

SUSTRENIM - GIMEMA CML1415 / HOVON 142 CML

Gepubliceerd: 30-04-2018 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510434-83-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In het onderzoek zal bij nieuw gediagnosticeerde CP-CML-patiënten onderzoek worden gedaan naar de werkzaamheid van NIL als...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53116

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 142 CML

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

chronisch myeloide leukemie, CML

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Fondazione GIMEMA Franco Mandelli Onlus

Overige ondersteuning: Novartis, The GIMEMA Foundation; KWF (subsidie aangevraagd)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BCR-ABL+ chronisch myeloide leukemie, Imatinib, Nilotinib, Therapie-vrije

remissie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Evalueren van de percentages moleculaire respons (MR4.5) bij 24 maanden
- Evalueren van het percentage patiënten die in aanhoudende behandelingsvrije remissie ($\geq$ MR3.0) blijven zonder moleculair recidief 12 maanden na aanvang van de TFR-fase. Moleculair recidief wordt gedefinieerd als verlies van MMR, of bevestigd verlies van MR3.0.

Secundaire uitkomstmaten

1. Monitoren van de moleculaire respons
2. Progressievrije overleving (PFS) in de twee armen van het onderzoek
3. Totale overleving in de twee armen van het onderzoek
4. Percentages majeure moleculaire respons (MR3.0) tijdens het onderzoek in de twee armen van het onderzoek
5. De dynamiek van moleculaire respons
6. Het verband tussen baselinekenmerken en de primaire doelstellingen
7. Het verband tussen vroege moleculaire respons en de primaire doelstellingen
8. Beoordelen van het veiligheidsprofiel van beide armen
9. Bepalen van het percentage en de tijdverdeling van oorzaken van stopzetting van de eerstelijns- TKI
10. Onderzoeken van de verschillen in levenskwaliteit (QoL) tussen de behandelingsarmen in de loop der tijd

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het belangrijkste doel van elk nieuw klinisch onderzoek naar de behandeling van CML met een tyrosinekinaseremmer (TKI) moet het bereiken van een zogenaamde toestand van behandelingsvrije remissie (treatment-free remission, TFR) zijn, gedefinieerd als een aanhoudende reductie van leukemische massa geïnduceerd door behandeling gevolgd door stopzetting van de behandeling zonder verlies van de respons. Enkele belangrijke, maar kleine en ongecontroleerde onderzoeken hebben inderdaad het 'proof-of-principle' geleverd dat behandeling met TKI kan leiden tot TFR en dat een diepe moleculaire respons (deep molecular response, DMR) vereist is om die toestand te bereiken. Het is momenteel niet duidelijk of TFR overeenkomt met eradicatie van leukemiecellen of anders met een functioneel evenwicht tussen het groeipotentieel ervan en de leukemiebestrijding door de gastheer. In deze context kan het traditionele en conservatievere eindpunt van alle protocollen voor kankerbehandeling, namelijk totale overleving, niet langer voldoende zijn om de uitkomst van de behandeling te evalueren. Na de introductie van imatinib (IM), de eerste TKI, en van de andere tweedegeneratie-TKI's, komt de levensverwachting van CML-patiënten inderdaad dicht bij die van personen zonder leukemie of is de levensverwachting misschien zelfs hetzelfde. De indrukwekkende invloed op de totale overlevingskans is waargenomen met alle TKI's die werden gebruikt als eerstelijnsbehandeling. Daarom is het nu moeilijk om een klinisch onderzoek op te zetten met als doel het verbeteren van de totale overleving of om superioriteit van de ene TKI ten opzichte van de andere TKI's aan te tonen met behulp van dit eindpunt. Bovendien heeft de continue, levenslange behandeling die nodig is om CML te behandelen een aantal belangrijke gevolgen: fysiek, d.w.z. de onbedoelde bijwerkingen en de toxiciteit van de chronische behandeling, sociaal en psychologisch, d.w.z. gezinsplanning, werkplanning, angst en depressie veroorzaakt door leven met leukemie. Zelfs met financiële gevolgen zou rekening gehouden moeten worden, aangezien behandeling met TKI's duur is en het aantal CML-patiënten geleidelijk groeit.

