

# Een niet-geblindeerd fase-IIIb-onderzoek in meerdere centra naar nilotinib bij volwassen patiënten met recent gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoom- en/of Bcr-Abl-eiwitpositieve CML in de chronische fase

Gepubliceerd: 13-04-2010 Laatst bijgewerkt: 04-05-2024

Het doel van het huidige onderzoek is bevestiging van het percentage CMR bij gebruik van nilotinib door recent gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase uit een pan-Europese populatie in samenwerking met volgens EUTOS-normen werkende...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON36686

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Nilotinib effectiviteit en veiligheid in klinische studies (ENEST1st)

### Aandoening

- Leukemieën

### Synoniemen aandoening

chronische myeloïde leukemie

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma AG

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Chronisch, CML, Nilotinib, tyrosine kinase remmer

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primair doel:

- \* Evaluatie van het percentage CMR na 18 maanden behandeling met nilotinib.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelen:

- \* Evaluatie van het percentage jaarlijkse progressie en jaarlijkse voorvallen na 12 en na 24 maanden behandeling
- \* Evaluatie van het percentage majeure moleculaire respons na 12 en na 24 maanden behandeling
- \* Evaluatie van het percentage complete cytogenetische respons na 12 en na 24 maanden behandeling
- \* Evaluatie van het percentage CMR na 12 en na 24 maanden behandeling
- \* Evaluatie van het jaarlijkse percentage voorvallen bij patiënten die een CMR hebben bereikt na 12 maanden behandeling
- \* Evaluatie van de incidentvrije overleving (EFS) en algehele overleving (OS) na 12 maanden en na 24 maanden behandeling
- \* Evaluatie van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van nilotinib

Verkennde doelen:

\* Identificatie van de dynamiek van moleculaire respons en mogelijke patronen

\* Evaluatie van de kinetiek van MMR na 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 en 24 maanden

behandeling

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Chronische myeloïde leukemie (CML) is een klonale myeloproliferatieve aandoening van getransformeerde, primitieve hematopoëtische voorlopercellen. Kenmerkend bij CML is het philadelphiachromosoom (Ph) dat bij 95% van de patiënten wordt aangetroffen. Het daaruit voortvloeiende fusiegen codeert voor een BCR-ABL-eiwit met constitutieve tyrosinekinaseactiviteit die de groei van leukemiecellen bevordert. Het doel van de behandeling van CML is de normalisatie van hematopoëse (complete hematologische respons [CHR]), de eliminatie van de Ph+-cellen uit het beenmerg (complete cytogenetische respons [CCyR]) en een 3 log-reductie op de internationale schaal (MMR IS, Major Molecular Response \* 0,1%) van de verhouding BCR-ABL-transcripten uit monsters perifeer of beenmergbloed.

Chronische myeloïde leukemie kan effectief worden behandeld met Glivec (imatinib).

Niet alle patiënten bereiken echter een \*optimale respons\*. Daarnaast neemt bij sommige patiënten de verkregen respons af, met name in jaren 2 en 3 van de behandeling, en kan er bij hen sprake zijn van progressie naar een gevorderde fase van CML.

Nilotinib (Tasigna®, AMN107) is een rationeel ontworpen tweedegeneratietyrosinekinaseremmer met verbeterde doelspecificiteit ten opzichte van imatinib. Zijn werkzaamheid en veiligheid bij de behandeling van patiënten die resistent waren tegen imatinib of die niet verdroegen, leidde tot de registratie voor tweedelijnsbehandeling van CML in de chronische fase en in de acceleratiefase, en tot de verdere evaluatie van het gebruik ervan bij de behandeling van recent gediagnosticeerde CML. Een registratiestudie van nilotinib voor deze indicatie (CAMN107A2303) is in voorbereiding. De eerste resultaten van dit onderzoek laten de superioriteit zien van behandeling met Nilotinib 300 mg tweemaal daags (2dd) of 400 mg 2dd ten opzichte van imatinib 400 mg eenmaal daags (1dd) bij recent gediagnosticeerde patiënten met betrekking tot complete cytogenetische respons na 12 maanden (CCyR) en het percentage majeure moleculaire respons (MMR). Vooral het geschatte percentage progressie naar acceleratiefase/ blastencrisis was ook substantieel lager in de twee nilotinib-groepen (<1% voor beide doseringen) dan bij de met imatinib behandelde patiënten (4%).

