

Trumpa informacija apie klinikinį tyrimą "HOVON 156 AML"

Tyrimo pavadinimas:	3 fazės, daugiacentris, atviras, atsitiktinės atrankos gilteritinibo ir midostaurino palyginimo tyrimas.
Tyrimė gali dalyvauti šie pacientai	Ūmine mieloleukemija (ŪML) bei mielodisplazijos sindromu su blastų pertekliumi (MDS-EB2) sergantys pacientai, kurių leukemijos ląstelėse (blastuose) nustatyta FLT3 geno pažeida (mutacija). Pacientai turėjo anksčiau nebūti gydyti dėl ŪML ar MDS-EB2.
Tyrimė negali dalyvauti šie pacientai	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anksčiau taikytas ŪML arba MDS-EB2 chemoterapinis gydymas (išskyrus HMA). 2. 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. • 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. 3. Pacientui reikalingas papildomas gydymas vaistais, kurie yra stiprūs tam tikros ląstelės mitochondrijų dalies – citochromo P450 (CYP) 3A – induktoriai. 4. QTc intervalo prailgėjimas ≥ 450 ms. 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.
Tiriamas vaistas	Gilteritinibas

Santrumpos

ŪML – ūminė mieloleukemija.

MDS-EB2 – mielodisplazijos sindromas su blastų pertekliumi.

Bendra informacija

Šį tyrimą parengė HOVON (Olandijos suaugusiųjų onkohematologijos fondas). Tyrimą planuojama įgyvendinti Belgijoje, Liuksemburge, Vokietijoje, Austrijoje, Šveicarijoje, Norvegijoje, Švedijoje, Suomijoje, Lietuvoje, Airijoje, Prancūzijoje, Ispanijoje, Australijoje.

Tyrime lyginami tiriamieji vaistiniai preparatai yra gaminami Astellas farmacinės kompanijos, kuri taip pat dalinai finansuoja tyrimą.

Šiam tyrimui pritarė Lietuvos Bioetikos komitetas (LBEK) ir Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba (VVKT).

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. Kartais susergama specifine šių ligų forma, kai leukeminių ląstelių (blastų) genetinėje medžiagoje (DNR) atsiranda klaida. Ši klaida yra vadinama FLT3 mutacija, kuri lemia tam tikro baltymo (FLT3) pakitimą leukemijos ląstelėse. Pakitęs baltymas yra reikšmingas faktorius ligos išsivystymui bei leukemijos ląstelių išlikimui.

Šio tyrimo tikslas - įvertinti gilteritinibo su chemoterapija efektyvumą ir saugumą lyginant su midostaurinu pacientams, kuriems buvo naujai diagnozuota ŪML arba MDS-EB2 su FLT3 mutacija ir kurie gali būti gydomi chemoterapija. Šiuo tyrimu kartu siekiama pagerinti ŪML arba MDS-EB2 su FLT3 mutacija gydymo rezultatus.

Tiriamas vaistas: Gilteritinibas

Midostaurinas: FLT3 gali būti slopinamas vaisto midostaurino. Gydymas midostaurinu su chemoterapija lemia geresnius ŪML gydymo rezultatus. Todėl daugelyje šalių midostaurino ir chemoterapijos kombinacija yra standartinis ŪML arba MDS-EB2 su FLT3 mutacija (FLT3-ŪML) gydymas.

Gilteritinibas taip pat yra tiriamas vaistinis preparatas, kuris slopina FLT3. Laboratoriniuose tyrimuose įrodyta, kad gilteritinibas yra reikšmingai specifiškesnis ir stipresnis nei midostaurinas slopinant FLT3. Gilteritinibas buvo tiriamas pacientų grupėje, kurie sirgo atsinaujinusia po chemoterapinio gydymo ŪML. Buvo pasiektas reikšmingai didesnis skaičius pilnų remisijų (leukeminių ląstelių išnykimo iš kaulų čiulpų) nei prieš tai, kai panašūs pacientai buvo gydomi midostaurinu.

Dalyvavimas tyrime

Jei diagnozės nustatymo metu atliktuose tyrimuose paaiškėja, kad paciento leukeminės ląstelės turi FLT3 mutaciją, tiriantis gydytojas atlieka fizinį ištyrimą prieš nuspręsdamas, ar pacientas gali dalyvauti tyrime. Jei pacientas tinkamas dalyvauti tyrime ir sutinka tai daryti, toliau vykdoma atsitiktinė atranka.

Atsitiktinė atranka

Prieš gydymo pradžią atsitiktinės atrankos būdu (kitai vadinama randomizacija) pacientui paskiriama, ar jis gaus gydymą midostaurinu, ar gilteritinibu kartu su chemoterapija.

