

Trumpa informacija apie klinikinį tyrimą “HOVON 150 AML”

Tyrimo pavadinimas:	3 fazės, daugiacentris, atsitiktinės atrankos, placebo kontroliuojamas naujai diagnozuotų ūmine mieloleukemija ar mielodisplazijos sindromu su padidėjusių blastų skaičiumi – 2 bei IDH1 ar IDH2 mutacija sergančių pacientų, kurie gali būti gydomi intensyvia chemoterapija, atitinkamai ivosidenibo ar enasidenibo ir indukcinio, konsolidacinio bei palaikomojo gydymo tyrimas.
Tyrime gali dalyvauti šie pacientai	Ūmine mieloleukemija (ŪML) bei mielodisplazijos sindromu su blastų pertekliumi (MDS-EB2) sergantys pacientai, kurių leukemijos ląstelėse (blastuose) nustatytos IDH1 ar IDH2 genų pažaidos (mutacijos). Pacientai turėjo anksčiau nebūti gydyti dėl ŪML ar MDS-EB2.
Tyrime negali dalyvauti šie pacientai	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anksčiau taikytas ŪML arba MDS-EB2chemoterapinis gydymas (išskyrus HMA). 2. IDH1 ir IDH2 mutacijos nustatytos kartu. 3. Pacientui nustatyta: <ul style="list-style-type: none"> • Ūminė promielocitinė leukemija; • Blastinė krizė po lėtinės mieloidinės leukemijos; • Aktyvi ir nekontroliuojama infekcija (hepatito B ar C virusas, žmogaus imunodeficito virusas); • Aktyvus antrinis piktybinis navikas (išskyrus odos bazinių ar plokščių ląstelių karcinomą, gimdos kaklelio karcinomą in situ, krūties karcinomą in situ bei atsitiktinai histologiškai nustatytą prostatos karcinomą), • Reikšminga širdies liga: vadovaujantis Niujorko širdies asociacijos (NYHA) kriterijais, nustatytas III ar IV klasės stazinis širdies nepakankamumas; miokardo infarktas, nestabili krūtinės angina arba insultas; kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija <40%. • Rijimo sutrikimas, trumpos žarnos sindromas, gastroparezė ar kitos būklės, ribojančios geriamų vaistų nurijimą ar jų įsisavinimą. • Nustatyta centrinės nervų sistemos leukemija. • Pacientui yra buvusi progresuojanti multifokalinė leukoencefalopatija. • Kitos gyvybei pavojingos būklės, pavyzdžiui, nekontroliuojamas kraujavimas, pneumonija su hipoksija ar šokas, ir (arba) diseminuota intravaskulinė koaguliacija. • Bet kokia sudėtinga medicininė ar psichiatrinė būklė, dėl kurios, tyrėjo nuomone, pacientas negalėtų laikytis tyrimo protokolo. 4. Pacientas vartoja vaistus, galinčius sąveikauti su tiriamaisiais vaistais, arba prailginančius QTc intervalą, arba vaistus, įjautrinančius tam tikrus ląstelių baltymus, kurie vadinami P-glikoproteinu ir krūties vėžio atsparumo baltymu (BCRP) (nebent prieš įtraukimą į tyrimą pacientui vaistas gali būti nutrauktas ar keičiamas gydymas kitu vaistu, kurio vartojimas būtų tinkamai stebimas viso tyrimo metu). 5. Krūtimi maitinančios moterys prieš gydymo pradžią. 6. Bet kokia psichologinė, šeiminė, socialinė ar geografinė situacija, dėl kurios, pacientas negalėtų laikytis tyrimo protokolo ir būti stebimas ilgą laiką.
Tiriami vaistai	Ivosidenibas bei enasidenibas

Santrumpos

ŪML – ūminė mieloleukemija.

MDS-EB2 – mielodisplazijos sindromas su blastų pertekliumi.

Bendra informacija

Šį tyrimą parengė HOVON (Olandijos suaugusiųjų onkohematologijos fondas). Tyrėjai jį vykdo skirtingose Olandijos ir kitų šalių ligoninėse. Tyrimo vaistai yra tiekiami Celgene ir Agios farmacinių kompanijų, kurios taip pat dalinai tyrimą finansuoja.

Šiam tyrimui pritarė Lietuvos Bioetikos komitetas (LBK) ir Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba (VVK).

Tyrimo pagrindimas ir tikslas

Mokslinis-tiriamasis tyrimo tikslas – gauti naujų medicinos mokslo žinių, kurios ateityje padėtų kitų šia liga sergančių pacientų sveikatai. Kitaip tariant, pagrindinis šio tyrimo tikslas nėra tiesioginė nauda dalyvaujančio paciento sveikatai.

