

# EEN OPEN-LABEL VERLENGINGSONDERZOEK VOOR PROEFPERSONEN MET CHRONISCHE MYELOÏDE LEUKEMIE (CML) DIE EERDER HEBBEN DEELGENOMEN AAN BOSUTINIB- ONDERZOEK B1871006 OF B1871008.

Gepubliceerd: 04-06-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

De doelstellingen van het huidige onderzoek zijn:1. De behandeling met bosutinib op lange termijn mogelijk te maken voor patiënten in de chronische of geaccelereerde fase van Ph+ CML die bosutinib hebben gehad tijdens een vorig, door Pfizer...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47755

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

9002/0187 (B1871040)

### Aandoening

- Leukemieën

### Synoniemen aandoening

bloedkanker, kwaadaardige neoplasie van het bloedvormend weefsel

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Pfizer

**Overige ondersteuning:** by the Sponsor (Pfizer Inc.)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Fase III, Leukemie, Open-label

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het doel van het onderzoek is om toegang op lange termijn tot de behandeling met bosutinib te verschaffen, en om de veiligheid, verdraagbaarheid en duur van het klinische voordeel op de lange termijn te beoordelen zonder enige formele tests van hypothesen; er is daarom geen formeel primair eindpunt. Er is bovendien gepland dat de te verzamelen gegevens van de eerstelijns patiënten in de chronische fase zullen verschillen ten opzichte van latere-lijns en geavanceerde patiënten.

Voor alle patiënten, ongeacht de lijn van behandeling:

- De veiligheid van bosutinib op lange termijn, inclusief type, incidentie, hevigheid, timing, ernst en relatie van ongewenste voorvallen (AE's) en laboratoriumafwijkingen, alsmede de reden voor het beëindigen van de behandeling. Er zal speciale nadruk worden gelegd op diarree om te voldoen aan de eis van EMA na goedkeuring;
- Bestaande BCR\*ABL-mutaties als de patiënten stoppen met bosutinib. (Voor alle patiënten behalve die zijn ingeschreven bij centra in China);
- Algemene overleving (\*OS\*);

- Voldoen aan de EMA-vereiste na goedkeuring om de farmacokinetische analyse van C<sub>dal</sub> van bosutinib in dit onderzoek te vergelijken met de C<sub>dal</sub> van eerdere onderzoeken.

Voor tweedelijns of latere-lijns patiënten uit onderzoek B1871006 die nog worden behandeld met bosutinib worden de volgende werkzaamheidseindpunten geëvalueerd:

- De duur van hematologische en cytogenetische reacties;
- De progressievrije overleving;
- De tijd van transformatie naar de geaccelereerde fase of blastencrisis.

### **Secundaire uitkomstmaten**

N/A

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

Bosutinib (Bosulif®) is een orale, biobeschikbare, sterke, selectieve, dubbele Src-Abl tyrosinekinaseremmer (TKI), die is ontwikkeld in tabletvorm voor de behandeling van volwassen patiënten met Philadelphia-positieve (Ph+) chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase, die eerder met een andere tyrosinekinasetherapie zijn behandeld.

CML is de vierde meest voorkomende leukemie bij volwassenen; elk jaar zijn er bijna 5.000 nieuwe gevallen in de Verenigde Staten.<sup>1</sup> CML verloopt als regel in drie fasen. In de initiële, chronische fase worden de meeste patiënten gediagnosticeerd; uiteindelijk ontwikkelt deze fase zich tot een meer gevorderde acceleratiefase, die culmineert in een blastencrisis, een zeer behandelings-refractaire vorm van acute leukemie die een myeloïd of lymfoïd

fenotype vertoont. De transformatie van CML van een dodelijke ziekte in een chronische ziekte die zich in het afgelopen decennium heeft voorgedaan, is toe te schrijven aan de ontwikkeling van TKI\*s, kleine moleculen die de kinaseactiviteit van BCR-ABL1(2) remmen.