Randomizacija yra būtina tam, kad gydymo būdus būtų galima palyginti nepriklausomai. Tikimybė, kad tiriamas pacientas gaus gydymą midostaurinu arba gydymą gilteritinibu, yra tokia pati. Pasirinktas vienas iš dviejų vaistų nesikeis visuose gydymo etapuose. Tiriantis gydytojas negali daryti įtakos randomizacijos procesui.

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 atsigavimo.

Pirmasis gydymo etapas vadinamas indukcinio gydymu ir susideda iš dviejų iš eilės einančių chemoterapijos kursų.

Chemoterapija skiriama šiame tyrime yra tokia pati, kaip ir standartiniame ŪML ar MDS-EB2 indukciniam gydyme.

Šiame tyrime indukcinio gydymo metu chemoterapija bus kombinuojama su midostaurinu (standartinis gydymas šiuo metu) arba gilteritinibu. Tai bus kapsulės, vartojamos vieną kartą per parą (gilteritinibas) arba du kartus per parą (midostaurinas) nuo 8-os iki 21-os dienos skaičiuojant nuo chemoterapijos pradžios.

Pabaigus pirmąjį etapą sprendžiama, ar pacientas tinkamas antrajam gydymo etapui (konsolidaciniam gydymui). Yra trys gydymo galimybės:

- Gydymas (a) susideda iš tolesnio gydymo chemoterapija, kombinuojant su midostaurinu arba gilteritinibu;
- Gydymas (b) susideda iš kamieninių ląstelių transplantacijos naudojant paties paciento kamienines ląsteles;
- Gydymas (c) susideda iš kamieninių ląstelių transplantacijos naudojant donoro kamienines ląsteles.

Tolesnio gydymo taktiką daugiausia lemia indukcinio gydymo rezultatai bei leukemijos ląstelių ir jų genetinės medžiagos specifiniai pokyčiai, rasti diagnozės nustatymo metu. Tolesnė gydymo taktika sprendžiama lygiai taip pat, kaip būtų taikoma standartinio gydymo atveju.

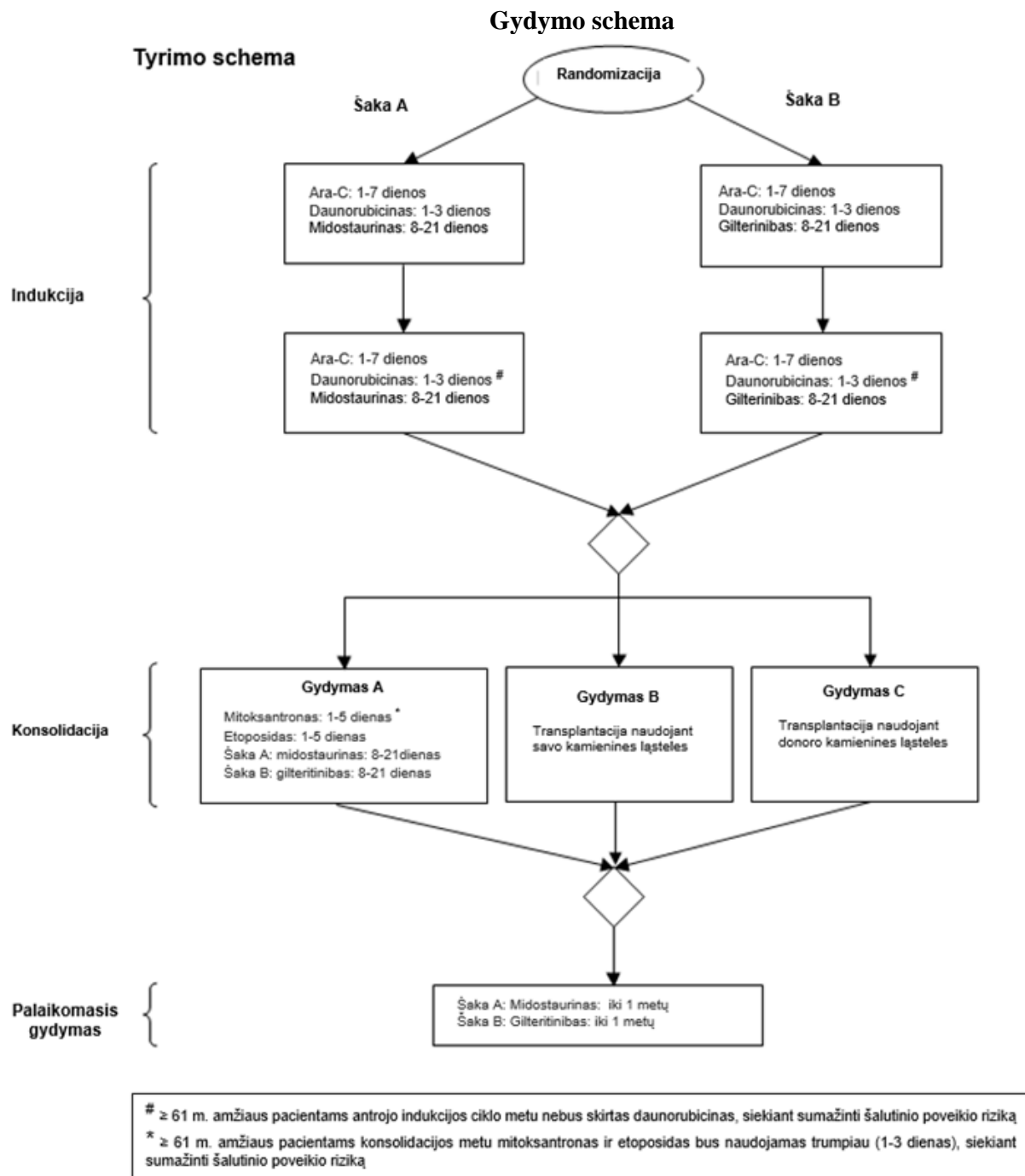
Po konsolidacinio gydymo skiriamas palaikomasis gydymas gilteritinibu arba midostaurinu. Palaikomojo gydymo metu pacientas 1 metus vartoja gilteritinibo kapsules (vieną kartą per parą) arba midostaurino kapsules (du kartus per parą). Pacientas visada vartoja tuos pačius vaistus, kurie buvo skiriami indukcinio gydymo metu.

