60 dagen na start laatste inductietherapie

-Response (CR en CRi) na inductietherapie cycli I en II

-Relapse-free survival (RFS) na CR

-Cumulatieve incidentie van recidief (CIR) na CR

-Cumulatieve incidentie van dood (CID) na CR

-CR en CR/CRi zonder minimal residual disease (MRD) (CRmrd- en CR/CRi mrd-)

- Frequentie en ernstigheid van ongewenste reacties volgens CTCAE
- Tijd voor hematopoëtisch herstel na elke chemotherapiebehandelingscyclus

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

AML en MDS-EB2 zijn kwaadaardige ziekten van het beenmerg. De standaardbehandeling voor deze ziekten bestaat uit chemotherapie. Er is sprake van een specifiek type van deze ziekte waarbij er in de leukemiecellen (blasten) een fout in het genetisch materiaal (DNA) is ontstaan. Het gaat hier om de FLT3 mutatie, die leidt tot verandering van een bepaald eiwit (FLT3) op de leukemiecellen. Dit veranderde eiwit speelt een belangrijke rol in het ontstaan van de leukemie en de overleving van leukemiecellen.

FLT3 kan geremd worden door het medicijn midostaurine. Het toevoegen van midostaurine aan de chemotherapie leidt tot betere behandelresultaten bij patiënten met AML. Daarom is op dit moment de standaardbehandeling voor AML of MDS-EB2 met een FLT3 mutatie (FLT3-AML) een combinatie van chemotherapie en midostaurine.

Gilteritinib is ook een medicijn wat FLT3 remt. In laboratoriumonderzoek bleek gilteritinib aanzienlijk specifiek en krachtiger dan midostaurine in het remmen van FLT3.

Gilteritinib is daarna onderzocht bij patiënten met AML, bij wie de ziekte was teruggekeerd na eerdere behandeling met chemotherapie. Dit resulteerde in een veel groter aantal complete responses (verdwijnen van leukemiecellen uit het beenmerg) dan eerder gezien was wanneer vergelijkbare patiënten met midostaurine werden behandeld. Omdat gilteritinib in vergelijking tot midostaurine gericht werkt op FLT3 hopen we dat dit ook tot minder bijwerkingen leidt.

### Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502478-18-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

We willen de werking en veiligheid van gilteritinib nu ook gaan testen in combinatie met chemotherapie in vergelijking met midostaurine in nieuw gediagnostiseerde patiënten met AML en MDS-EB2 met mutaties in FLT3, die geschikt zijn voor intensieve chemotherapie.

## Onderzoeksopzet

Fase 3, multicenter, open-label, gerandomiseerde studie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Een gerandomiseerde studie waarin eenmaal daags 120 mg gilteritinib of tweemaal daags 50 mg midostaurine ingenomen moeten worden van dag 8 tot en met dag 21 na start van de chemotherapie tijdens de inductiebehandeling. Na afronden van de eerste fase wordt bekeken of de patient in aanmerking komt voor de tweede fase (consolidatiebehandeling). Daarbij zijn er drie mogelijkheden: > Behandeling a bestaat uit verdere behandeling met chemotherapie, gecombineerd met midostaurine of gilteritinib; > Behandeling b bestaat uit een stamceltransplantatie met eigen stamcellen; > Behandeling c bestaat uit een stamceltransplantatie met cellen van een stamceldonor. Deze consolidatiebehandeling wordt gevolgd door een onderhoudsbehandeling met gilteritinib of midostaurine. Tijdens de onderhoudsbehandeling worden gedurende 1 jaar gilteritinib (eenmaal daags) of midostaurine (tweemaal daags) als capsule ingenomen.

## Inschatting van belasting en risico

Onderzoeken (bijvoorbeeld beenmerg- en bloedbeoordelingen) van patiënten in deze studie zullen grotendeels de standaardzorg volgen die ook zou worden gegeven aan patiënten die niet zouden deelnemen aan een klinische onderzoek. Er wordt daarom verwacht dat de extra belasting van onderzoeksgerelateerde risico's beperkt zal zijn.

