

Immunologische monitoring en evaluatie van biomarkers die de klinische respons op eerstelijns behandeling met bosutinib of imatinib bij patiënten in de chronische fase van chronische myeloïde leukemie kunnen voorspellen

Gepubliceerd: 19-05-2015 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

In dit laboratorium onderzoek zullen we de eigenschappen van leukemiestamcellen en de mogelijke effecten van bosutinib en imatinib op het immuunsysteem bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde chronische fase CML, onderzoeken. Verder willen we...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON42791

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Biomarker substudie van de Bfore studie

Aandoening

- Leukemieën
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Chronische Myeloïde Leukemie; CML

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Universiteit van Helsinki;Finland

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarker, CML, immunologische monitoring

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele is:

vast stellen of bosutinib en/of imatinib behandeling numerieke of functionele veranderingen veroorzaken in de immuun effector cellen met behulp van flowcytometrie en functionele assays van perifere bloedmonsters.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksvariabelen zijn:

(a) de immunologische effecten van de behandeling in verband brengen met het bereiken van een major moleculaire respons bij 12, 18 en 24 maanden en met het bereiken van een MR4.0 en MR4.5 bij 12,18 and 24 maanden.

(b) het correleren van het profiel van de immuuncellen bij diagnose met een vroege moleculaire respons (BCR-ABL % IS) bij 3 maanden.

(c) het vinden van biomarkers, die de respons op TKI behandeling kunnen voorspellen, en mogelijk ook welke patienten in staat zijn om de TKI behandeling te staken zonder een recidief te krijgen.

(d) het vaststellen van de Leukemische Stam Cel (LSC) belasting bij diagnose en na 3 maanden behandeling via flow cytometrie en dit correleren met de

respons op therapie en met de hematologische toxiciteit.

(e) het identificeren van nieuwe CML LSC markers met behulp van uitgebreide antibody screening en RNA sequencing.

(f) het analyseren van fosfoproteïne signalering zowel in CD34+ als in mononucleaire celfracties en het bestuderen van het effect van bosutinib en imatinib hierop en het correleren van dit fosfoproteïne profiel op klinische responsen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische myeloïde leukemie (CML) wordt momenteel met succes behandeld met middelen die tyrosinekinaseremmers (TKIs) worden genoemd. Dit zijn onder andere imatinib en bosutinib. Ze kunnen de groei van leukemiecellen remmen. Eerder werd gedacht dat de behandeling met deze geneesmiddelen levenslang volgehouden zou moeten worden.

Enkele recente onderzoeken hebben echter aangetoond dat sommige patiënten succesvol de TKI behandeling kunnen stoppen en mogelijk genezen zijn.

Hoe dit precies verklaard moet worden is nog onduidelijk. Mogelijk speelt een verbeterde functie van het immuunsysteem dat leukemische stamcellen kan opsporen en doden een rol. Er is gesuggereerd dat bepaalde TKIs in kunnen werken op het immuunsysteem door het veranderen van de lichaamseigen witte bloedcellen.

Doel van het onderzoek

In dit laboratorium onderzoek zullen we de eigenschappen van leukemiestamcellen en de mogelijke effecten van bosutinib en imatinib op het immuunsysteem bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde chronische fase CML, onderzoeken. Verder willen we onderzoeken of deze eigenschappen en eventuele immunologische effecten van de beide geneesmiddelen betekenis hebben voor het resultaat van de behandeling.

1) Om het fenotype en de functie van de immuuncel te definiëren in onbehandelde CML patiënten en te onderzoeken of dit correleert met de respons op de behandeling.

2) Verder willen we onderzoeken of bosutinib en/of imatinib behandeling rekenkundige of functionele immunologische effecten induceert zoals vastgesteld via flowcytometrie en via functionele analyses van perifere bloed, verzameld op 3 en 12 maanden na start behandeling.

3) In dit laboratorium onderzoek zullen we de eigenschappen van leukemiestamcellen karakteriseren met behulp van nieuwe markers en methoden bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde chronische fase CML

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een substudie behorend bij de klinische multicenter studie *A Multicenter Phase 3 Randomized Open Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia* (AV001, Eudract #2013-005101-31).

Perifere bloed monsters worden verzameld bij diagnose, 3 maanden en 12 maanden na start van de behandeling.
Het immunofenotype, clonaliteit en de functie van cellen zullen worden geanalyseerd.

Daarnaast wordt er beenmergmateriaal verzameld bij diagnosen en na 3 maanden na start behandeling van de CML.
Leukemische stamcellen zullen worden beoordeeld in dit beenmergmateriaal, deels door gebruik te maken van nieuwe markers en methoden.

Er zijn 30 patiënten nodig, 15 in de bosutinib arm en 15 patiënten in de imatinib arm.

