

Kwaliteit van leven, overleving, comorbiditeiten, en farmaco-economie in acute myeloïde leukemie

Gepubliceerd: 07-08-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Het doel van het onderzoek is om kwaliteit van leven en overlevingstijd in patiënten met acute myeloïde leukemie te meten die geclassificeerd zijn als niet in aanmerking komend voor intensieve chemotherapie en met een HMA combinatietherapie in het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON53259

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

QSCOPE-AML

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Bloedkanker, Leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Centrum Leeuwarden

Overige ondersteuning: Wetenschapsfonds Medisch Centrum Leeuwarden

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute myeloïde leukemie, Farmacoeconomie, Kwaliteit van leven

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primary Objective:

- To assess how the quality of life develops throughout a patients journey in an unselected real-world population of AML patients treated with HMA combination regimens

Secundaire uitkomstmaten

Secondary Objectives:

- To assess overall survival of AML patients treated with HMA combination regimens in an unselected real-world population
- To calculate remission (CR/CRi/PR) rates
- To calculate event free survival (time between CR and progression of disease PD)
- To calculate rates of early death (ED, death within 30 days after diagnosis)
- To quantify healthcare usage (length of hospital stay, number of bonemarrow analysis, amount of transfusion usage, number of days under anti-infective treatment)
- To evaluate HMA combination regimens pharmaco-economically by calculating gained QALYs, price per gained QALY, and the ICER of the combination regimens compared against HMA monotherapy

Exploratory Objectives:

- To explore and describe how frail unselected real-world AML patients are at diagnosis using geriatric screening tools (G-8, 6CIT) and comorbidity tools (HCT-CI, AML-CM, Ferrara criteria lists, Wheatley Index, Charlson Comorbidity Index CCI)
- To explore which baseline characteristics such as patient priorities and results of clinical scoring tools (Ferrara, Wheatley, HCT-CI, AML-CM) predict overall survival, 1-year survival, remission rates, rates of treatment related mortality, and rates of ED best
- To explore how much time patients spend in the hospital (planned / unplanned, during first 2 cycles / during rest of treatment trajectory, under various regimens)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute Myeloïde Leukemie (AML) is een kwaadachtige aandoening van het beenmerg gekenmerkt door een slechte prognose vooral in oudere patiënten [1][2]. Gezien de jaarincidentie van 3-4,5 gevallen per 100.000 mensen is AML een zeldzame ziekte [3]. De mediane leeftijd bij diagnose is 68 en wordt AML op jonge leeftijd als een aparte entiteit beschouwd [1][2][3]. Patiënten jonger dan 65 jaar wordt meestal behandeld met zogeheten intensieve inductie chemotherapie met als doel complete of ten minste partiele remissie (met Minimal Residual Disease MRD). De remissie kan vervolgens door een allogene of autologe stamceltransplantatie consolideert worden. Oudere patiënten zijn helaas vaak niet fit genoeg om een dusdanig intensief behandeltraject -waaraan naast hoge kosten ook een bepaald risico op complicaties hangt- te ondergaan [1][3]. In 2012 en 2015 zijn de zogeheten hypomethyleerders (HMAs) Azacitidine (AZA) en Decitabine (DEC) beschikbaar gekomen als minder intensieve therapieopties voor ouderen met AML [4][5]. Hierdoor werd het gebruikelijk om patiënten in te delen in drie groepen (volgens de zogeheten Ferrara criteria): Patiënt is fit genoeg voor intensieve therapie, patiënt is niet fit genoeg voor intensieve therapie maar wel fit genoeg voor HMA gebaseerde therapie, en patiënt is ook niet fit genoeg voor HMA gebaseerde therapie [6]. Na de initiële periode waarin HMA

monotherapie de eerstelijnsbehandeling was voor patiënten die niet in aanmerking komen voor de intensieve chemo was, heeft intussen de VIALE-A studie indrukwekkend resultaten getoond waarbij toevoeging van Venetoclax VEN aan HMA therapie tot betere uitkomsten leidt [7]. Sinds maart 2022 is HMA+VEN daarom de eerstelijnsbehandeling voor oudere patiënten met AML. De combinatie van een HMA met een ander nieuw middel Ivosidenib blijkt zelfs tot nog betere uitkomsten te leiden dan HMA+VEN in patiënten met een bepaalde cytogenetische afwijking (IDH-1), maar blijft nog een tweedelijnsbehandeling [8].