Bosutinib wordt ontwikkeld voor de behandeling van philadelphiachromosoom-positieve (Ph+) chronische myelogene leukemie (CML) en om ziekteprogressie uit te stellen bij patiënten met autosomaal dominante polycystische nierziekte (ADPKD). De ervaring met bosutinib bij mensen is gebaseerd op preliminaire informatie van patiënten in klinische onderzoeken, inclusief patiënten met Ph+ leukemie, patiënten met solide tumoren, waaronder gevorderde of metastatische borstkanker, patiënten met autosomaal dominante polycystische nierziekte en gezonde patiënten. Zoals beschreven in de Onderzoekersbrochure over bosutinib van mei 2016, hebben ongeveer 2.478 patiënten, inclusief 2.141 patiënten met kanker, ten minste 1 dosis bosutinib gekregen in 24 klinische onderzoeken.

In de fase 1-, fase 2- en fase 3-onderzoeken die tot op heden zijn uitgevoerd is aangetoond dat bosutinib een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft. In het algemeen omvatten AE's met bosutinib voornamelijk laaggradige gastro-intestinale toxiciteiten en algemene symptomen, zoals vermoeidheid en asthenie. Andere vaak voorkomende AE's zijn uitslag en verhoogde plasmawaarden van hepatisch transaminase (alanineaminotransferase [ALAT] en aspartaataminotransferase [ASAT]). Na continue dagelijkse toediening bij kankerpatiënten verdwenen de meeste gastro-intestinale AE's met therapie, onderbreking van de behandeling en/of verlaging van de dosis en minder vaak door beëindiging van bosutinib in geval van dosisbeperkende toxiciteiten.

Op 4 september 2012 is bosutinib goedgekeurd door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) voor de behandeling van volwassen patiënten met Ph+ CML in de chronische en geaccelereerde fase en een blastencrisis, die resistent waren voor een eerdere therapie of deze niet konden verdragen. Onlangs, op 17 januari 2013, heeft de CHMP een positief advies verleend en aanbevolen bosutinib een voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen te verlenen in de Europese Unie (EU), voor de behandeling van volwassen patiënten met Ph+ CML in de chronische en acceleratiefase en blastencrisis, die eerder waren behandeld met een of meer tyrosinekinaseremmers en voor wie imatinib, nilotinib en dasatinib niet als geschikte behandelingsopties worden beschouwd. Die goedkeuringen zijn verleend voornamelijk gebaseerd op de resultaten van het fase 1/2-onderzoek (B1871006) bij volwassen patiënten met Ph+ leukemie bij wie eerdere TKI-therapie had gefaald, en ondersteund door de resultaten verkregen als onderdeel van het fase 3-onderzoek (B1871008), waarin bosutinib met imatinib werd vergeleken bij recent gediagnosticeerde patiënten met Ph+ CML in de chronische fase.

Dit onderzoek is een behandelingsverlengingsprotocol dat erop is gericht om langetermijnbehandeling met bosutinib mogelijk te maken voor patiënten in een

chronische of gevorderde fase van Ph+ CML die bosutinib hebben gehad in een vorig door Pfizer gesponsord onderzoek naar CML (d.w.z. onderzoek B1871006 en B1871008) en die naar het oordeel van de onderzoeker mogelijk klinisch voordeel zouden kunnen hebben van een voortgezette behandeling met bosutinib. Dit onderzoek zal ook de verzameling van gegevens van de daaropvolgende TKI-therapie en de overleving op lange termijn mogelijk maken van al deze patiënten, inclusief die patiënten die de behandeling al hebben beëindigd en nu in de langetermijn-follow-upfase van het hoofdonderzoek zijn of dit hebben voltooid. En tenslotte zal dit onderzoek voldoen aan de eis van het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency (EMA)) om na de goedkeuring, veiligheidsgegevens over de incidentie van diarree na overschakeling van het preparaat in het klinisch onderzoek op het commerciële bosutinibpreparaat te verzamelen en te analyseren. Er moet tevens alles in het werk worden gesteld om geschikte patiënten in te schrijven bij dit verlengingsonderzoek. De patiënten die in China zijn ingeschreven, zijn vanwege een gebrek aan lokale hulpbronnen, uitgesloten van de vereisten voor de farmacokinetische (PK) en mutatieanalyses van de BCR ABL-kinasedomeintest.

