

**Een multi-center, open label,
farmacokinetisch onderzoek naar oraal
nilotinib bij pedriatrische patienten met
een Gleevec (imatinib) -
resistent/intolerant Ph+ CML in de
chronische fase (CP) of acceleratie fase
(AP) of met refractair/recidief Ph+ ALL.
;Met protocol amendement #03 verandert
de titel als volgt:
'Een multi-center, open label,
farmacokinetisch onderzoek naar oraal
nilotinib bij pedriatrische patienten met
nieuw gediagnosticeerde chronische fase
(CP) Ph+ CML, met CP of acceleratie fa**

Gepubliceerd: 25-01-2011 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelstelling: Vaststelling van de PK-eigenschappen van nilotinib bij pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde CP Ph+ CML, met CP of AP Ph+ CML resistentie of intolerantie voor imatinib en/of dasatinib, of met refractaire/...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39198

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Novartis_AMN107A2120

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Chronische myeloïde leukemie en Philadelphia-chromosoom positieve acute lymfatische leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CML, farmacokinetiek, Nilotinib, Ph+ ALL

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primair : PK eigenschappen van nilotinib, b.v. AUC_{0-*}, C_{max}, C_{min}, t_{max}, t_{1/2},

V_d/F, AUC_{0-*} and CL/F.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

Vaststelling veiligheid en verdraagzaamheid; incidentie en ernst van

bijwerkingen en afwijkende laboratorium uitslagen.

Vaststelling activiteit: hematologische, cytogenetische en moleculaire response.

Mutatie beoordelingen of BCR-ABL

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Nilotinib (AMN107) is een nieuwe, orale, ATP-competitieve remmer van BCR-ABL tyrosine kinase met een krachtiger werking en een grotere doelselectiviteit dan imatinib.

Nilotinib is momenteel goedgekeurd voor de behandeling bij volwassen patienten met Ph+ CML bij CP of AP resistentie of intolerantie voorafgaand aan therapie inclusief imatinib en voor de behandeling van volwassen patienten met nieuw gediagnosticeerde Ph+ CML bij CP, met respectievelijk 400 mg bid en 300 mg bid. Een fase I dosisescalatie-onderzoek, gevolgd door een fase II onderzoek [CAMN107A2101] bij volwassene patienten met imatinib-resistente of -intolerante philadelphiachromosoom positieve chronische myeloïde leukemie (Ph+ CML), philadelphiachromosoom positieve acute lymfoblastaire leukemie (Ph+ ALL) en andere hematologische maligniteiten, heeft aangetoond dat nilotinib in de aanbevolen dosis van 400 mg tweemaal daags effectief is en goed wordt verdragen. Een phase III gerandomiseerd onderzoek [CAMN107A2303] bij nieuw gediagnosticeerde volwassen patienten met Ph+ CML CP toonde superioriteit van nilotinib versus imatinib. Bij het 12 maanden analyse tijdstip: de MMR waarde alsmede de geschatte waarde van AP/BC progressie vrije patienten bleef hoger met nilotinib dan met imatinib.

Tasigna® is momenteel goedgekeurd en op de markt gebracht als een immediate release harde gelatine capsule met de dosis hoogte van 150 mg en 200 mg

Doel en reden van het onderzoek (zie rubriek 2)

Ondanks het succes van imatinib alleen bij de behandeling van Ph+ CML of imatinib in combinatie met chemotherapie bij de behandeling van Ph+ ALL, persisteert de ziekte bij veel patiënten, wordt de ziekte resistent of treedt intolerantie voor imatinib op. Nilotinib is een TKI die werd ontwikkeld als een specifiekere remmer van BCR-ABL dan imatinib. Bij volwassen patiënten is reeds aangetoond dat een overstap naar TKI*s van de tweede generatie, zoals nilotinib, zinvol kan zijn. Het positieve voordeel/risico profiel van nilotinib bij volwassen patiënten nieuw gediagnosticeerde alsmede imatinib resistent/intolerant met Ph+ leukemieën kan ook worden aangetoond bij pediatrie patiënten met Ph+ leukemie omdat zij ook gekenmerkt worden door t(9:22) en expressie van het BCR-ABL-oncoproteïne.