Naast Ivosidenib zijn er diverse andere middelen die op dit moment in fase III studies onderzocht worden als toevoegingen aan HMA of HMA+VEN gebaseerde therapieën [8][9][10]. De verwachting is dan ook dat HMA gebaseerde combinatietherapieën de hoeksteen van de behandeling voor ouderen met AML zullen vormen en dat therapie steeds specifiek op het cytogenetische profiel van de patiënt afgestemd zal worden. In de klinische studies over deze nieuwe therapieën worden patiënt gerapporteerde uitkomstmaten, gemeten met vragenlijsten zoals de EORTC-QLQ-C30, vaak wel onderzocht. Maar opvallend genoeg blijven deze uitslagen regelmatig ongepubliceerd of worden pas jaren na de harde uitkomstmaten (zoals overlevingswinst) in tijdschriften met lagere impact factor gepubliceerd. Ervaringen uit klinische studies en de dagelijkse praktijk met bijvoorbeeld het AZA+VEN behandelingschema duiden erop dat de behandeling noemenswaardig intensiever is dan AZA monotherapie, aangezien patiënten meer tijd in het ziekenhuis liggen, vaker beenmergdiagnostiek ondergaan en meer bijwerkingen ervaren [7][8][9][10][11]. Een negatief effect van de intensievere combinatie therapieën op de levenskwaliteit QOL lijkt daarom ten minste plausibel.

Diverse baselinekarakteristieken (zoals functionele status, comorbiditeiten, mutatieprofiel, of bloedwaardes) van patiënten met AML zijn gecorreleerd met, en dus in bepaalde mate predictief voor, uitkomsten zoals overleving en levenskwaliteit. Er zijn meerdere prognostische tools ontwikkeld voor verscheidene doeleinden en verschillende groepen AML patiënten, zoals de Wheatley Index, de HCT-CI, de AML-CM, de ALFA1200, of de Liu-Index [6][12][13][14][15][16][17][18]. Het vooraf beter kunnen voorspellen welke patiënten een hogere kans op ernstige bijwerkingen hebben, zou behandelaren kunnen helpen identificeren welke patiënten het beste een meer of minder intensieve HMA mono of combinatie therapie kunnen ondergaan.

In lijn met het opnemen van HMA+VEN in de nationale en internationale behandelrichtlijnen als eerstelijnsbehandeling, is in Nederland de vergoeding van Venetoclax in het verzekerde pakket opgenomen. Gezien de hoge kosten van de nieuwe behandeling gaat hier een beoordelingsproces van het Zorginstituut Nederland ZIN aan vooraf. Hierbij werd gebruik gemaakt van de *proportional shortfalls* methode, een farmaco-economische techniek waarmee geschat werd dat de gemiddelde AML patiënt in Nederland 8,39 Quality Adjusted Lifeyears verliest [19]. In een farmaco-economisch model op basis van data van fabrikant AbbVie schat het ZIN in dat de inzet van HMA+VEN zou leiden tot 1,72 gewonnen QALYs per patiënt, terwijl de HMA monotherapie maar 0,75 QALY oplevert. In deze analyses is echter onvoldoende rekening gehouden met bijkomende kosten van bijvoorbeeld extra bloedtransfusies of langere ziekenhuisduur. Het zou daarom

interessant zijn om de QALY en zogeheten *Incremental Cost Effectiveness Ratio* opnieuw te berekenen voor HMA monotherapie versus HMA+VEN therapie, en hierbij ook rekening te houden met data zoals kwaliteit van leven, ziekenhuisduur en transfusiekosten. Derhalve is ons doel om meer informatie te verzamelen over patiënt karakteristieken, kwaliteit van leven, zorgkosten/verbruik en overleving in de oudere AML patiënt die wordt behandeld met HMA combinatie therapie.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om kwaliteit van leven en overlevingstijd in patiënten met acute myeloïde leukemie te meten die geclassificeerd zijn als niet in aanmerking komend voor intensieve chemotherapie en met een HMA combinatietherapie in het Medisch Centrum Leeuwarden behandeld worden. Ten tweede willen wij het predictieve vermogen van diverse ziektespecifieke, interventiespecifieke, en ziekteonspecifieke klinische tools op uitkomsten zoals overleving beoordelen. Ten derde willen wij de data over levenskwaliteit en overleving, verrijkt met data over zorgconsumptie, is geschikt voor de farmacoeconomische beoordeling van de nieuwe therapieën.