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van het huidige onderzoek is bevestiging van het percentage CMR bij gebruik van nilotinib door recent gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase uit een pan-Europese populatie in samenwerking met volgens EUTOS-normen werkende moleculaire laboratoria. Secundaire doelen zijn, onder meer, de beoordeling van progressie tot de acceleratiefase/ blastencrisis en voorvallen in een grotere populatie, de analyse van de dynamiek van moleculaire respons en de identificatie van mogelijke responspatronen waarmee een betere risicobeoordeling kan worden gegeven aan individuele patiënten.

Nieuwe behandelingen voor recent gediagnosticeerde CML in de chronische fase dienen te zijn gericht op verdere verbetering van de uitkomsten door te zoeken naar mogelijkheden om meer en snellere verlichting van de ziektelast te bewerkstelligen, en zo richting complete moleculaire respons als optimale respons te werken als stap dichterbij op weg naar genezing. Ondanks de bewezen prognostische waarde van moleculair controleonderzoek, volgt de reductie van BCR-ABL geen consistent pad. Patiënten kunnen al na 3 maanden (Rosti et al 2009) een majeure moleculaire respons bereiken of helemaal niet. Daarnaast kan bij sommige patiënten een sterke afname van BCR-ABL optreden, maar weer geen negatieve gedeeltelijke cytogenetische respons. Het oriënterende doel van dit onderzoek is daarom de identificatie van mogelijke patronen van moleculaire respons en de impact daarvan op een mogelijke prognose.

## **Onderzoeksopzet**

Het onderzoeksontwerp is een studie in meerdere centra van nilotinib 300 mg tweemaal daags (2dd) met één groep recent gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase.

In totaal zullen 936 patiënten worden geselecteerd voor behandeling met 300 mg nilotinib 2dd gedurende een onderzoeksduur van maximaal 24 maanden.

Het belangrijkste tijdsmoment van de gegevensanalyse zal het moment zijn waarop alle 936 patiënten 18 maanden behandeld zijn geweest (of er eerder mee zijn opgehouden)

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Nilotinib 300 mg tweemaal daags (2dd) met één groep recent gediagnosticeerde patiënten met CML in de chronische fase.

## **Inschatting van belasting en risico**

De onderzoeksopzet lijkt erg op de standaardbehandeling van CML. Zowel visiteschema als afnames zijn vergelijkbaar met de klinische praktijk.

## 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)

Mannelijke of vrouwelijke patiënten met een diagnose CML in de chronische fase met cytogenetische bevestiging van het Ph-chromosoom [t(9;22 translocatie] (indien het beenmergmonster binnen 8 weken voor aanvang van het onderzoek is genomen maar voordat de patiënt heeft ingestemd, hoeft het beenmerg niet opnieuw te worden onderzocht nadat de patiënt formeel heeft ingestemd met deelname aan het onderzoek)  
Ph-negatieve gevallen of patiënten met afwijkende translocaties die BCR-ABL-positief zijn bij meervoudige PCR (Cross et al 1994) komen eveneens in aanmerking

Leeftijd \* 18 jaar oud (er is geen uiterste leeftijdsgrens)

WHO-performancestatus 0-2

Normale serumconcentraties \* ondergrens van de normaalwaarde voor kalium, magnesium, totaal calcium gecorrigeerd voor serumalbumine of fosfor, of corrigeerbaar tot binnen de normale grenswaarde met behulp van supplementen voorafgaand aan de eerste dosis studiemedicatie

AST en ALT \* 2,5 x de bovengrens van de normaalwaarde of \* 5,0 x de bovengrens van de normaalwaarde als die als gevolg van leukemie wordt beschouwd

Alkalinefosfatase \* 2,5 x de bovengrens van de normaalwaarde tenzij die als gevolg van leukemie wordt beschouwd

Totaal bilirubine \* 1,5 x de bovengrens van de normaalwaarde, met uitzondering van bekend syndroom van Gilbert

Serumlipase en -amylase \* 1,5 x de bovengrens van de normaalwaarde

Serumcreatinine \* 1,5 x de bovengrens van de normaalwaarde

Schriftelijke informed consent voorafgaand aan de uit te voeren onderzoeksprocedures