## Contactpersonen

### Publiek

HOVON

Dr. Molewaterplein 40  
Rotterdam 3015 GD  
NL

### Wetenschappelijk

HOVON

Dr. Molewaterplein 40  
Rotterdam 3015 GD  
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)

- Leeftijd  $\geq 18$  jaar
- Nieuw gediagnosticeerde AML of MDS met toegenomen aantal blasten-2 (EB2) gedefinieerd volgens WHO-criteria (appendix A), met centraal gedocumenteerde FLT3-genmutatie (ofwel TKD of ITD of beide). AML kan secundair zijn aan eerdere hematologische aandoeningen, inclusief MDS en / of therapie-gerelateerd. Patiënten kunnen een eerdere behandeling gehad hebben met erytroïde stimulerende middelen (ESA) of hypomethylerende stoffen (HMA's) voor een antecedente fase van MDS. ESA en HMA's moeten minstens vier weken vóór registratie worden gestopt.
- FLT3-mutatie vastgesteld door DNA-fragmentanalyse PCR voor FLT3-ITD en FLT3-TKD-mutatie. Positiviteit wordt gedefinieerd als een FLT3-ITD- of FLT3-TKD / FLT3-WT-verhouding van  $\geq 0,05$  (5%).
- Patiënt is geschikt voor intensieve chemotherapie
- Patiënt is geschikt voor orale toediening van onderzoeksgeneesmiddel
- WHO / ECOG-prestatiestatus  $\leq 2$
- Adequate leverfunctie bewezen door
  - o Serum totaal bilirubine  $\leq 2,5$ x bovengrens van normaal (ULN) tenzij veroorzaakt door leukemie betrokkenheid na schriftelijke goedkeuring door de (co) hoofdonderzoeker
  - o Aspartaat-aminotransferase (AST), alanine-aminotransferase (ALT) en alkalische fosfatase (ALP)  $\leq 3,0$  x ULN, tenzij veroorzaakt door leukemie betrokkenheid na schriftelijke toestemming van de (co) hoofdonderzoeker
- Adequate nierfunctie gedefinieerd door creatinineklaring  $> 40$  ml / min op basis van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van Cockcroft-Gault
- Schriftelijke toestemmingsverklaring
- Patiënt is in staat om toestemming te geven
- Vrouwelijke patiënt moet aan een van de volgende criteria voldoen:

o In niet-vruchtbare leeftijd:

\* Postmenopauzaal (gedefinieerd als ten minste 1 jaar zonder menstruatie) zijn voorafgaand aan de screening, of

\* Gedocumenteerde chirurgisch steriele posthysterectomie of status van posthysterectomie (ten minste 1 maand voorafgaand aan de screening)

o Of, als van vruchtbare leeftijd,

\* Ermee akkoord gaan niet zwanger proberen te worden tijdens het onderzoek en gedurende 6 maanden na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel

\* En een negatieve urine- of serumzwangerschapstest bij screening

\* En, indien heteroseksueel actief, ermee akkoord gaan om een doeltreffende\* anticonceptiemethode gebruiken tijdens de studie en gedurende minstens 6 maanden na de studiebehandeling

\* Zeer doeltreffende vormen van anticonceptie zijn:

- Consistent en correct gebruik van erkende hormonale anticonceptie die de ovulatie remmen,

- Erkend spiraaltje (IUD) of intra-uterien systeem (IUS),

- Afbinding van de eileiders,

- Vasectomie (een vasectomie is een zeer effectieve anticonceptiemethode mits de afwezigheid van sperma is bevestigd. Als dat niet het geval is, moet er een extra zeer effectieve anticonceptiemethode worden gebruikt.)

- De man is steriel door orchidectomie.

- Seksuele onthouding wordt alleen als een zeer effectieve methode beschouwd als deze wordt gedefinieerd als het zich onthouden van gemeenschap tijdens de gehele periode van risico die verband houdt met de studiegrootte.

\* In de lijst is niet alles inbegrepen. Voorafgaand aan de inschrijving, is de onderzoeker verantwoordelijk voor het bevestigen van de patiënt tijdens de protocolgedefinieerde periode gebruik te maken van zeer effectieve vormen van anticonceptie per de vereisten van het CTFG-richtsnoer 'Aanbevelingen met betrekking tot anticonceptie en zwangerschapstesten in klinische onderzoeken', september 2014 (en eventuele updates daarvan).

o Een vrouwelijke patiënt moet ermee akkoord gaan om geen borstvoeding te geven vanaf de screening en gedurende de gehele onderzoeksperiode, en gedurende 2 maanden en 1 week na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.

o Een vrouwelijke patiënt mag geen eicellen doneren vanaf de screening en gedurende de gehele onderzoeksperiode, en gedurende 6 maanden na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.

- Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken volgens aanvaarde normen, naast een barrièremethode die begint bij screening en doorgaan gedurende de onderzoeksperiode en gedurende 4 maanden en 1 week na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.

- Mannelijke patiënten mogen geen sperma doneren vanaf de screening en gedurende de gehele onderzoeksperiode en gedurende 4 maanden en 1 week na de definitieve toediening van het studiegeneesmiddel.

