

Een fase II, multicenter onderzoek naar nilotinib in combinatie met pegylated interferon *2b bij patienten met CML met een suboptimale moleculaire respons of stabiel aantoonbaar moleculaire restziekte na tenminste 2 jaar behandeling met imatinib (NordDutchCML009)

Gepubliceerd: 14-02-2013 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Doel van het onderzoek is om het aantal patienten, die een MR4.0 bereiken, te verhogen door de behandeling van imatinib te wijzigen in de combinatie Nilotinib en PegIFN bij CML-patienten, die *2 jaar worden behandeld met imatinib en met een stabiel...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41622

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NordDutchCML009

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Chronische Myeloïde Leukemie, CML

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis, Novartis en MSD

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CML, nilotinib, pegylated interferon α 2b, suboptimale moleculaire respons

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aantal patiënten met een bevestigde MR4.0 IS op 12 maanden.

Wat betreft de substudies:

het vinden van een goed kenmerk dat het effect van de behandeling en de bijwerkingen kan voorspellen. Hiervoor worden de verschillende cellen van het immuunsysteem (leukocyten) bestudeerd.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid en verdraagbaarheid met inbegrip van het optreden van aantal en type AEs/serious AEs.

* Het aantal patiënten met MR4.0 en met MR4.5 IS op maand 3, 6, 12, 18 en 24.

* Het aantal patiënten dat de geplande 9 maanden combinatie therapie met PegIFN afmaakt (op maand 12).

- * Het aantal patiënten met verlies van CCyR, MMR en MR4.0 op Month 12, 18.
- * Het aantal patiënten dat progressie ontwikkelt naar advanced disease fase.
- * Overall survival.
- * Kwaliteit van Leven via standaard vragenlijsten
- * ECOG performance status bij baseline, maand 3, 6, 12 en 18.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij gebruik van nilotinib is het percentage patiënten dat goed reageert hoger dan bij imatinib en het effect treedt ook sneller op.

Bij een aantal patiënten is er wel een voldoende reactie op imatinib, maar er is nog steeds een spoortje van de ziekte detecteerbaar. Daarom is het waarschijnlijk nodig levenslang door te gaan met dit middel. Dit onderzoek is bedoeld om vast te stellen of met behulp van een andere behandeling alle resten van de ziekte alsnog uitgeroeid kunnen worden. Het zou dan misschien, na verloop van tijd, mogelijk zijn helemaal met de behandeling te stoppen.

Bij onderzoek in Australië en Frankrijk werd de imatinib gestopt bij patiënten bij wie de CML langdurig niet meer aantoonbaar was met behulp van moleculaire testen. Na een vervolgperiode van intussen 3 jaar bleek de ziekte bij ongeveer 40% van de patiënten niet terug te komen. Onderzoekers hopen dan ook dat in de toekomst CML bij sommige patiënten kan worden genezen. Een onderzoek in Australië met patiënten die eveneens een suboptimale respons hadden na minimaal 2 jaar behandeling met imatinib, toonde aan dat het veranderen van de behandeling van imatinib naar nilotinib de hoeveelheid resterende CML cellen verder terugdringt.

In een ander onderzoek bleek een combinatie van PegIntron (een langwerkende variant van het lichaamseigen eiwit interferon) met imatinib effectiever dan imatinib alleen en het aantal patiënten waarbij de ziekte niet meer

detecteerbaar was nam toe.

Om het aantal patiënten met niet-detecteerbare ziekteactiviteit verder te verhogen willen we daarom in dit onderzoek nilotinib combineren met PegIntron. We hopen daarmee de ziekte nog verder terug te dringen, hetgeen in de toekomst hopelijk ertoe zal leiden dat patiënten definitief kunnen stoppen met de behandeling.

Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek is om het aantal patiënten, die een MR4.0 bereiken, te verhogen door de behandeling van imatinib te wijzigen in de combinatie Nilotinib en PegIFN bij CML-patiënten, die *2 jaar worden behandeld met imatinib en met een stabiel detecteerbare moleculaire restziekte of een suboptimale moleculaire respons hebben.

Onderzoeksopzet

Dit fase II onderzoek wordt uitgevoerd in meerdere centra om de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid te onderzoeken van nilotinib 300 mg 2x daags monotherapie en gecombineerd met PegIFN 25 tot 40 *g/week bij patiënten, die geen complete moleculaire respons hebben op behandeling met imatinib.

