

Bortezomib (Velcade®): een feasibility en fase II onderzoek bij kinderen met recidief acute lymfatische leukemie

Gepubliceerd: 04-09-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Het vaststellen van de antileukemische werking en de veiligheid van combinatiechemotherapie inclusief bortezomib als reinductiebehandeling bij kinderen met recidief of refractaire ALL.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35519

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

bortezomib bij recidief/refractaire ALL

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute lymfatische leukemie, beenmergkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie, Johnson & Johnson Pharmaceutical

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: bortezomib, fase II, kinderen, leukemie, proteasoom remming

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Antileukemische activiteit van bortezomib wanneer gecombineerd met dexamethason en vincristine en intrathecaal methotrexaat, zoals vastgesteld door het absolute aantal in bloed circulerende leukemische cellen op dag 8 van de behandeling. Morfologie zal centraal worden gereviewd.

Secundaire uitkomstmaten

1. Antileukemische activiteit van bortezomib wanneer gecombineerd met dexamethason, vincristine en intrathecaal methotrexaat, zoals vastgesteld op basis van het absolute percentage ALL cellen in BM op dag 8, en de analyse van BM en bloed op dag 22 van de behandeling.
2. Mogelijkheid om bortezomib te combineren met dexamethason, vincristine en intrathecaal methotrexaat, zoals vastgesteld door het percentage van de patiënten bij wie bortezomib moet worden dosis-gereduceerd of zelfs gestopt vanwege toxiciteit.
3. Toxiciteit van bortezomib in combinatie met dexamethason, vincristine en intrathecaal methotrexaat, zoals vastgesteld door het percentage patiënten dat graad III/IV toxiciteit heeft in een of meerdere onderdelen.
4. Vaststellen van de haalbaarheid van het combineren van een 2e cyclus bortezomib met combinatie chemotherapie, in de zin van toxiciteit en antileukemische activiteit zoals vastgesteld op basis van analyse van BM, liquor en bloed van 6 weken behandeling

5. Farmacokinetiek van bortezomib in kinderen. Hiertoe zullen spiegels van bortezomib worden gemeten in BM, bloed en liquor op verschillende tijdpunten zoals toegelicht in het protocol, ons daarbij beperkend tot de 1e en 4e toediening van bortezomib.
6. Farmacodynamiek van bortezomib, met name door meten van proteasoom remming in BM en bloed. Deze remming zal worden gecorreleerd aan de farmacokinetiek data en aan de klinische respons op bortezomib. Tijdpunten voor afname van BM en bloed is toegelicht in het protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recidief of refractaire acute lymfatische leukemie (ALL) is de meest frequente doodsoorzaak in de kinderoncologie. De belangrijkste reden hiervoor is dat de ALL cellen significant ongevoeliger zijn voor bestaande geneesmiddelen, waaronder steroiden en vincristine, bij recidief of refractaire ziekte. Daarom zijn nieuwe geneesmiddelen noodzakelijk. Proteasoomremmers vormen een dergelijke nieuwe klasse geneesmiddelen, en bortezomib (Velcade®) is het prototype, welk middel door FDA en EMEA werden goedgekeurd voor gebruik bij multipel myeloom (M. Kahler). Preklinische in-vitro data en dierproeven en recente preliminaire data van een studie bij kinderen met recidief ALL in de USA suggereren dat bortezomib een antileukemisch effect kan hebben bij deze patiënten, maar met name als het wordt gebruikt in combinatie met de bestaande geneesmiddelen. Als single-agent was bortezomib namelijk onvoldoende actief als anti-leukemisch middel. In twee fase I studies werd duidelijk dat bij doseringen zoals gebruikelijk bij volwassenen, bortezomib veilig aan kinderen kan worden toegediend.

Doel van het onderzoek

Het vaststellen van de antileukemische werking en de veiligheid van combinatiechemotherapie inclusief bortezomib als reinductiebehandeling bij kinderen met recidief of refractaire ALL.