Dit door de onderzoeker gesponsorde onderzoek is het eerste onderzoek dat is opgezet om prospectief een behandelbeleid voor CML gebaseerd op een tweedegeneratie-TKI (NIL) in de eerste lijn te vergelijken met een behandelbeleid van eerstelijns IM, met switch naar NIL alleen bij de patiënten die geen optimale respons op IM bereiken. Een van de twee belangrijkste doelen van het huidige onderzoek is het evalueren van de percentages TFR 1 jaar na stopzetting van TKI na vier jaar behandeling met TKI in een gerandomiseerde vergelijking tussen patiënten die een frontlijnbehandeling krijgen met NIL 300 mg 2dd versus degenen die worden behandeld met IM 400 mg 1dd, met switch naar NIL 300 mg 2dd in geval van uitblijven van een optimale respons volgens de ELN2013-aanbevelingen (> 10% BCR/BL-gehalte bij 3 maanden, > 1% bij 6 maanden en > 0,1% bij 12 maanden). Het risico op moleculair recidief tijdens TFR varieert van 40 tot 60%, en treedt meestal op binnen het eerste jaar na

stopzetting. Recente bewijzen suggereren dat het verlies van MR3.0 veilig kan worden beschouwd als trigger om de behandeling te herstarten, wat tot een langere TFR leidt. Het tweede belangrijke doel van het onderzoek is het evalueren van de percentages MR4.5 bij 24 maanden in de twee behandelingsarmen (NIL 300 mg 2dd vs. IM 400 mg 1dd met switch naar NIL voor optimalisering van de behandeling) als coprimair eindpunt, aangezien de percentages voor DMR strikt afhankelijk zijn van de kinetiek van restziekte gedurende de eerste jaren van de behandeling. Daarnaast zijn de percentages MR4.5 bij 24 maanden een direct en zuiver eindpunt voor de vergelijking van de twee soorten behandelbeleid van frontlijnbehandeling, d.w.z. NIL 300 mg 2dd versus IM 400 mg 1dd, met switch naar NIL 300 mg 2dd voor optimalisering van de behandeling. Daarom zal dit onderzoek een langdurige postmarketingsurveillance voorzien in een groot onafhankelijk onderzoek met vergelijking van twee verschillende strategieën voor frontlijnbehandeling van CML, wat extreem relevant is om te onderzoeken, met gebruikmaking van klinisch relevante eindpunten, de potentiële superioriteit van tweedegeneratie-TKI's als initiële behandeling van CP-CML. In dit protocol is alleen NIL gekozen als tweedegeneratie-TKI, omdat in een momenteel in het VK lopend, onafhankelijk klinisch onderzoek al onderzoek wordt gedaan naar dasatinib, de andere nieuwegeneratie-TKI die al is geregistreerd voor frontlijnbehandeling van CML. Het einddoel is bepalen wat de best geschikte opties zijn voor de eerstelijnsbehandeling van CML qua werkzaamheid, verdraagbaarheid en levenskwaliteit.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510434-83-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In het onderzoek zal bij nieuw gediagnosticeerde CP-CML-patiënten onderzoek worden gedaan naar de werkzaamheid van NIL als frontlijnbehandeling vs. IM gevolgd door een switch naar NIL in het geval van uitblijven van een optimale respons zoals gedefinieerd aan de hand van de ELN-criteria.

Onderzoeksopzet

fase III, interventie, prospectieve, multicenter en 2-armen randomisatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden ofwel voor de arm met imatinib behandeling gerandomiseerd ofwel voor de arm met nilotinib behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn mogelijk een aantal extra onderzoeken waar de patient extra voor naar het ziekenhuis zal moeten komen.

