

Een fase III multi center, open label, gerandomiseerd onderzoek naar de effectiviteit van imatinib ten opzichte van nilotinib bij nieuw gediagnosticeerde volwassen patiënten met Philadelphia chromosoom positieve Chronische Myeloïde Leukemie in chronische fase (CML-CP).

Gepubliceerd: 08-06-2007 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Primair* Het vergelijken van de effectiviteit (Major Molecular Response, MMR na 12 maanden)

Secundair* Het vergelijken van de mate van duurzame MMR na 24 maanden bij patiënten met een MMR na 12 maanden* Het vergelijken van de mate van, tijd tot en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45211

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Imatinib vs. nilotinib voor behandeling van de novo CML in chronische fase

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Chronische myeloïde leukemie (CML)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis Pharma BV

Overige ondersteuning: Fianciering door de sponsor (Novartis Pharma)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CML Chronische fase, de novo, imatinib, nilotinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het onderzoeken van de MMR ratio op 12 maanden van nilotinib in twee verschillende sterktes met die van Glivec. Effectiviteitsmetingen zullen worden verricht op bloedmonsters middels kwantitatieve RT-PCR.

Secundaire uitkomstmaten

Ratio, tijd tot en duur van MMR (* 4 log reductie/* 4,5 log reductie in BCR-ABL transcript levels), complete cytogenetische respons (CCyR), hematologische respons, farmacokinetiek, totale overleving, PVO and GVO zullen worden berekend voor effectiviteit.

Veiligheid zal worden geëvalueerd met gebruikmaking van metingen/uitkomsten van (serious) adverse events (CTCAE criteria gebruikende), laboratorium parameters, lichamelijke onderzoeken, echocardiogrammen en ECGs.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Een fase III multi center, open label, gerandomiseerd onderzoek naar de effectiv ... 28-06-2025

Uit preklinisch onderzoek is gebleken dat nilotinib een potentere remmer van het BCR-ABL tyrosine kinase is dan imatinib (Glivec). In een fase II studie (CAMN107A2101) is een groep van 119 Glivec-resistente of intolerante CML patiënten in tweedelijs behandeling gevolgd. De eerste resultaten laten zien dat nilotinib in deze groep hoge hematologische en cytogenetische responsen geeft (respectievelijk 92% en 53%). Tevens zijn recentelijk data gepubliceerd van een kleine exploratieve studie waarin een groep van 13 nieuw gediagnosticeerde CML patiënten in het MD Anderson Cancer Center (USA) upfront werden behandeld met tweemaal daags 400 mg nilotinib. Na 3 maanden bereikte 93% van de patiënten een complete cytogenetische remissie, nilotinib werd goed verdragen (in een historische controlegroep werd met 400 mg respectievelijk 800 mg Glivec in de eerstelijns responspercentages van respectievelijk 37% en 61% bereikt na 3 maanden).

Doel van het onderzoek

Primair

- * Het vergelijken van de effectiviteit (Major Molecular Response, MMR na 12 maanden)

Secundair

- * Het vergelijken van de mate van duurzame MMR na 24 maanden bij patienten met een MMR an 12 maanden
- * Het vergelijken van de mate van, tijd tot en duur van complete cytogenetische respons (CCyR)
- * Het vergelijken van de mate van, de tijd tot en duur van * 4 en * 4,5 log reductie in BCR-ABL transcript levels na 6 en 12 maanden en daarna
- * Het evalueren van de tijd tot en duur van MMR
- * Het evalueren van het veiligheidsprofiel
- * Het evalueren van de mate van hematologische respons
- * Het evalueren van de totale overleving, progressie-vrije overleving (PVO) en gebeurtenis-vrije overleving (GVO) gedurende maximaal 5 jaar follow up
- * Het evalueren van de farmacokinetiek van nilotinib
- * Het evalueren van patient gerapporteerde uitkomsten, inclusief kwaliteit van leven, tijd uit studie en hospitalisaties
- * Het onderzoeken van de aanwezigheid van nieuw gevonden Bcr-Abl mutaties en dit correleren aan respons op de behandeling met imatinib en nilotinib
- * Het onderzoeken van farmacogenetische profiel
- * Het identificeren van farmcogenomische profielen
- * Het identificeren van bronnen voor variabiliteit in nilotinib en imatinib farmacokinetiek
- * Het evalueren van de mate van MMR na 12 maanden van beide nilotinib armen in deze studie (AMN107A2303) ten opzichte van tweemaal daags 400 mg Glivec in protocol STI571K2301
- * Het evalueren van de effecten van nilotinib op de diabetische staat van patienten met vooraf bekende en onbekende diabetes type II .