Inschatting van belasting en risico

Het afnemen van bloed en beenmerg kan pijn of ongemak veroorzaken. De extra afnames veroorzaken geen schade en het deelonderzoek brengt geen andere risico's of nadelen met zich mee ten opzichte van de klinische studie.
Resultaten van deze studie kunnen ons begrip van CML verbeteren, maar het deelonderzoek zal niet direct ten goede komen aan de proefpersoon zelf.

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. Moleculaire diagnose CML in chronische fase ≤ 6 maanden (vanaf de eerste diagnose).
 - Diagnose CP CML with moleculaire bevestiging via detectie van BCR-ABL rearrangement bij screening (cytogenetische bepaling van het Philadelphia chromosoom is niet vereist om geïnccludeerd te worden); diagnose CP CML zal als volgt worden gedefinieerd:
 - a) $<15\%$ blasten in perifere bloed en beenmerg;
 - b) $<30\%$ blasten plus promyelocyten in perifere bloed en beenmerg;
 - c) $<20\%$ basofielen in perifere bloed;
 - d) $\geq 100 \times 10^9/L$ trombocyten ($\geq 100,000/mm^3$);
 - e) Geen bewijs van extramedullaire ziekte behalve hepatosplenomegalie; AND
 - f) Geen eerdere diagnose van AP of BP-CML.
 - Philadelphia chromosoom status zal worden geïdentificeerd bij screening. Zowel Ph+ en Ph- patiënten mogen worden geïnccludeerd.
2. Adequate lever- en nier-functie:
 - $AST/ALT \leq 2.5 \times ULN$ of $\leq 5 \times ULN$ indien te wijten aan lever aantasting door de leukemie.
 - Total bilirubin $\leq 2.0 \times ULN$ (tenzij geassocieerd met Gilbert's syndroom).

- Creatinine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$.

3. In staat zijn om tabletten in te nemen.

4. ECOG performance status van 0 of 1.

5. Leeftijd ≥ 18 jaar.

6. Negatieve zwangerschapstest in serum binnen 2 weken na de 1e inname van bosutinib of imatinib als het een vrouw betreft in de vruchtbare leeftijd.

Een vrouw in de vruchtbare leeftijd is gedefinieerd als een vrouw, die biologisch gezien in staat is om zwanger te worden. Dit betreft ook vrouwen, die zelf anticonceptiemiddelen gebruikt of wiens partner onvruchtbaar is of een anticonceptiemiddel gebruikt. Patienten en partners van patienten in de vruchtbare leeftijd (lichamelijk in staat zijn om kinderen te krijgen) en die seksueel actief zijn, dienen in te stemmen met het gebruik van anticonceptie tijdens de studie en tot tenminste 28 dagen nadat zij de studiemedicatie hebben gestaakt.

7. In staat zijn om schriftelijk toestemming te geven voor deelname aan de studie alvorens een studie gerelateerde handeling in kader van de screening is uitgevoerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling van CML, inclusief TKIs, met uitzondering van behandeling met Hydrea en/of anagrelide.

2. Iedere CNS betrokkenheid in het verleden of nu, inclusief leptomeningeale leukemie.

3. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor de volgende stoffen: microcrystalline cellulose (E460), croscarmellose sodium (E468), poloxamer 188, povidone (E1201), magnesium stearaat (E470b), polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol 3350, Talc (E553b), ijzeroxide rood (E172).

4. Aanwezigheid van alleen extramedullaire ziekte.

5. Grote operatie of radiotherapie in de periode van 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie.

6. Het gelijktijdig gebruik of noodzaak tot gebruik van medicatie, waarvan bekend is dat ze de QT tijd verlengen.

7. klinische significante of ongecontroleerde cardiale ziekte in de voorgeschiedenis

8. Bekend HIV seropositiviteit, acute of chronische hepatitis B, hepatitis C of bewijs van acute leverziekte of cirrhose.

9. Recent doorgemaakte of aanwezigheid van klinisch significante GI ziekte, zoals ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, of eerder een totale of partiële maagresectie gehad.

10. In de voorgeschiedenis een andere maligniteit gehad in de afgelopen 5 jaar, m.u.

v.basaal cel carcinoom of cervicale carcinoma in situ of stadium 1 of 2 kanker, dat beschouwd wordt als adequaat behandeld en momenteel in CR voor minimaal 12 maanden.

11. ongecontroleerde hypomagnesemie of niet gecorrigeerde hypokalemie te wijten aan de gevolgen van een QT verlenging.

12. Actuele of recente (afgelopen 6 maanden) deelname aan andere klinische studies.

13. Vrouwen die zwanger zijn of van plan zijn om zwanger te worden tijdens de studie of die borstvoeding geven en mannen die van plan zijn om vader te worden tijdens de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Anders

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 30-07-2015

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2015

Soort: Eerste indiening

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

CCMO

ID

NL52748.029.15