Naast de routine bloed- en beenmergafnames zullen er extra buisjes bloed en beenmerg worden afgenomen.
Het is mogelijk dat patiënten bijwerkingen ervaren van de gegeven behandeling.
Daarnaast worden patiënten gevraagd vragenlijsten in te vullen voor kwaliteit van leven onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Fondazione GIMEMA Franco Mandelli Onlus

Via Casilina 5
Roma 00182
IT

Wetenschappelijk

Fondazione GIMEMA Franco Mandelli Onlus

Via Casilina 5
Roma 00182
IT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten met een bevestigde diagnose van BCR/ABL+ CML in de chronische fase

(CP):

CML in gedocumenteerde chronische fase moet voldoen aan alle volgende criteria:

- < 15% blasten in perifere bloed
 - < 30% blasten plus promyelocyten in perifere bloed
 - < 20% basofielen in perifere bloed
 - $\geq 100 \times 10^9/l$ ($\geq 100.000/mm^3$) bloedplaatjes
2. Leeftijd ≥ 18
 3. ECOG-performancestatus van 0-2
 4. Bewijs voor typische BCR-ABL-transcripten die gevoelig zijn voor gestandaardiseerde RQ-PCR
 5. Voldoende eindorgaanfunctioneren, gedefinieerd als:
 - Totaal bilirubine $< 1,5 \times \text{ULN}$ (ULN = bovengrens van normaal in een lokaal instellingslaboratorium). Niet van toepassing voor patiënten met geïsoleerde hyperbilirubinemie (bijv. ziekte van Gilbert) graad < 3
 - SGOT (ASAT) en SGPT (ALAT) $\leq 3 \times \text{ULN}$
 - Serumamylase en -lipase $\leq 2 \times \text{ULN}$
 - Alkalische fosfatase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
 - Serumcreatinine $< 1,5 \times \text{ULN}$
 6. Ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming vóór alle onderzoeksprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met BCR-ABL-remmers gedurende langer dan 30 dagen.
2. Expressie van atypische BCR-ABL-transcripten, in plaats van het klassieke P210-coderingstype met de e13a2- of de e14a2-junctie bij de screening.
3. Eerdere middelen tegen kanker (hydroxyureum, anagrelide, interferon) voor CML gedurende langer dan drie maanden.
4. Diabetes mellitus die slecht onder controle is (gedefinieerd als HbA1c $> 8\%$).
5. Eerdere gedocumenteerde voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, waaronder myocardinfarct, coronaire bypass, coronarstent, en symptomatische angina pectoris zoals gedefinieerd op pagina 30 bij Exclusiecriteria.
6. Hypertensie die niet onder controle is.
7. Voorgeschiedenis van perifere arterieel obstructief vaatlijden.
8. Voorgeschiedenis van acute pancreatitis binnen 12 maanden vóór inclusie in het onderzoek, of een medische voorgeschiedenis van chronische pancreatitis.
9. Patiënten die actief behandeling krijgen met sterke CYP3A4-remmers en/of -inductoren die niet gestopt kan worden of geswitcht naar andere medicatie alvorens met het onderzoeksgeneesmiddel te beginnen.
10. Patiënten die momenteel een behandeling krijgen met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen en die niet veilig gestopt kan worden of geswitcht naar een ander geneesmiddel alvorens met het onderzoeksgeneesmiddel te beginnen.
11. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, gedefinieerd als alle vrouwen die fysiologisch in staat zijn zwanger te worden; tenzij ze effectieve

anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de toediening van de onderzoeksbehandeling.

12. Patiënten die niet in staat zijn om de instructies en vereisten voor het onderzoek te begrijpen en na te leven.

13. Weigering om geïnformeerde toestemming te geven.

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	21-12-2018
Aantal proefpersonen:	125
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Glivec
Generieke naam:	Imatinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tasigna
Generieke naam:	Nilotinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-04-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-01-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-10-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2022
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	CTIS2023-510434-83-00
EudraCT	EUCTR2015-005248-33-NL
CCMO	NL57699.029.16