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, gerandomiseerde, multi-center studie van STI571/Glivec/imatinib in een dagelijkse dosering van 400 mg afgezet tegen AMN107/nilotinib in een dosering van tweemaal daags 300 mg en tweemaal daags 400 mg in 771 patienten. Alle patienten zullen 1:1:1 worden gerandomiseerd over drie behandelingsarmen en zullen worden gestratificeerd voor hun Sokal risico score (hoog, gemiddeld of laag risico groepen). Het is de intentie om de patienten te zullen behandelen in studieverband voor maximaal 10 jaar of totdat het niet langer in het belang van de patient is om door te gaan. Bij suboptimale respons wordt het de patienten toegestaan om de dosis te verhogen en/of naar de alternatieve behandelingsarm over te gaan, waarvoor een deel van de patienten in een vervolgstudie zal worden behandeld.

Er zal iedere 6 maanden vanaf randomisatie van de eerste patient een veiligheids interim analyse worden uitgevoerd. Twee interim analyses om het nut van voortgang te bepalen worden uitgevoerd. Het belangrijkste tijdstip voor data analyse zal zijn wanneer alle 771 patienten 12 maanden behandeling hebben voltooid (of eerder zijn uitgevallen).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit betreft een open-label studie waarin patienten zullen worden behandeld met de standaard therapie (eenmaal daags 400 mg imatinib) of met nilotinib (tweemaal daags 300 mg of 400 mg).

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van imatinib en/of nilotinib.

Er zullen additionele visites, bloedmonsters en ECG's afgenomen worden gedurende de eerste 3 maanden van behandeling. Deze extra testen worden voor het onderzoeken van de veiligheid en werkzaamheid gedaan. Na deze periode worden de aanvullende ECG's voortgezet door iedere 3 maanden 6 ECGs te nemen op dezelfde dag. Het afnemen van bloed kan pijn, bloedingen, en/of bloeduitstortingen met zich meebrengen. Been merg puncties worden verricht in een schema dat vergelijkbaar is met dat in de standaard behandeling. Er zal ook een eenmalige extra bloedafname worden gedaan om te testen op hepatitis B.

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

- volwassen patiënten met PH+ CML in chronische fase binnen 6 maanden na initiele diagnose.
- Patients moeten aan de volgende criteria voor bloedwaarden voldoen:
 - * totaal bilirubine < 1.5 x normaal
 - * AST/SGOT and ALT/SGPT < 2.5 x normaal
 - * kreatinine < 1.5 x normaal
 - * Serum amylase en lipase * 1.5 x normaal
 - * Alkalisch fosfatase * 2.5 x normaal, tenzij tumor gerelateerd.
 - * kalium, fosfaat, magnesium en calcium * laagste normaal waarde

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ontbreken van een bevestigde cytogenetische diagnose van het Philadelphia chromosoom met (9,22) translocatie.
- Voorgeschiedenis van T315I mutaties.
- Behandeling met tyrosine kinase remmer(s) of enige behandeling van CML, voor langer dan 2 weken, voorafgaand aan studiestart is (zie voor uitzondering protocol pagina 52).
- Verminderde hartfunctie (zie protocol sectie 6.2 voor definities).
- Ernstige of ongecontroleerde medische aandoeningen (inclusief ongecontroleerde diabetes, actieve of ongecontroleerde infectie, cytopathologisch bevestigde CNS infiltratie, significante bloedstollingsziekten, acute of chronische lever-, pancreas- of ernstige nierziekten).
- Voorafgaande radiotherapie op * 25% van het beenmerg.
- Ingrijpende operatie binnen 4 weken voorafgaand aan Dag 1 van de studie of patiënten die niet zijn hersteld van een eerdere operatie.
- Verminderde functie van het maagdarmsstelsel waardoor de opname van studiemedicatie beïnvloed kan worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-01-2008
Aantal proefpersonen:	15
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 de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2008
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2018
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
Ander register	NCT00471497
EudraCT	EUCTR2007-000208-34-NL
CCMO	NL17332.029.07