

open, niet-gecontroleerde, dosis escalatie fase I studie naar de farmacokinetiek, farmacodynamiek, tolerabiliteit en toxiciteit van volasertib in kinderen van 2 jaar tot onder 18 jaar met acute leukemie of gevorderde solide tumoren, waarvoor geen effectieve behandeling bekend is

Gepubliceerd: 26-11-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Het doel van deze studie is het vaststellen van de maximaal te tolereren dosering (MTD) door het evalueren van de dosis limiterende toxiciteit (DLT) van volasertib in kinderen met leukemie en solide tumoren in de leeftijdsgroep van 2 tot minder dan...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40401

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

volasertib bij kinderen

Aandoening

- Leukemieën
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute leukemie, bloedkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim bv

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase I, kinderen, leukemie, oncologie, volasertib

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het bepalen van de maximale tolerabele dosering (MTD) bij kinderen met acute leukemie of vergevorderde solide tumoren. Verschillende MTD kan bepaald worden voor patienten in de groep van 2 tot minder dan 12 jaar en patienten van 12 tot minder dan 18 jaar.

Dosis Limiterende Toxiciteit (DLT) zal worden gerapporteerd als primair eindpunt voor de veiligheid.

Secundaire uitkomstmaten

Effectiviteit van de behandeling (signalen van activiteit) zal een secundair eindpunt zijn. De vaststelling zal gedaan worden volgens de lokale standaard en volgens vastgestelde richtlijnen voor de bepaling van respons in patienten met leukemie en solide tumoren.

secundaire eindpunten voor veiligheid, toxiciteit en tolerabiliteit omvatten :

*aantal patienten met leverbeschadiging zoals gedefinieerd volgens ' protocol

defined adverse events of special interest (liver injury - DILI)

*aantal patienten met klinisch relevante veranderingen in labwaarden voor

calcium (hyper en hypocalcemie) zoals beoordeeld door de onderzoeker en

gerapporteerd als adverse event met een CTC graad 3 of hoger

*aantal patienten met veranderingen in cardiale activiteit (verlenging van QTc

interval) welke zijn gerapporteerd als klinische relevante observaties

(bijvoorbeeld als AE).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige studie zal worden uitgevoerd in het kader van een Pediatric Investigational Plan (PIP) zoals overeen gekomen door de Sponsor met de Europese Autoriteiten (EMA).

De huidige studie heeft tot doel om het veiligheidsprofiel en de dosering van volasertib te onderzoeken, zonder invloed van andere middelen voor de behandeling van kanker, in kinderen met relapse of refractaire leukemie (AML/ALL), die niet in aanmerking komen voor een intensieve behandeling met curatieve intentie. De studie is ook open voor kinderen met vergevorderde solide tumoren, waarvoor geen effectieve behandeling bekend is. De studie zal de basis vormen voor verder onderzoek naar de effectiviteit van volasertib bij kinderen met kanker.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is het vaststellen van de maximaal te tolereren dosering (MTD) door het evalueren van de dosis limiterende toxiciteit (DLT) van volasertib in kinderen met leukemie en solide tumoren in de leeftijdsgroep van 2 tot minder dan 12 jaar en van 12 tot minder dan 18 jaar. Een ander doel is het verzamelen van gegevens met betrekking tot de veiligheid, tolerabiliteit, toxiciteit en effectiviteit (eerste signalen van activiteit), farmacokinetiek en farmacodynamiek van volasertib in kinderen met leukemie en solide tumoren.

Onderzoeksopzet

3 - open, niet-gecontroleerde, dosis escalatie fase I studie naar de farmacokinetiek ... 7-05-2025

De studie zal worden uitgevoerd volgens een open design. Er zullen minimaal drie patiënten in iedere leeftijdsgroep worden behandeld met volasertib met een bepaalde dosering. Verhoging van de dosering wordt volgens een 3 plus 3 design uitgevoerd, gebaseerd op het voorkomen van bijwerkingen.