Het onderzoek bestaat uit 3 fases:

1. de stabilisatiefase met 300 mg nilotinib 2x daags.
2. Combinatie fase: nilotinib 300 mg 2x daags gecombineerd met PegIntron 25-40 *g/week gedurende 9 maanden.
3. de follow up fase: 12 maanden nilotinib 300 mg 2x daags.

De totale studieduur voor de individuele patient is 24 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen in de beginfase eerst worden behandeld met nilotinib 300 mg 2x daags om verdraagbaarheid op te bouwen, voordat PegIFN zal worden toegevoegd. Daarna zal de combinatie behandeling van nilotinib met PegIFN worden voortgezet tot en met maand 12, gevolgd door nog eens 12 maanden monotherapie met nilotinib 300 mg 2x daags.

Inschatting van belasting en risico

Terwijl imatinib 1x daags wordt ingenomen met of zonder eten, dient nilotinib op een lege maag te worden ingenomen, 2x per dag. Dit kan door patiënten opgevat worden als een extra belasting. Aan de andere kant wordt nilotinib door de meeste patiënten beter verdragen dan imatinib.

Na 3 maanden wordt pegylated interferon alpha aan de behandeling toegevoegd

gedurende 9 maanden. Dit geneesmiddel wordt wekelijks onderhuids geïnjecteerd en kan verschillende bijwerkingen hebben, zoals griepachtige verschijnselen, moeheid, spierpijn en gewrichtspijn.

Ernstige bijwerkingen worden erg zelden gezien; het betreft dan voornamelijk depressie en interstitiële longontsteking.

Patienten dienen voor de studie 2x extra naar de poli te komen voor controle, bloedafname en ECG: na 1 maand en na 4 maanden na start studie.

Bij start van de studie zal bij 10 patienten een beenmergaspiraat verricht worden voor stamcelonderzoek.

Het jaarlijks verrichten van een beenmergaspiraat voor cytogenetisch onderzoek wordt beschouwd als standaardzorg voor CML patienten, maar wordt door veel artsen vaak niet gedaan als patienten een major moleculaire respons hebben bereikt.

Deelnemers aan deze studie worden gevraagd om 5x een vragenlijst in te vullen mbt Kwaliteit van Leven.

De bijwerkingen en de extra belasting die patienten ondervinden van nilotinib en PegIFN, zouden beschouwd kunnen worden als een tijdelijke investering in de mogelijke voordelen van een betere onderdrukking van de CML en uiteindelijk het stoppen van de CMLbehandeling en mogelijkerwijs genezing van CML.

Behandeling kan worden gestopt, indien een langdurige complete moleculaire respons wordt bereikt en de verwachting is dat dit bij een hoger percentage patienten optreedt, die behandeld worden met nilotinib en pegylated interferon dan na imatinib.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