ŪML ir MDS-EB2 yra piktybinės kaulų čiulpų ligos. Chemoterapija yra standartinis šių ligų gydymas. Į tyrimą įtraukiami pacientai serga specifiniu šių ligų tipu, kuomet leukeminių ląstelių (blastų) genetinėje medžiagoje (DNR) atsirado klaidų. Šios klaidos yra tai, ką mes vadiname IDH1 mutacija arba IDH2 mutacija (mutacija yra DNR pokytis), kuris lemia specifinių leukemijos ląstelių medžiagų pokyčius. Šios mutacijos yra reikšmingos leukeminių ląstelių vystymuisi ir išlikimui.

Tiriami vaistai: Ivosidenibas ir Enasidenibas

Ivosidenibas (AG-120) yra vaistas, kuris slopina ląsteles, turinčias nenormalią IDH1 formą. Enasidenibas (AG-221) yra vaistas, kuris slopina ląsteles, turinčias nenormalią IDH2 formą.

Nustatyta, kad Ivosidenibas ir Enasidenibas yra saugūs juos vartojant tyrimuose gydyti ŪML ir MDS sergančius pacientus, turinčius IDH1 arba IDH2 mutacijas, kai liga atsinaujina po ankstesnio chemoterapinio gydymo. Daliai pacientų skirtas gydymas leido suvaldyti ligą. Jungtinėse Amerikos Valstijose abu vaistai yra patvirtinti gydyti pacientus ŪML su IDH1 arba IDH2 mutacijomis, kuriems ši liga atsinaujina po ankstesnio standartinio gydymo arba kuriems standartinis gydymas nebuvo sėkmingas.

Siekiamo pradėti tirti ivosidenibo/enasidenibo veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems ŪML arba MDS-EB2, su IDH1 arba IDH2 mutacijomis, kurie anksčiau nebuvo gydyti dėl šio susirgimo. Siekiame iširti, ar šį naują vaistą papildomai paskyrus šalia standartinio gydymo chemoterapija, veiksmingiau ir ilgiau suvaldoma liga.

Dalyvavimas tyrime

Iš pradžių yra vykdoma išsami **tinkamumo atranka**. Jei pacientas yra tinkamas dalyvauti tyrime, jam **atsitiktinės atrankos** būdu skiriamas **gydymas**:

- Jei pacientas turi IDH1 mutaciją, atsitiktinės atrankos būdu gali būti paskirta:
 - Chemoterapija kartu su ivosidenibu
ARBA
 - Chemoterapija kartu su placebo (vaistas be veikliosios medžiagos)

- Jei pacientas turi IDH2 mutaciją, Jums atsitiktinės atrankos būdu gali būti paskirta:
 - Chemoterapija kartu su enasidenibu
ARBA
 - Chemoterapija kartu su placebo (vaistas be veikliosios medžiagos)

Atsitiktinė atranka yra būtina tam, kad būtų galima nepriklausomai palyginti gydymo būdus. Yra tokia pati tikimybė, kad atsitiktinės atrankos būdu gaunamas gydymas ivosidenibu/enasidenibu arba placebo. Placebas išvaizda ir skyrimo būdu primena tiriamąjį preparatą, bet neturi jokio vaistinio poveikio. Kadangi kartais tariamas sveikatos pagerėjimas atsiranda vien dėl vartojamo vaistinio preparato (t. y. subjektyvaus psichologinio „placebo efekto“), moksliniuose vaistų tyrimuose placebo pasitelkiamas tam, kad būtų galima įrodyti, jog vaistinis preparatas iš tiesų veiksmingas dėl objektyvių savybių, o ne dėl subjektyvių psichologinių priežasčių. Gydytojas negali daryti įtakos atsitiktinės atrankos procesui. Atsitiktinės atrankos rezultatas nei pacientui, nei jo gydytojui nebus žinomas. Todėl nei pacientas, nei jo gydytojas nežinos nei prieš tyrimą, nei tyrimo metu, ar pacientui yra skiriama chemoterapija kartu su ivosidenibu/enasidenibu ar placebo. Pacientas sužinos, koks gydymas jam buvo skirtas tik tada, kuomet bus paskelbti tyrimo rezultatai. Jei dėl paciento medicininės priežiūros reikia sužinoti, kokį gydymą jis gaus, gydytojas šią informaciją galės gauti anksčiau.

Gydymo etapai

Pirmojo etapo (indukcijos) tikslas yra sunaikinti daugumą leukeminių ląstelių.

Antrojo etapo (konsolidacijos) tikslas yra sunaikinti paskutinius leukeminių ląstelių likučius.