De farmacokinetiek (PK) van nilotinib is eerder onderzocht bij volwassen patiënten en gezonde vrijwilligers. Er zijn echter slechts beperkte gegevens over de PK-profielen van nilotinib bij patiënten jonger dan 18 jaar. Aangetoond is, dat het metabolisme van nilotinib vooral gemedieerd wordt door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en voor een zeer klein gedeelte door CYP2C8. Op grond van literatuurgegevens is vastgesteld dat de expressie en activiteit van CYP3A4 1 tot 2 jaar na de geboorte hun volwassen niveau bereiken [Johnson 2006]. Daarom worden er geen significante verschillen in het metabolisme van nilotinib

verwacht tussen pediatrische (≥ 1 year) en volwassen populaties.
Het voorgestelde, huidige onderzoek is bedoeld voor farmacokinetisch onderzoek van nilotinib bij pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde CP Ph+ CML, met CP of AP Ph+ CML resistentie/-intolerantie voor imatinib en/of dasatinib, of met refractaire of gerecidiveerde Ph+ ALL standaard therapie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Vaststelling van de PK-eigenschappen van nilotinib bij pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde CP Ph+ CML, met CP of AP Ph+ CML resistentie of intolerantie voor imatinib en/of dasatinib, of met refractaire/gerecidiveerde Ph+ ALL.

Secundaire doelstellingen:

Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van nilotinib.

Beoordeling van de farmacodynamie van nilotinib (hematologische, cytogenetische en moleculaire responsen).

Beoordeling van mutaties in BCR-ABL op baseline en aan het einde van het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Dit is een farmacokinetisch onderzoek met de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van nilotinib als secundaire eindpunten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De goedgekeurde dosering van nilotinib voor de behandeling van volwassenen met imatinib-resistente/-intolerante CML is 400 mg tweemaal daags. De gelijkwaardige dosering, gebaseerd op een gemiddeld lichaamsoppervlak van 1,73 m² bij volwassenen, is 230 mg/m² tweemaal daags, de dosering die in dit onderzoek beoordeeld wordt.

Inschatting van belasting en risico

Extra procedures ten opzichte van de normale behandeling zijn:

Verblijf in het ziekenhuis wordt verlengd op de dag dat er farmacokinetische bloedmonsters worden afgenomen.

18 x ECG

1 x MUGA

28 x bloedafname (1.5 ml per keer)

Veel voorkomende bijwerkingen zijn: misselijkheid, verstopping, diarree, hoofdpijn, vermoeidheid, spierpijn, jeuk, huiduitslag, netelroos en haaruitval, overgeven, buikpijn, maagklachten na maaltijden, winderigheid, botpijn, pijn in de gewrichten, spierspasmen, pijn in handen en/of voeten, rugpijn, pijn in de zij, roodheid van de huid, droge huid, acne, huidwratten, verminderde gevoeligheid van de huid, gewichtsafname of -toename, verminderde eetlust,

slapeloosheid, nachtelijk zweten, overmatig zweten, opvliegers, stemaandoeningen, jeukende ogen en droge ogen.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichstrasse 35
Basel 4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichstrasse 35
Basel 4056
CH

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Mannelijke en vrouwelijke patiënten jonger dan 18 en meer dan 1 jaar aan het begin van

hun deelname aan het onderzoek.

2. De patiënten zijn gediagnosticeerd met één van het volgende: nieuw gediagnosticeerde CP Ph+ CML, CP of AP Ph+ CML resistentie of -intolerantie voor imatinib en/of dasatinib, of Ph+ ALL gerecidiveerd of refractair voor de standaardbehandeling.

a.