## **Doel van het onderzoek**

De doelstellingen van het huidige onderzoek zijn:

1. De behandeling met bosutinib op lange termijn mogelijk te maken voor patiënten in de chronische of geacceleerde fase van Ph+ CML die bosutinib hebben gehad tijdens een vorig, door Pfizer gesponsord onderzoek naar CML (d.w.z. onderzoek B1871006 en B1871008) en die naar het oordeel van de onderzoeker mogelijk klinisch voordeel zouden kunnen hebben van een voortgezette behandeling met bosutinib;
2. Veiligheids- en werkzaamheidsgegevens op de lange termijn voor bosutinib te verzamelen;
3. De duur van de klinische voordelen voor Ph+ CML-patiënten behandeld met bosutinib te beoordelen;
4. Te voldoen aan de eis van het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency (EMA)) om na de goedkeuring, veiligheidsgegevens over de incidentie van diarree na overschakeling van het preparaat in het klinisch onderzoek op het commerciële bosutinibpreparaat te verzamelen en te analyseren.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een open-label behandelingsverlengingsprotocol voor bosutinib. Dit protocol zal worden aangeboden aan die bosutinib-patiënten die eerder in een van de twee hoofdonderzoeken naar bosutinib bij CML (B1871006 of B1871008) waren opgenomen.

Te includeren patiënten omvatten de proefpersonen die \* ten tijde van goedkeuring van dit protoamendmentl \* nog steeds bosutinib krijgen in een van beide hoofdonderzoeken en naar het oordeel van de onderzoeker voordeel hebben van de behandeling met bosutinib, en tevens patiënten die al zijn gestopt met bosutinib als onderdeel van de hoofdonderzoeken en zich nu in de follow-up voor de overleving bevinden. Als onderdeel van het verlengingsonderzoek zal de eerstgenoemde groep bosutinib blijven krijgen; de laatstgenoemde groep zal alleen in de follow-up voor de overleving op lange termijn worden ingeschreven.

Om de meest nauwkeurige en onbevooroordeelde statistische analyse van de overleving op lange termijn te verkrijgen moeten bovendien zo veel mogelijk patiënten die bosutinib hebben gehad worden opgenomen in het verlengingsonderzoek, inclusief de patiënten die de 2 jaar follow-up hebben voltooid zoals gepland in het onderzoek B1871006, en het onderzoek daarna hebben beëindigd. Om die reden moet alles in het werk worden gesteld om opnieuw contact op te nemen met alle patiënten die het hoofdonderzoek B1871006 hebben voltooid en hun de gelegenheid bieden om aan het verlengingsonderzoek deel te nemen.

Elke patiënt blijft maximaal 10 jaar in het verlengingsonderzoek, voor behandeling met bosutinib of de follow-up voor overleving op lange termijn, tot de laatste patiënt 10 jaar follow-up heeft afgerond, te rekenen vanaf de datum van zijn/haar eerste dosis bosutinib in het hoofdonderzoek. Wanneer die mijlpaal is bereikt, wordt het huidige onderzoek afgesloten. Op dat moment gaan de patiënten die nog steeds voordeel van bosutinib ondervinden over naar de geschiktste therapie die op dat moment beschikbaar is.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Dit is een open-label verlengingsprotocol voor de behandeling met bosutinib. Dit protocol zal worden aangeboden aan die bosutinib-patiënten die eerder waren opgenomen in een van de twee hoofdonderzoeken naar bosutinib bij CML (B1871006 of B1871008). In dit verlengingsonderzoek krijgen patiënten die nog steeds worden behandeld open-label bosutinib. In dit onderzoek zal het commerciële bosutinibpreparaat worden gebruikt. De dosering is continu en in de dosis die momenteel wordt toegediend in het betreffende hoofdonderzoek. Elke patiënt krijgt dagelijks bosutinib tot de laatste patiënt 10 jaar follow-up heeft afgerond, tenzij er progressie van de aandoening, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden, intrekking van de toestemming of beëindiging van het onderzoek door de sponsor optreedt.

### **Inschatting van belasting en risico**

Voor een lijst met bijwerkingen en risico's van bosutinib, zie sectie E9 van dit formulier.

Voordelen:

Het is mogelijk dat de conditie of gezondheid van de patiënt zal verbeteren vanwege zijn/haar deelname aan het onderzoek. Er is echter geen garantie dat de patiënt op enige wijze voordeel zal behalen. De informatie van dit onderzoek kan andere mensen in de toekomst helpen..