Skirtumai nuo standartinio gydymo

Gydymas, skiriamas šio tyrimo metu yra toks pat kaip ir standartinis ŪML ar MDS-EB2 su FLT3 mutacija gydymas. Taip pat yra 50 proc. tikimybė, kad vietoje standartinio gydymo midostaurinu pacientas bus gydomas gilteritinibu. Gydymo metu visiems pacientams bus atliekami tie patys kraujo bei kaulų čiulpų tyrimai, kurie yra atliekami ir standartinio gydymo metu. Papildomos kaulų čiulpų biopsijos specialiai šiam tyrimui atliekamos nebus.

Imant standartinius kaulų čiulpų bei kraujo ėminius, per tą pačią adatą bus paimamas nedidelis papildomas medžiagos kiekis. Papildomų punkcijų atlikti nereikės. Papildomai paimtas kraujas bei kaulų čiulpai yra naudojami moksliniams tyrimams, taip pat ir kitoms leukemijos genetinėms savybėms tirti. Taip pat bus tiriami, ar ėminiuose išlieka maži leukeminių ląstelių kiekiai - tai vadinama minimalios liktinės ligos tyrimu.

Kitas skirtumas nuo įprasto (standartinio gydymo) – klausimynų pildymas siekiant įvertinti paciento gyvenimo kokybę. Jis atliekamas specialiai šiam tyrimui.



Galima nauda ir trūkumai

Galimas **privalumas** yra tas, kad tyrime naudojamas tiriamas vaistinis preparatas gilteritinibas gali būti veiksmingesnis už midostauriną ir tai lemtų efektyvesnę leukemijos gydymą. Gilteritinibo didesnis efektyvumas galėtų lemti pasveikimo galimybę arba didesnę išgyvenamumą, jeigu pacientas būtų atsitiktiniu būdu atrinktas gydymui šiuo tiriamuoju vaistiniu preparatu, tačiau tai nėra patvirtinta. Šio tyrimo rezultatai padėtų patvirtinti arba paneigti šią hipotezę. Taip pat negalima atmesti prielaidos, kad gilteritinibo veiksmingumas bus panašus arba net mažesnis už midostaurino.

Galimi dalyvavimo tyrime **trūkumas** gali būti galimas giliteritinibo nepageidaujamas poveikis ar komplikacijos.

Sutikimas dalyvauti/nedalyvauti tyrime

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

Pacientas, kurį numatoma įtraukti į HOVON 156 ŪML tyrimą, susipažįsta ir pasirašo **Informuoto asmens sutikimą**, kuriame išsamiai paaiškinta tyrimo tikslas, principai, etapai, galima dalyvavimo žala bei nauda, Giliteritinibo 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 156 AML / AMLSG 28-18
Protokolo versija:	03
Protokolo data:	2019-07-01
EudraCT numeris:	2018-000624-33
Užsakovo pateikta IASF sutikimo formą anglų kalba, data, versija:	HOVON 156 ŪML. Data: 2019-11-13. Versija: 02.
IASF sutikimo formos pavadinimas lietuvių kalba, data, versija:	HOVON ŪML ATRANKA. Data: 2019-12-02. Versija: 03.