Imatinib of dasatinibresistentie bij Ph+ CML is gedefinieerd als:

- Toename van het aantal witte bloedcellen (WBC) of bloedplaatjes tijdens behandeling met imatinib of dasatinib die wijst op een hematologisch recidief of primaire resistentie tegen imatinib of dasatinib.
- Cytogenetische of moleculaire respons die past bij de criteria voor suboptimale respons of therapiefalen criteria overgenomen van ELN (European Leukemia Net) aanbeveling.
- Progressie naar versnelde fase of blastencrisis tijdens behandeling met imatinib of dasatinib.
- Opnieuw verschijnen van Ph+ beenmergcellen na een complete cytogenetische respons op imatinib of dasatinib.
- Meer dan 30% toename van Ph+ cellen in perifere bloed bij cytogenetisch onderzoek van het beenmerg tijdens behandeling met imatinib of dasatinib.
- Verminderde moleculaire respons tijdens behandeling met imatinib of dasatinib.

b.

Imatinib-intolerantie (ongeacht de dosis of behandelduur) is gedefinieerd als het optreden van bijwerkingen die het staken van de imatinib of dasatinib behandeling noodzakelijk maken.

c.

Nieuw gediagnosticeerde CP Ph+ CML gedefinieerd als:

- Patiënten met Ph+ CML-CP binnen 6 maanden na diagnose (datum van initiële diagnose is de datum van eerste cytogenetische analyse).
- Diagnose van chronische myeloïde leukemie in chronische fase met cytogenetische bevestiging van Philadelphia chromosoom met (9;22) translocatie (om aanwezigheid van BCR-ABL te bevestigen en review van een minimum van 20 metafases is noodzakelijk). Standaard conventionele cytogenetische analyse moet gedaan zijn van beenmerg. FISH kan niet voor onderzoeksdoeleinden gebruikt worden.

3. Performance status: Karnofsky $\geq 50\%$ voor patiënten > 10 jaar oud en Lansky ≥ 50 voor patiënten ≤ 10 jaar oud.

4. De patiënten hebben een adequate nier-, lever- en pancreasfunctie, gedefinieerd als:

- Creatinineklaring of glomerulaire filtratiesnelheid (radio-isotopen) ≥ 70 ml/min/1,73 m² of een creatininegehalte in het serum afhankelijk van de leeftijd; Leeftijd (in jaren) Maximum serumcreatinine (mg/dl)

1 < leeftijd ≤ 5 0,8

5 < leeftijd ≤ 10 1,0

10 < leeftijd ≤ 15 1,2

> 15 1,5

- Totaal bilirubine (som van geconjugeerd en ongeconjugeerd bilirubine) $\leq 1,5$ maal ULN (bovengrens van normaal) voor de leeftijd.
- Serumamylase en -lipase $\leq 1,5$ maal ULN
- SGPT (ALT) en SGOT (AST) ≤ 2 maal ULN voor de leeftijd.

5. De patiënten moeten vóór de eerste dosis studiemedicatie de volgende

laboratoriumwaarden hebben ($\geq$ LLN, ondergrens van normaal) of met supplementen gecorrigeerd worden tot binnen de normale grenzen:

- Kalium $\geq$ LLN
- Magnesium $\geq$ LLN
- Fosfor $\geq$ LLN
- Totaal calcium (gecorrigeerd voor serumalbumine) $\geq$ LLN

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Criteria voor exclusie:

1. Patiënten die behandeld worden met sterke CYP3A4-remmers bij wie de behandeling niet gestaakt kan worden of die niet kunnen overstappen op een ander geneesmiddel tenminste 14 dagen voor het begin van de studiemedicatie.
2. Patiënten die op dat moment behandeld worden met een geneesmiddel waarvan bekend is dat het het QT-interval kan verlengen, bij wie de behandeling niet gestaakt kan worden of die niet kunnen overstappen op een ander geneesmiddel voor het begin van de studiemedicatie.
3. Verminderde functie van het maagdarmkanaal (GI-functie) of een gastro-intestinale aandoening die de resorptie van studiemedicatie significant kan veranderen (bijvoorbeeld maagdarmzweren, ongereguleerde misselijkheid, braken, diarree, malabsorptie, dunne darmresectie of een bypassoperatie van de maag).
4. Acute of chronische lever- of pancreasaandoeningen of ernstige nieraandoeningen die beschouwd worden als niet-gerelateerd aan CML of ALL.
5. Voorgeschiedenis van pancreatitis binnen 12 maanden voor deelname aan het onderzoek of voorgeschiedenis van chronische pancreatitis.
6. Geen actieve of systemische bacteriële, schimmel- of virusinfectie (aangetoond door positieve kweken, radiologisch onderzoek of septisch shocksyndroom).
7. Verminderde hartfunctie, bijvoorbeeld:
 - o Het QT-interval kan op het ECG niet bepaald worden
 - o Compleet rechter bundeltakblok
 - o Gebruik van een ventrikel-pacemaker
 - o Congenitaal lang QT-syndroom of bekende familieanamnese van lang QT-syndroom.
 - o Voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante, ventriculaire of atriale tachyarritmieën.
 - o Klinisch significante bradycardie in rust (< 50 slagen per minuut)
 - o QTcF > 450 msec op het baseline-ECG (door middel van de QTcF-formule). Als QTcF > 450 msec en als de elektrolytenconcentraties niet binnen normale grenzen liggen, dienen de elektrolyten te worden gecorrigeerd, waarna de patiënt opnieuw gescreend wordt voor QTcF.
 - o Voorgeschiedenis van klinisch aangetoond myocardinfarct binnen 12 maanden voor deelname aan het onderzoek.
 - o Voorgeschiedenis van onstabiele angina pectoris binnen 12 maanden voor deelname aan het onderzoek.
 - o Andere klinisch significante hartaandoening (bijvoorbeeld congestief hartfalen of ongereguleerde hypertensie).
8. Patiënten die in de voorafgaande 3 dagen zijn behandeld met dasatinib.

9. Patiënten die in de voorafgaande 5 dagen zijn behandeld met imatinib.
10. a) Patiënten die binnen 14 dagen voor de eerste dosis studiemedicatie behandeld zijn met myelosuppressieve chemotherapie.
b) Patiënten die niet hersteld zijn tot $\leq$ graad 1 van alle acute toxiciteit van eerdere myelosuppressieve chemotherapie m.u.v. alopecia voor start van de onderzoeksbehandeling.
11. Patiënten die behandeld worden met hydroxyureum voor de behandeling van Ph+ CML of corticosteroïden voor de behandeling van Ph+ ALL, bij wie de behandeling niet ten minste een week voor de eerste dosis nilotinib gestaakt is (zie sectie 6.6.4 voor details over verboden concomitant gebruik van hydroxyureum en corticosteroïden).
12. Patiënten die hematopoëtische groeifactoren hebben gebruikt binnen 7 dagen of Pegfilgrastim (Neulasta®) binnen 14 dagen voor het begin van het onderzoek.
13. Stamceltransplantatie (STC) of rescue-therapie zonder total-body-bestraling (TBI): Aanwijzingen voor actieve graft-versus-host-reactie en < 3 maanden na SCT
14. Uitwendige radiotherapie (XRT):
o < 2 weken na lokale palliatieve XRT (kleine poort)
o < 3 maanden na total-body-bestraling of cranio-spinale bestraling of als $> 50\%$ van het bekken
o < 6 weken na andere substantiële bestraling van het beenmerg
15. Patiënten met een bekende T3151-mutatie in BCR-ABL.
16. Patiënten met bekende hepatitis B-, hepatitis C- of hiv-infectie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 13-05-2011

Aantal proefpersonen: 3

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam:	Tasigna
Generieke naam:	Nilotinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	08-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2010-018419-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01077544
CCMO	NL33920.078.10