- De patiënt stemt ermee in niet deel te nemen aan een ander interventie onderzoek tijdens de behandeling

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

- Eerdere chemotherapy voor AML of MDS-EB2, inclusief eerdere behandeling met hypomethylerende middelen. Hydroxyurea is toegestaan voor de regulatie van perifere leukemie blasten bij patiënten met leukocytose (bijv. Witte bloedcellen [WBC] getal  $> 30 \times 10^9 / L$ )
- Acute promyelocyten leukemie (APL) met PML-RARA of een van de andere pathognomonische variant van fusiegenen / chromosoomtranslocaties
- Blastencrisis na CML
- Bekende of vermoedelijke overgevoeligheid voor midostaurine of gilteritinib en / of hulpstoffen
- Patiënt die behandeling nodig heeft met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die sterke inductors zijn van cytochroom P450 (CYP) 3A
- Borstvoeding aan het begin van de onderzoeksbehandeling
- Actieve infectie, inclusief hepatitis B- of C- of HIV-infectie die bij toeval ongecontroleerd is. Een infectie die wordt gecontroleerd met een goedgekeurde of nauwlettend gecontroleerde antibioticum / antivirale / antischimmelbehandeling is toegestaan.
- Patiënten met een momenteel actieve tweede maligniteit. Patiënten worden niet geacht een momenteel actieve maligniteit te hebben als zij de therapie hebben voltooid en worden door hun arts geacht minder dan 30% kans te hebben op een recidief binnen één jaar. Echter, patiënten met de volgende geschiedenis / condities zijn toegestaan:
  - o Basale en plaveiselcelcarcinoom van de huid;
  - o In situ carcinoom van de cervix;
  - o In situ carcinoom van de borst;
  - o Incidentele histologische bevinding van prostaatkanker
- Significante actieve hartziekte binnen 6 maanden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling, waaronder:
  - o New York Heart Association (NYHA) Congestief hartfalen van klasse III of IV;
  - o Myocard infarct;
  - o Instabiele angina pectoris en / of beroerte;
  - o Linker ventrikel ejectiefractie (LVEF)  $< 40\%$  gemeten door ECHO- of MUGA-scan binnen 28 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling
- QTc-interval met behulp van Fridericia's formule (QTcF)  $\geq 450$  msec (gemiddelde van triplobepalingen) of andere factoren die het risico op QT-verlenging of aritmische gebeurtenissen (bijv. Hartfalen, familiegeschiedenis van lang QT-interventiesyndroom) vergroten. Verlengd QTc-interval geassocieerd met bundeltakblok of pacemaking is toegestaan met schriftelijke goedkeuring van de (co) hoofdonderzoeker.
- Patiënt met hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie voor registratie (gedefinieerd als waarden onder LLN) Opmerking: met elektrolytsuppletie mogen LLN-waarden worden gecorrigeerd vóór registratie.
- Dysfagie, kortedarmsyndroom, gastroparese of andere aandoeningen die de

inname of gastro-intestinale absorptie van oraal toegediende geneesmiddelen beperken

- Klinische symptomen die wijzen op actieve leukemie van het centraal zenuwstelsel (CZS) of bekende leukemie bij het centrale zenuwstelsel. Evaluatie van cerebrospinale vloeistof (CSF) tijdens screening is alleen nodig als er een klinisch vermoeden bestaat van betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel door leukemie tijdens screening
- Onmiddellijke levensbedreigende, ernstige complicaties van leukemie, zoals ongecontroleerde bloeding en / of verspreide intravasculaire stolling
- Elke andere medische of psychologische aandoening die door de onderzoeker wordt geacht waarschijnlijk te interfereren met het vermogen van een patiënt om geïnformeerde toestemming te geven of deel te nemen aan het onderzoek
- Elke psychologische, familiale, sociologische en geografische toestand welke het naleven van het onderzoeksprotocol en het follow - up schema potentieel belemmert

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 20-12-2019            |
| Aantal proefpersonen:   | 250                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|        |              |
|--------|--------------|
| Soort: | Geneesmiddel |
|--------|--------------|



|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Merknaam:       | ASP2215                                          |
| Generieke naam: | Gilteritinib                                     |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Rydapt                                           |
| Generieke naam: | Midostaurine                                     |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-08-2018         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 01-08-2019         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 02-08-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 02-10-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 15-10-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-07-2020         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-08-2020         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 15-08-2021         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-08-2021         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-09-2021         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 12-12-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 23-12-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-02-2023         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 01-03-2023         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 10-03-2023         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-03-2023         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-11-2023         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-02-2024         |
| 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                     |
|--------------------|------------------------|
| CTIS               | CTIS2022-502478-18-00  |
| EudraCT            | EUCTR2018-000624-33-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT04027309            |
| CCMO               | NL66038.029.18         |