## Contactpersonen

### Publiek

Pfizer

East 42nd Street 235  
New York NY 10017  
US

### Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd Street 235  
New York NY 10017  
US

## 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)

Patiënten moeten aan alle volgende inclusiecriteria voldoen om in aanmerking te  
7 - EEN OPEN-LABEL VERLENGINGSONDERZOEK VOOR PROEFPERSONEN MET CHRONISCHE MYELOÏDE ...  
26-06-2025

komen voor inschrijving in het onderzoek:

1. Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd geïnformeerde toestemmingsdocument dat aangeeft dat de patiënt (of een wettelijke vertegenwoordiger) is geïnformeerd over alle relevante aspecten van het onderzoek.
2. Eerdere opname in de bosutinib-groep van een van de twee Pfizer-hoofdonderzoeken: B1871006 of B1871008. Dit omvat:
  - a. De patiënten die nog steeds bosutinib krijgen in onderzoek B1871006 of onderzoek B1871008;
  - b. Patiënten die zijn gestopt met bosutinib maar zich nog in de langetermijn-follow-upfase van het onderzoek B1871006 of B1871008 bevinden;
  - c. Patiënten uit het onderzoek B1871006 die zijn gestopt met bosutinib en de langetermijn-follow-upperiode al hebben voltooid.
3. Patiënten die bereid en in staat zijn zich aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, de laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures te houden.
4. Mannelijke en vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen om een zeer effectieve anticonceptiemethode toe te passen gedurende het volledige onderzoek en ten minste 30 dagen na de laatste dosis van de toegewezen behandeling. Een patiënt is in de vruchtbare leeftijd indien hij/zij naar de mening van de onderzoeker biologisch in staat is kinderen te krijgen en seksueel actief is.

Om beschouwd te worden als een vrouwelijke patiënt die geen kind kan krijgen, moet de patiënt voldoen aan ten minste 1 van de volgende criteria:

- a. menopauzaal zijn; dit wordt als volgt gedefinieerd: geen regelmatige menstruatie gedurende ten minste 12 achtereenvolgende maanden zonder andere pathologische of fysiologische oorzaak, of een serumfollikelstimulerend-hormoon- (FSH) spiegel die de postmenopauzale status bevestigt;
- b. een gedocumenteerde hysterectomie en/of bilaterale oöforectomie hebben ondergaan;
- c. medisch bevestigd en gedocumenteerd ovarieel falen hebben.

Alle overige vrouwelijke patiënten (inclusief vrouwelijke patiënten met een tubaligatie) worden geacht een kind te kunnen krijgen.

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

Patiënten die voldoen aan een of meer van de volgende voorwaarden zullen niet in het onderzoek worden opgenomen:

1. Deelname aan andere onderzoeken met (een) onderzoeksmiddel(en) (fases 1-4) terwijl de patiënt zich in de actieve behandelingsfase van het huidige onderzoek bevindt.
2. Patiënten die stafmedewerker zijn van het onderzoekscentrum en rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek, alsmede hun familieleden, stafmedewerkers van het centrum over wie de onderzoeker anderszins toezicht



uitoefent, of patiënten die Pfizer-werknemers zijn en rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek.

3. Een andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening, inclusief recente (binnen het afgelopen jaar) of actieve zelfmoordideeën of zelfmoordgedrag, of een laboratoriumafwijking die het risico van deelname of toediening van het onderzoeksmiddel zou kunnen verhogen, of de interpretatie van de onderzoeksresultaten zou kunnen verstoren en, naar het oordeel van de onderzoeker, zou de patiënt ongeschikt voor deelname aan dit onderzoek kunnen maken., 4. Zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, vruchtbare mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd die niet bereid of niet in staat zijn om voor de duur van het onderzoek en gedurende ten minste 28 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel 2 zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken, zoals in dit protocol wordt beschreven.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-02-2014
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bosulif
Generieke naam:	Bosutinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-01-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-05-2017  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 06-06-2017  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 25-04-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 31-08-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 15-11-2018  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 27-03-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 12-07-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 29-07-2019  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

## 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

<b>Register</b>	<b>ID</b>
EudraCT	EUCTR2013-000691-15-NL
CCMO	NL44626.056.13