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

Eerdere behandeling met hydroxyurea voor een duur van meer dan 6 maanden of meer dan 3 maanden met imatinib (de onderzoeker dient de DMC die om beoordeling wordt verzocht, ervan op de hoogte te stellen indien een patient 6 weken of langer behandeld is geweest met imatinib om er zeker van te zijn dat imatinib niet heeft aangeslagen bij de patient in kwestie contra-indicatie voor bestandelen in de studiemedicatie

Bekende verstoorde hartfunctie met inbegrip van het volgende:

LVEF < 45%

Volledige linkerbundeltakblok

Rechterbundeltakblok plus linker anterior hemiblok, bifasciculair blok

Gebruik van een ventriculaire pacemaker

Aangeboren lange QT-syndroom

Aanwezigheid van klinisch significante ventriculaire of atriale tachyarritmieën of een daarmee belaste anamnese

Klinisch significant bradycardie in rust (< 50 slagen per minuut)

QTcF > 450 msec op de screening-ECG. Indien QTcF > 450 msec, en elektrolyten niet binnen de normaalwaarden vallen voor dosering van nilotinib, dienen elektrolyten te worden gecorrigeerd, en moet de patiënt opnieuw gescreend worden op het QTc-criterium.

Myocardinfarct binnen 12 maanden voorafgaand aan gebruik van nilotinib

Andere klinisch significante hartziekte (bv. instabiele angina pectoris, decompensatio cordis, niet-gereguleerde hypertensie)

Acute (d.w.z. binnen 1 jaar voor aanvang van de studiemedicatie) of chronische pancreatitis in de medische geschiedenis

Andere gelijktijdige niet-gereguleerde medische aandoeningen (bv. niet-gereguleerde diabetes, actieve of niet-gereguleerde infecties, acute of chronische lever- en nierziekte) die onacceptabele veiligheidsrisico's met zich mee kunnen brengen of therapietrouw kunnen verstoren

Gastro-intestinale dysfunctie of gastro-intestinale ziekte die de absorptie van studiemedicatie kan beïnvloeden (bv. ulcusziekte, niet te beheersen misselijkheid, braken en diarree, malabsorptiesyndroom, dunnedarmresectie of maagbypassoperatie)

Gelijktijdig gebruikte medicatie met mogelijke verlenging van het QT-interval (zie link voor complete lijst: <http://www.torsades.org/medical-pros/drug-lists/printable-drug-list.cfm>)

Gelijktijdig gebruik van medicatie waarvan bekend is dat die het CYP450-iso-enzym CYP3A4 sterk induceert of remt: zie link voor complete lijst

(<http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>)

Patiënten die een zware operatie hebben ondergaan \* 2 weken voorafgaand aan het instellen van de studiemedicatie of die nog niet zijn hersteld van bijwerkingen van een dergelijke behandeling

Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, of vruchtbare vrouwen die geen effectieve anticonceptie gebruiken. (Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest op basis van bloed hebben binnen 48 uur voorafgaand aan gebruik van nilotinib). Postmenopauzale vrouwen moeten minstens 12 maanden amenorriësch zijn om als \*in de onvruchtbare leeftijd\* te worden beschouwd. Vrouwelijke patiënten moeten ermee instemmen om tijdens het hele onderzoek en gedurende maximaal 3 maanden na staken van de studiemedicatie een effectieve barrièremethode als anticonceptie te gebruiken

Behandeling met hematopoëtische koloniestimulerende groeifactoren (bv. G-CSF, GM-CSF) \* 1 week voorafgaand aan gebruik van de studiemedicatie

Bekende diagnose van hiv-infectie (hiv-test is niet verplicht)

Patiënten met een andere primaire maligne aandoening in de geschiedenis die momenteel klinisch significant is of momenteel actieve behandeling vereist

Patiënten die zich niet willen of kunnen houden aan het protocol

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-06-2010
Aantal proefpersonen:	40

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Tassigna  
Generieke naam: Nilotinib  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 13-04-2010  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 03-06-2010  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 16-08-2010  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-10-2010  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 21-10-2010  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 29-03-2011  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO



Datum:	30-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
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
EudraCT	EUCTR2009-017775-19-NL
CCMO	NL31981.029.10