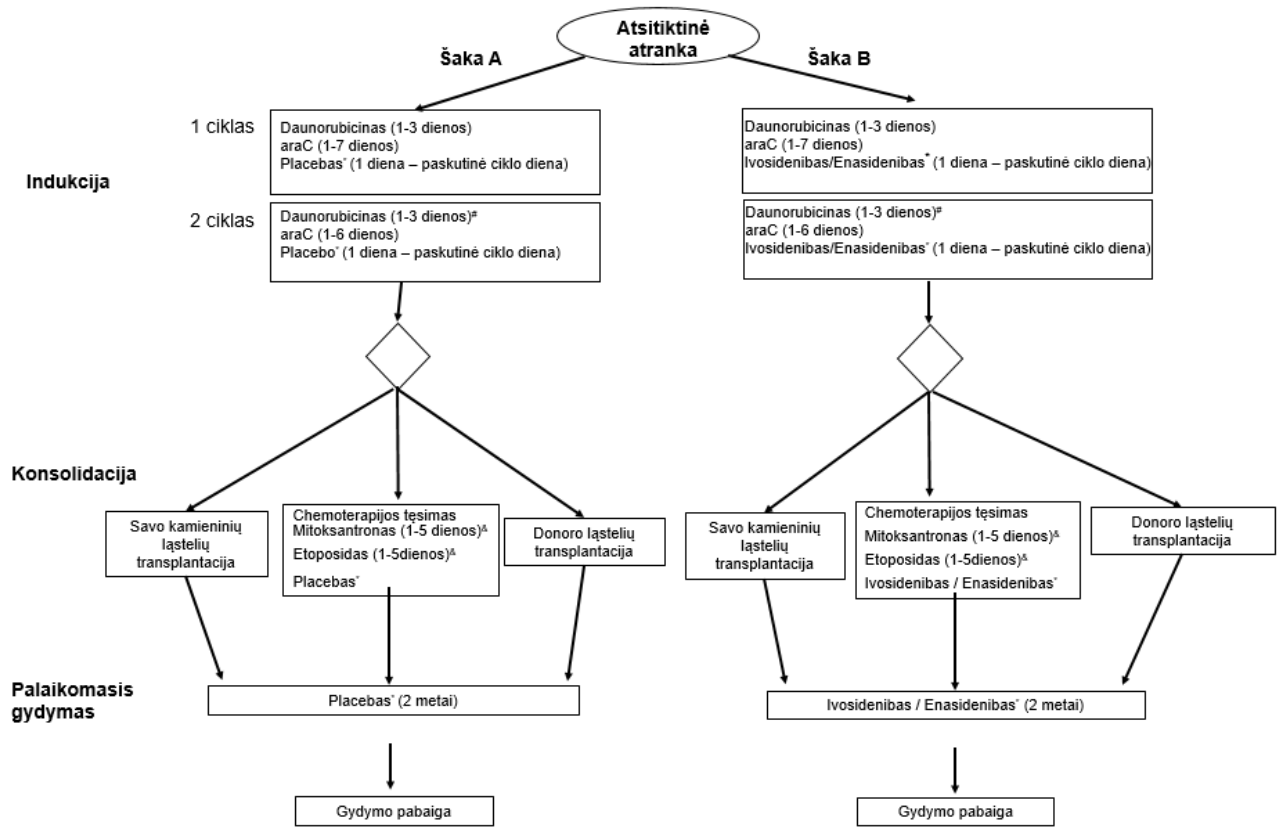
Taip pat, tyrime papildomai skiriamas ir **trečias etapas, vadinamas palaikomoju gydymu**, kurio tikslas yra išvengti nesunaikintų leukemijos ląstelių atsivavimo.

Skirtumai nuo standartinio gydymo

Pirmieji du šio tyrimo gydymo etapai (t. y. indukcija ir konsolidacija) yra tokie patys kaip ir įprastinio ŪML ir MDS-EB2 gydymo metu. Dviejų metų trukmės palaikomasis gydymas yra papildoma gydymo dalis šio tyrimo metu. Pirmosios dalies metu visiems pacientams bus atliekami tie patys kraujo bei kaulų čiulpų tyrimai, kurie yra atliekami ir standartinio gydymo atveju. Kaulų čiulpų aspiracija palaikomojo gydymo metu bus atliekama aštuonis kartus. Šios kaulų čiulpų aspiracijos yra papildomos palyginti su standartiniu gydymu, kuris būna be palaikomojo gydymo dalies.