1. Patienten ≥ 18 jaar.
2. Bij diagnose CML in chronische fase.
3. Persisterende ziekte aangetoond via 2 positieve PCR-uitslagen (dit is BCR ABL boven 0.01% IS), die de afgelopen 9 maanden of langer geleden zijn gedaan en met meer dan 10 weken ertussen. 1 van deze onderzoeken dient binnen één maand voor registratie gedaan te zijn.
4. Behandeling met imatinib gedurende tenminste 2 jaar met 600 mg of minder en met een stabiele dosering (dwz dosering is de afgelopen 6 maanden niet veranderd) en die tevoren niet boven de 600 mg is geweest vanwege pre-existente hematologische, cytogenetische of moleculaire resistentie.
5. Geen andere gelijktijdige of geplande anti leukemie behandelingen.
6. ECOG Performance status 0,1, of 2.
7. Adequate orgaanfuncties:
 - a) Bilirubin $< 1.5 \times \text{ULN}$. Geldt niet voor patienten met een op zichzelf staande hyperbilirubinemie (bv Gilbert's syndroom) graad < 3 .
 - b) ASAT en ALAT $< 2.5 \times \text{ULN}$.
 - c) Serum amylase en lipase $\leq 1.5 \times \text{ULN}$.
 - d) Alkaline phosphatase $\leq 2.5 \times \text{ULN}$.
 - e) Creatinine klaring $> 30 \text{ ml/min}$.
 - f) Mg^{++} , K^{+} $\leq \text{LLN}$.
8. Levensverwachting van meer dan 12 maanden
9. Getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Eerdere acceleratie fase of blastencrisis.
2. Patient heeft andere onderzoeksmedicatie gehad de afgelopen 6 maanden.
3. Eerdere behandeling met nilotinib of dasatinib.
4. Eerdere stamcel transplantatie.
5. Verslechterde hartfunctie, als volgt gedefinieerd:
 - a) onmogelijkheid om de QT/QTc interval op ECG te monitoren.
 - b) Verlengd QT syndroom of binnen de familie bekend met het voorkomen van het verlengd QT syndroom.
 - c) Brachycardie in rust (< 50 slagen per minuut), die klinisch significant is.
 - d) $QTc > 450$ msec op baseline ECG (via de QTcF formule). Bij een $QTcF > 450$ msec met afwijkende electrolyten, moeten de electrolyten worden gecorrigeerd en patient opnieuw op QTc screenen.
 - e) Myocard infarct doorgemaakt in de afgelopen 12 maanden.
 - f) Andere hart aandoeningen, die niet onder controle zijn (bv. onstabiele angina of oncontroleerbare hypertensie).
 - g) Aanwezigheid van klinisch significante ventriculaire of boezem- tachycardie of gehad in de voorgeschiedenis.
6. Bekend met atypische BCR ABL transcript niet kwantificeerbaar middels standaard RQ PCR
7. Aanwezigheid van ongecontroleerde cardiovasculaire risicofactoren: voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen, zoals myocardiinfarct, perifere vasculaire aandoeningen, beroerte of tia's; onbehandelde hypertensie; onbehandelde hypercholesterolemie; roken, als patient weigert te stoppen; slecht ingestelde diabetes mellitus (i.e. $HbA1c > 9.0$) of complicaties tgv diabetes zoals neuropathie, retinopathie, nephropathie, coronair of perifeer vaatlijden.
8. Andere maligniteit in de afgelopen 5 jaar gehad met uitzondering van basaalcel carcinoom huid of carcinoma in situ van cervix of borst.
9. Acute lever ziekte of levercirrhose.
10. Acute of chronische pancreatitis of eerder hebben doorgemaakt.
11. Andere ernstige of levensbedreigende medische aandoeningen.
12. Aangeboren of verworven bloedingsziekte, dat niet gerelateerd is aan CML.
13. Verslechtering van de GI functie of een gastrointestinale ziekte waardoor opname van de studiemedicatie significant beïnvloed wordt.
14. Patienten die momenteel behandeld worden met sterke CYP3A4 remmers en deze behandeling niet kunnen staken of omzetten in andere medicatie voor start studie.
15. Patienten die momenteel onder behandeling zijn met medicatie, die de QT tijd kan verlengen, en deze behandeling niet kunnen stoppen of kunnen wijzigen voor start van de studie.
16. Patienten die zwanger zijn, borstvoeding geven of in de vruchtbare leeftijd zijn en geen negatieve zwangerschapstest hebben voor start studie; patienten in de vruchtbare leeftijd die geen adequate anticonceptie gebruiken.
17. Onderbreking van de imatinib behandeling van in totaal 21 dagen in de voorgaande 3 maanden.
18. ernstige bijwerkingen van imatinib in de afgelopen 3 maanden.
19. Voorgeschiedenis van therapie ontrouw

20. Voorgeschiedenis van alcohol misbruik, gebruik van drugs, of ernstige psychiatrische aandoeningen, inclusief depressie.
21. Bekende overgevoeligheid voor interferon.
22. Autoimmuun hepatitis of een voorgeschiedenis van autoimmuun ziekte.
23. Bestaande schildklier aandoening, tenzij onder controle met behulp van conventionele behandeling.
24. Epilepsie en/of gecompromitteerde CNS functie.
25. HCV/HIV patienten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-09-2013
Aantal proefpersonen:	17
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pegintron
Generieke naam:	Gepegyleerde interferon-alfa2b
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tasigna
Generieke naam:	Nilotinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-10-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-10-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-03-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2015

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	EUCTR2012-004321-25-NL
CCMO	NL42813.029.12
Ander register	NTR