Onderzoeksopzet

Multicenter, international, open-label, vergelijkende en gerandomiseerde fase II studie naar de antileukemische werking van bortezomib wanneer gecombineerd met conventionele combinatiechemotherapie bij kinderen en adolescenten met recidief of refractaire ALL. De studie omvat behandelrichtlijnen voor alle patiënten voor 3 weken. Daarna mag bortezomib blijven worden gebruikt in dezelfde combinatiechemotherapie, als er een goede initiele respons is. Standaard reinductie chemotherapie zal bestaan uit 2 weken dexamethason en 2 giften vincristine, en intrathecale toediening van methotrexaat. Daarnaast krijgen alle patiënten 1 kuur bortezomib, bestaande uit 4 giften in 2 weken. Er zal echter na een 1:1 randomisatie een onderscheid worden gemaakt tussen patiënten die bortezomib *vroeg* krijgen (groep A), vanaf dag 1 van behandeling, en patiënten die bortezomib *laat* krijgen (groep B), die starten met bortezomib op dag 8 van de behandeling. Bij deze randomisatie zal worden gestratificeerd voor het aantal circulerende leukemiecellen in het bloed bij diagnose.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bortezomib is het >investigational medicinal product (IMP)> in deze studie. Alle andere medicatie zal op reguliere wijze worden gegeven (commercieel verkrijgbaar als onderdeel van reguliere behandeling). Bortezomib wordt 4 als IV injectie gegeven in een tijdsbestek van 14 dagen in een blok dat in totaal 3 weken duurt. Bortezomib kan of vroeg (vanaf dag 1) of laat (vanaf dag 8) gegeven worden.

Inschatting van belasting en risico

Bortezomib kon veilig worden gegeven aan kinderen met kanker, in doseringen zoals bij volwassenen, zoals bleek uit een tweetal fase I studies, uitgevoerd in de Verenigde Staten. Duizenden volwassenen zijn inmiddels met dit middel behandeld voor multipel myeloom, en er is dus uitgebreide ervaring. Als toxiciteit optreedt, is dat meestal reversibel, en als zodanig zijn de risico's van deze behandeling dus beperkt. In combinatie met vincristine kan het risico op perifere neuropathie wel verhoogd zijn.

De belasting van dit protocol bestaat uit extra onderzoek van beenmerg (BM), liquor, en bloed. De procedures om deze materialen te verkrijgen zijn standaard bij de behandeling van kinderleukemie. BM zal samen met liquor worden verkregen onder algehele anesthesie. Afname van bloed zal alleen worden gedaan indien er een functionerende centrale lijn is. Mogelijk voordeel van bortezomib is vooral dat het extra antileukemische activiteit kan toevoegen aan die van de bestaande middelen, dexamethason, vincristine en intrathecally methotrexaat. Diverse onderzoeken suggereren dat dit inderdaad het geval kan zijn. Patiënten die initieel goed reageren op de behandeling met bortezomib, kunnen die desgewenst continueren. Tot slot, de werking van bortezomib in kinderen met ALL kan alleen in deze groep worden bestudeerd, omdat de biologie van kinder ALL duidelijk anders is van die bij volwassenen.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 60
3015GJ Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 60
3015GJ Rotterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- leeftijd 6 maand tot 19 jaar
- patiënten met een 2e of hoger recidief ALL
- patiënten met een eerste recidief ALL na een stamceltransplantatie in 1e complete remissie
- patiënten met een refractair 1e recidief ALL
- circulerend leukemie cellen (tenminste 100/ul perifeer bloed)

- getekend informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- gesioleerd extramedulair recidief
- symptomatische centraal zenuwstelsel uitbreiding
- Actieve infectie die onvoldoende onder controle is
- Performance status (Lansky of Karnofsky score) van 60% of minder
- Levensverwachting minder dan 6 weken
- Perifere neuropathie NCI graad 2 of hoger
- Acute diffuse infiltratieve pericard ziekte
- Klinische tekenen van cardiotoxiciteit
- Allogene SCT minder dan 100 dagen geleden
- Zwangerschap of borstvoeding
- Andere contra-indicaties voor chemotherapie
- Eerdere behandeling met bortezomib
- Andere experimentele of conventionele antileukemische behandeling binnen 7 dagen voor de start van bortezomib
- allergie tegen boron en/of metabolieten daarvan
- geen andere anti-leukemische therapie dan voorgeschreven in dit protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
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:	27-04-2010

Aantal proefpersonen: 4
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: dexamethason
Generieke naam: dexamethason
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: methotrexaat
Generieke naam: methotrexaat
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Velcade
Generieke naam: bortezomib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: vincristinesulfaat PCH
Generieke naam: vincristine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-09-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-01-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-04-2010

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-07-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2009-014037-25-NL
CCMO	NL29173.078.09