

# Een gerandomiseerd, open-label, fase III onderzoek in verschillende centra naar de effectiviteit en veiligheid van nilotinib versus imatinib in volwassen patiënten met een niet operabele of gemetastaseerde gastro-intestinale stromacel tumor (GIST)

Gepubliceerd: 25-02-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Vergelijken van progressievrije overleving (PFS) bij nilotinib en imatinib wanneer die worden gebruikt als standaardbehandeling van irresectabele en/of gemetastaseerde GIST bij patiënten die niet eerder behandeld zijn met TKI's of die recidiverende...

|                             |                                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                 |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON35647

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

ENEST-G1

### Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

GIST

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** eerstelijns behandeling, Gastrointestinale stromacel tumor, Imatinib, Nilotinib

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheidsvariable is progressievrije overleving.

### Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire werkzaamheidsvariabelen zijn disease control rate (DCR), time to treatment failure (TTF) en overall survival (OS).

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Gastro-intestinale stromale tumoren (GIST) zijn neoplasmen van mesenchymale origine waarvan wordt gedacht dat ze voortkomen uit de interstitiële cellen van Cajal of de precursor van hun mesenchymale stamcellen.

De behandeling van GIST heeft zich zeer snel ontwikkeld sinds de moleculaire pathogenese ervan is geïdentificeerd. GIST\*s reageren slecht op chemotherapie (<10% responspercentages) en de rol van radiotherapie bij de behandeling ervan is beperkt. Een operatieve ingreep is de eerstelijnsbehandeling voor resectabele, niet-gemetastaseerde GIST. Bij het merendeel van de patiënten komt het echter uiteindelijk weer terug of is de ziekte gemetastaseerd (40-90%).

Imatinib is de eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerde GIST.

Voor patiënten bij wie ziekteprogressie is opgetreden tijdens behandeling of die imatinib niet kunnen verdragen, is sunitinib beschikbaar als tweedelijnsbehandeling. Helaas lijkt het voordeel van zo'n tweedelijnsbehandeling kort te duren met een mediane ziektevrije overleving na slechts zo'n zes maanden. Bovendien is onlangs een onverwacht hoog percentage

persistente primaire hypothyreoïdie gemeld bij een groep van 42 patiënten die behandeld werden met sunitinib (36%). Anderen hebben hartaandoeningen waargenomen, meestal decompensatio cordis, bij 11% van de patiënten (N=75 patiënten) met voor imatinib resistente GIST die behandeld werd met sunitinib gedurende een mediaan van 33,6 weken.

De momenteel beschikbare behandelingen zijn niet per definitie optimaal voor patiënten met gemetastaseerde en/of irresectabele GIST, en er is potentieel voor nieuwe eerstelijnsbehandelingen die veiliger zijn en meer klinisch voordeel bieden.

Nilotinib is een zeer effectieve concurrerende Bcr-Abl-tyrosinekinaseremmer (TKI). Daarnaast remt nilotinib de tyrosinekinaseactiviteit van KIT en PDGFR\* die in verband worden gebracht met GIST\*s. Hoewel nilotinib en imatinib vergelijkbare effecten uitoefenen op doelenzymen KIT en PDGFR, zijn er ook grote verschillen in celtransport. Deze verschillen kunnen aanleiding geven tot veel hogere intracellulaire concentraties nilotinib, in vergelijking met imatinib.

## **Doel van het onderzoek**

Vergelijken van progressievrije overleving (PFS) bij nilotinib en imatinib wanneer die worden gebruikt als standaardbehandeling van irresectabele en/of gemetastaseerde GIST bij patiënten die niet eerder behandeld zijn met TKI\*s of die recidiverende GIST hebben na staken van adjuvante behandeling met imatinib.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een gerandomiseerd, open-label fase-III-onderzoek in meerdere centra met twee armen ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van nilotinib vs. imatinib.

In totaal 736 patiënten zullen 1:1 worden gerandomiseerd om ofwel nilotinib of imatinib te krijgen (368 patiënten per arm).

Dit onderzoek zal bestaan uit twee delen: een kernonderzoek gevolgd door een extensie-onderzoek, waarin patiënten een alternatieve behandeling in het kader van onderzoek zal worden geboden.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Vervanging van standaardbehandeling (imatinib) door nilotinib.

## **Inschatting van belasting en risico**

- Elke potentiële bijwerking van nilotinib en/of imatinib
- Lichamelijke onderzoeken met inbegrip van vitale functies, standaard-MRI/CT-scans, ECG, bloed voor PF-beoordeling, regelmatige controle

van hematologie (met inbegrip van stollingsparameters), bloedchemie, zwangerschapstest met bloed/urine.

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis

Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
NL

### Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
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 \* 18 jaar

Tenminste één meetbare aangedane plek op CT-/MRI-scan zoals gedefinieerd in RECIST-criteria

Histologisch bevestigde diagnose van irresectabele en/of gemetastaseerde GIST en ofwel:

- patiënt die niet eerder behandeld is geweest met een anti-neoplastische therapie met uitzondering van adjuvante imatinib;
- er is geen aantoonbare klinisch of radiografisch bewijs van ziekte/aandoening geconstateerd bij patiënt gedurende adjuvante behandeling met imatinib, patiënt heeft recidiverende GIST \* 6 maanden na staken van aanvullende behandeling met imatinib en daarna geen andere therapieën meer gehad.