Atliekant įprastinį kaulų čiulpų tyrimą ir imant kraujo ėminius, per tą pačią adatą bus paimamas nedidelis papildomas kaulų čiulpų ir kraujo kiekis. Todėl papildomų adatų dūrių neprisireiks. Papildomai paimtas kraujas bei kaulų čiulpai yra naudojami moksliniams tyrimams, o taip pat ir leukemijos genetinių savybių tyrimams. Taip pat tiriame, ar išlieka maži leukeminių ląstelių kiekiai, tai vadinama minimalios likutinės ligos tyrimu.

Gydymo schema



* Pacientams su IDH1 mutacija skiriamas placebo arba ivosidenibas; Pacientams su IDH2 mutacija skiriamas placebo arba enasidenibas

Vyresniems nei 61 m. amžiaus pacientams 2 ciklo metu neskiriamas daunorubicinas dėl padidėjusių šalutinių poveikių rizikos

§ Vyresniems nei 61 m. amžiaus pacientams konsolidacijos chemoterapijos metu skiriamas mitoksantronas bei etoposidas tik 1-3 dienomis dėl padidėjusių šalutinių poveikių rizikos

Galima nauda ir trūkumai

Galimas privalumas yra tai, kad tyrimo vaistai ivosidenibas ir enasidenibas su įprasta chemoterapija gali pagerinti leukemijos kontrolę. Dėl to gali padidėti išgyjimo tikimybė ir pailgėti gyvenimas, jei atsitiktinės atrankos metu Jums bus paskirtas gydymas ivosidenibu arba enasidenibu, tačiau tai dar nėra garantuojama. Tai ir turėtų patvirtinti arba paneigti šio tyrimo rezultatai. Taip pat įmanoma, kad papildomai skiriamo ivosidenibo arba enasidenibo veiksmingumas bus panašus ar net prastesnis už vien chemoterapiją su placebo.

Dalyvavimo tyrime trūkumai gali būti šie:

- galimas ivosidenibo/enasidenibo nepageidaujamas poveikis ar komplikacijos;
- papildomi ištyrimai;
- dalyvavimas tyrime taip pat reiškia, kad jums reikės vykdyti nurodymus.

Sutikimas dalyvauti/nedalyvauti tyrime

Tik pacientas sprendžia, ar dalyvauti tyrime. Dalyvavimas yra **savanoiškasis**. Kompensacijos už dalyvavimą tyrime nėra.

Pacientas, kurį numatoma įtraukti į HOVON 150 AML tyrimą, susipažįsta ir pasirašo **Informuoto asmens sutikimą**, kuriame išsamiai paaiškinta tyrimo tikslas, principai, etapai, galima dalyvavimo žala bei nauda, Ivosidenibo ir Enasidenibo galimas šalutinis poveikis, informacija apie asmens duomenų tvarkymą, konfidencialumą, biologinių mėginių paėmimą ir jų saugojimą. Informuoto asmens sutikimo forma yra patvirtinta Lietuvos bioetikos komiteto (LBEK).

Sutikus dalyvauti tyrime, bet kada galima pakeisti savo nuomonę ir nutraukti dalyvavimą netgi tyrimo metu. Tuomet pacientas gauna standartinį ligos gydymą. Pacientas neturi paaiškinti atsisakymo dalyvauti priežasčių, tačiau privalo skubiai informuoti tyrėją apie savo sprendimą. Atšaukti sutikimą privaloma raštu.

Jei pacientas pageidauja, surinkti ėminiai po atsisakymo dalyvauti tyrime yra sunaikinami. Tyrimo metu jau atlikti tyrimo bei gydymo rezultatai nebus naikinami ir bus panaudoti, analizuojant visus tyrimo rezultatus.

Tyrimo metu asmens duomenys yra tvarkomi, vadovaujantis Lietuvos Respublikos teisės aktais.

Jei pageidaujate daugiau informacijos apie dalyvavimą tyrime, prašome kreiptis į tyrimų centrą

Hematologijos, onkologijos ir transfuziologijos centras
VšĮ VUL Santaros klinikos
Santariškių g. 2, LT-08661, Vilnius
Tel. (8 688) 62160, el. paštas: kts-oh@santa.lt

Parengta pagal	
Protokolo numeris:	HOVON 150 AML/AMLSG 29-18
Protokolo versija:	4
Protokolo data:	2019-02-25
EudraCT numeris:	2018-000451-41
Užsakovo pateikta IASF sutikimo formą anglų kalba, data, versija:	HOVON 150 AML NL66002.029.18. Data: 2019-02-18. Versija: 03.
IASF sutikimo formos pavadinimas lietuvių kalba, data, versija:	HOVON 150 ŪML NL66002.029.18. Data: 2019-05-24. Versija: 03.