Ongeveer 36 patiënten (minimaal 12) zullen worden ingesloten in deze multicenter studie in ongeveer 10 centra in Europa.

De patiënten in de studie zullen behandeld kunnen worden zolang zij baat hebben bij de behandeling, geen progressie van de ziekte of relapse laten zien en niet voldoen aan een van de criteria om te stoppen met de studie en zolang noch de patient, noch de ouders (en/of wettelijke vertegenwoordiger) noch de arts/onderzoeker aangeeft dat stoppen met de behandeling nodig is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden behandeld met volasertib in behandelings cycli van twee weken. Volasertib wordt toegediend via een intraveneus infuus, gedurende 1 uur door een veneuze toegang (portacath) op dag 1 van een behandelings cyclus. De start dosering in iedere leeftijdsgroep zal zijn 200 mg/m² lichaamsoppervlak (body surface area, BSA), wat overeenkomt met 80% van de MTD zoals die is vastgesteld bij volwassen patiënten met AML (met een verondersteld lichaamsoppervlak van 1.8 m²), die behandeld zijn met volasertib mono therapie. De dosering zal worden verhoogd met stappen van maximaal 50 mg/m². Verhoging en verlaging van de dosering zal worden aanbevolen door de Data Monitoring Commissie (DMC), nadat de gegevens van eerder behandelde patiënten bekeken zijn. De behandeling kan worden voortgezet zolang de patient baat heeft bij de behandeling.

Inschatting van belasting en risico

De belangrijkste bijwerking bij de toediening van volasertib bij volwassen patiënten is een tijdelijke afname van proliferatie van normale delende cellen (bv in beenmerg en slijmvlies). Cytopenie is een te verwachten bijwerking van cytotoxische geneesmiddelen, ook bij solide tumoren, en deze kan symptomatisch worden gemonitord en behandeld. De onderzoeker zal een passende behandeling voor deze symptomen kunnen geven.

Afname van de proliferatie van slijmvlies door behandeling met volasertib kan aanleiding geven tot symptomen in het maag-darmstelsel, zoals misselijkheid en braken en/of diarree, tot nu toe zijn deze bijwerkingen bij een beperkt aantal patiënten gezien..

Toediening van volasertib heeft geleid tot een tijdelijke verlenging van het QTc interval op het ECG voorkomend binnen de eerste 1-2 uur na de start van het volasertib infuus. QTc waarden keerden terug op basis waarden binnen 24 uur na de dosering in volwassenen en geen van klinische verschijnselen zijn gerapporteerd als een gevolg van deze verlengingen.

De risk/benefit ratio wordt gezien als positief voor de kinderen in deze studie, daarbij in aanmerking genomen dat de kinderen die in deze studie behandeld zullen worden niet meer in aanmerking komen voor een verdere intensieve behandeling met genezing als doel. De bijwerkingen die zouden kunnen optreden zijn behandelbaar en er zijn aanwijzingen van volwassen patienten dat behandeling met volasertib als monotherapie effectief kan zijn in deze patienten groep die al meerdere behandelingen heeft ondergaan, en die een slechte prognose hebben.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817MS
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817MS
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)

kinderen tussen 2 (inclusief) en 17 (inclusief) jaar
relapse/refractaire acute leukemie na minimaal 2 eerdere intensieve behandelingen of
refractair 1e recidief

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

beschikbaarheid van een behandeling met curatieve intentie
persisterende relevante toxiciteit als gevolg van eerdere behandeling voor de maligniteit
gelijktijdige andere behandeling voor de maligniteit (al dan niet in onderzoeks verband)
relevante cardiologische bevindingen (zie protocol)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	unk
Generieke naam:	volasertib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-11-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-06-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-04-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2015

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
Ander register	1230.27
EudraCT	EUCTR2013-001291-38-NL
CCMO	NL45611.078.13