WHO-performancestatus 0, 1 of 2

Patiënt heeft normaal functionerende organen, elektrolyet en merg

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

Eerdere behandeling met anti-neoplastische therapie (bijv. tyrosinekinaseremmers, chemotherapie, onderzoektherapie) met uitzondering van patiënten die behandeld zijn met adjuvante imatinib of patiënten bij wie opnieuw irresectabele en/of gemetastaseerde GIST geconstateerd is waarvoor een therapie nodig is.

Eerdere of gelijktijdige maligne aandoeningen behalve GIST met uitzondering van eerdere of gelijktijdige huidkanker (basaalcelcarcinoom), eerdere cervicaal carcinoom in situ

Verstoorde hartfunctie met inbegrip van het volgende:

- LVEF < 45% of onder de door het instituut bepaalde ondergrens van de normaalwaarde (welke het hoogst is) zoals vastgesteld aan de hand van een echocardiogram of MUGA-scan;
- Niet kunnen bepalen van QT-interval op het ECG;
- Volledige linkerbundeltakblok;
- Gebruik van ventriculaire pacemaker;
- Aangeboren lange QT-syndroom of bekend met lange QT-syndroom in de familie-anamnese;
- Aanwezigheid van klinisch significante ventriculaire of atriale tachyarritmieën of een daarmee belaste anamnese;
- Klinisch significant bradycardie in rust (< 50 slagen per minuut);
- QTc > 450 msec (berekend met de QTcF-formule) zoals vastgesteld aan de hand van de centrale interpretatie; Indien QTcF > 450 msec en elektrolyten niet binnen de normaalwaarden vallen, dienen elektrolyten te worden gecorrigeerd en moet de patiënt opnieuw gescreend worden op QTc;
- Tekenen van eerdere myocardiinfarct of een daarmee belaste anamnese;
- Instabiele angina pectoris in de anamnese (gedurende de laatste 12 maanden);
- Andere klinisch significante hartziekte (bv. decompensatio cordis of niet-gereguleerde hypertensie).

Ernstige en/of niet-gecontroleerde gelijktijdige medische ziekte die naar het oordeel van de onderzoeker onacceptabele veiligheidsrisico's met zich meebrengt of therapietrouw aan het protocol compromitteert, bv. niet-gereguleerde diabetes, actieve of niet-gecontroleerde infectie.

Significante aangeboren of verworven bloedingsstoornis die niet aan kanker is gerelateerd, in de anamnese.

Symptomatische hersenmetastase is bekend

Patiënt die 4 weken voorafgaand de randomizatie van het onderzoek een zware operatie

hebben ondergaan of die nog niet zijn hersteld van een eerdere operatie.

Gebruik van therapeutische coumarinederivaten (bv. warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon).

Patiënten die momenteel behandeld worden met medicijnen die het QT-interval zouden kunnen verlengen, en bij wie de behandeling niet zonder meer kan worden gestaakt of die niet kunnen overstappen op andere medicatie, voorafgaand aan aanvang van toediening van de studiemedicatie.

Patiënten die momenteel behandeld worden met sterke CYP3A4-remmers, bij wie de behandeling niet kan worden gestaakt of die niet kunnen overstappen op andere medicatie, voorafgaand aan aanvang van de studiemedicatie.

Patiënten die momenteel behandeld worden met sterke CYP3A4-inductoren, bij wie de behandeling niet kan worden gestaakt of die niet kunnen overstappen op andere medicatie, voorafgaand aan aanvang van de studiemedicatie.

Patiënten die momenteel behandeld worden met plantaardige middelen/medicijnen met sterke CYP3A4-inductoren of remmers, bij wie de behandeling niet kan worden gestaakt of die niet kunnen overstappen op andere medicatie, voorafgaand aan aanvang van de studiemedicatie.

Gastro-intestinale disfunctie of gastro-intestinale ziekte die de absorptie van studiemedicatie aanzienlijk kan beïnvloeden (bv. ulcusziekte, niet te beheersen misselijkheid, braken, diarree, malabsorptiesyndroom) behalve bij gastrectomie

Acute pancreatitis in de anamnese binnen 1 jaar na onderzoeksdeelname of chronische pancreatitis in de medische geschiedenis.

Actieve of chronische niet-gecontroleerde lever- of ernstige nierziekte die als niet-verwant aan ziekte wordt beschouwd.

Patiënten die binnen 4 weken radiotherapie met een brede veldgrootte hebben ondergaan of binnen 2 weken bestraling met een beperkte veldgrootte voor symptoomverlichting voorafgaand aan de randomizatie of die nog niet zijn hersteld van de bijwerkingen van deze behandelingen

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 03-08-2009  
Aantal proefpersonen: 10  
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 een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 25-02-2009  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 10-07-2009  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-05-2010  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 03-01-2011  
Soort: Amendement

|                     |                                                  |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 31-05-2011                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 24-08-2011                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 10-11-2011                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 15-11-2011                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 08-03-2013                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 16-05-2013                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 28-11-2013                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 28-02-2014                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |
| Toetsingscommissie: | METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                  |
| Datum:              | 17-03-2014                                       |
| Soort:              | Amendement                                       |

## 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                     |
|----------------|------------------------|
| EudraCT        | EUCTR2008-004758-34-NL |
| Ander register | N/A                    |
| CCMO           | NL26413.058.09         |