Onderzoeksopzet

The QSCOPE-AML study is a prospective, observational, single-centre, real world study. All de novo AML patients aged 65 or older that are classified as *not eligible for intensive chemotherapy* by the list 1 of the Ferrara criteria or by assessment of their haematologist and are treated with a HMA combination regimen in the Medical Centre Leeuwarden are included in the study. Patients are approached for participation in the study by the researchers with a patient information leaflet PIL, and an informed consent form is signed. Patients are followed prospectively until either loss-to-follow-up, death, or 01-06-2027. The EQ-5D-5L, EORTC-QLQ-C30 and FACIT questionnaires are taken before start of chemotherapy and again after 2, 4, 8, 12, 18, and 24 months. The patients priority questionnaire is taken once before start of chemotherapy. For assessing baseline characteristics and comorbidity scores the patients* medical history the EHR/EPD is reviewed. Time spend in the hospital (planned, unplanned, consultations, nights) is measured per cycle of chemotherapy starting from diagnosis. Transfusion dependence is measured cumulatively over the intervals 0-2, 2-4, 4-8, 8-12, 12-18, and 18-24 months.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden benaderd met de volgende vier vragenlijsten:

- De vrij algemene, 5 vragen omvattende EQ-5D-5L vragenlijst
- De op vermoeidheid gerichte, 7 vragen omvattende PROMIS-SF7a vragenlijst
- De kankerspecifieke, 30 vragen omvattende EORTC-QLQ-C30
- De vraag om vier behandeldoelen in een volgorde van belang te brengen.

Bij het includeren worden patiënten benaderd met alle 4 vragenlijsten, waarbij voor de EQ-5D, PROMIS, en EORTC vragenlijsten ook gevraagd wordt, hoe de patiënt de vragen 1 maand voor diagnose beantwoord zou hebben. Voor dit gesprek wordt van 45 minuut uitgegaan.

2, 4, 8, 12, 18, en 24 maand na diagnose worden de patiënten nog een keer met de EQ-5D, PROMIS, en EORTC vragenlijsten benaderd. Alle 42 vragen (5+7+30) zijn van kort en eenduidig karakter en hebben 4 tot 7 (meestal 5) antwoordmogelijkheden. De onderzoekers achtten 30 minuut een ruime schatting van het tijdsbestek per patiënt per afnamemoment.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Centrum Leeuwarden

Henri Dunantweg 2
Leeuwarden 8934AD
NL

Wetenschappelijk

Medisch Centrum Leeuwarden

Henri Dunantweg 2
Leeuwarden 8934AD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënt is gediagnosticeerd met de novo AML [ICD-10 = C92]
- Patiënt wordt behandeld in het Medisch Centrum Leeuwarden
- Patiënt is op moment van diagnose 65 jaar of ouder
- Patiënt wordt volgens de Ferrara criteria of de behandelende hematoloog geassocieerd als niet in aanmerking komend voor intensieve chemotherapie
- Patient wordt behandeld met HMA gebaseerde therapie
- Patient heeft Informed Consent Formulier ondertekend

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Beenmergdiagnostiek bevestigt diagnose AML niet
- Patiënten gediagnosticeerd APL (t(15;17), WHO 2016) [ICD-10 = C92.4]
- Patiënten gediagnosticeerd AMML (AML M4 / AML-M4eos) [ICD-10 = C92.5]
- Patiënten gediagnosticeerd with AMBL/AMCL (AML M5 / M5a / M5b) [ICD-10 = C93]

Onderzoeksoepzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 17-10-2023

Aantal proefpersonen: 100

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: RTPO, Regionale Toetsingscie Patientgebonden Onderzoek (Leeuwarden)

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
CCMO	NL85106.099.23