

Een fase 1-studie naar de veiligheid en farmacokinetiek van Venetoclax in pediatrische en jongvolwassen patiënten met terugkerende of refractaire kanker

Gepubliceerd: 16-11-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

De primaire doelen van het onderzoek zijn:* Het evalueren van de veiligheid van venetoclax monotherapie* Bepalen van dosering limiterende toxiciteiten (DLT) en de aanbevolgen Fase 2-dosering (RPTD) van venetoclax monotherapie* Het onderzoeken van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50736

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M13-833

Aandoening

- Overige aandoening
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

AML/ALL/NHL/Neuroblastoom, Kinderkanker

Aandoening

Non-Hodgkin lymfomen, neuroblastoom en overige solide tumoren

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie B.V.

Overige ondersteuning: AbbVie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ABT-199/ Venetoclax, Dosisbepaling, Kinderen, Leukemie/ Neuroblastoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid: Veiligheid zal worden onderzocht door blootstelling aan het onderzoeksmedicijn, bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, sterfgevallen en veranderingen in labwaarden ten opzichte van de nulmeting te evalueren.

Samenvattingen over de veiligheid zullen voor deel 1 en deel 2 afzonderlijk en in zijn geheel beschikbaar worden gesteld, en onderverdeeld in dosering, tumortype en combinatietherapie (venetoclax in combinatie met chemotherapie).

Farmacokinetiek: Plasmaconcentraties van venetoclax (en metaboliet(en)) en farmacokinetische parameter-waarden zullen voor elke patiënt en elke dosering worden geordend. Een samenvatting van de statistiek zal voor elke steekproef en elke parameter beschikbaar worden gesteld.

Secundaire uitkomstmaten

- Objectieve Response Rate
- Complete Response Rate
- Partiële Response Rate

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Venetoclax, ook bekend als ABT-199, is een nieuw, oraal toe te dienen, small molecule Bcl-2 familie eiwitremmer dat met hoge affiniteit bindt aan Bcl-2. Selectieve remming door venetoclax verstoort Bcl-2 signalering en induceert apoptotische celdood in Bcl-2-afhankelijke humane tumorcellijnen, onafhankelijk van p53 activiteit.

In deze studie wordt venetoclax monotherapie bestudeerd in pediatrische patiënten met tumoren met een verwachte afhankelijkheid van de BCL-2 pathway en die mogelijk op venetoclax reageren.

Doel van het onderzoek

De primaire doelen van het onderzoek zijn:

- * Het evalueren van de veiligheid van venetoclax monotherapie
- * Bepalen van dosering limiterende toxiciteiten (DLT) en de aanbevolgen Fase 2-dosering (RPTD) van venetoclax monotherapie
- * Het onderzoeken van de farmacokinetiek (PK) van venetoclax monotherapie

Onderzoeksopzet

Een open-label, multicenter, fase 1, doseringsbepalend onderzoek en cohort expansie om de veiligheid, farmacokinetiek en preliminaire effectiviteit van venetoclax in kinderen en jongvolwassenen met terugkerende of refractaire kanker te onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening van venetoclax.

Inschatting van belasting en risico

Pediatrische patiënten met teruggekeerde of refractaire maligniteiten hebben een slechte prognose. Dit is de eerste studie waar venetoclax in een pediatrische populatie bestudeerd wordt. Uit muizenstudies blijkt dat venetoclax mogelijk actief is in ALL, AML, NHL en neuroblastoom. Uit eerdere studies waarbij patiënten met AML en NHL behandeld werden met venetoclax monotherapy hebben patiënten complete and partiele responsen gehad. Uit preliminaire data van studies die nog bezig zijn kan geconcludeerd worden dat als venetoclax in combinatie met chemotherapie wordt gegeven, zowel de overall response rate als de complete response rate stijgen in patiënten met AML of NHL. Het veiligheidsprofiel van venetoclax is

tolereerbaar en overeenkomstig voor verschillende aandoeningen. De belangrijkste bijwerkingen voor venetoclax zijn tumor lysis syndrome (LTS) en neutropenie. De verwachting is dat daarmee de voordelen van de studie opwegen tegen de nadelen.

Contactpersonen

Publiek

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
NL

Wetenschappelijk

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132 JD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

In het Nederlands

1. Patiënten moeten jonger dan 25 jaar zijn.
 - Inclusie van patiënten ≥ 18 jaar kan elk moment stopgezet worden om genoeg kinderen in te kunnen sluiten (<18 jaar)
2. Patiënten moeten terugkerende of refractaire kanker hebben.
 - Patiënten met hoog-risico neuroblastoom dat na 4 kuren refractair is (geen respons of stabiele ziekte als beste respons) komen in aanmerking om aan deel 2 deel te nemen (uitbreiding van cohort).
 - Patiënten met een bevestigde diagnose van TCF3-HLF ALL kunnen deelnemen aan cohort 5 van deel 2 (cohort expansie), beginnend op of na dag 15 van de inductie of het einde van de inductie en worden onafhankelijk van andere patiënten met ALL beoordeeld.
3. De leverfunctie van patiënten moet voldoende zijn.
4. Patiënten moeten voor hun leeftijd normale creatinewaarden of een berekende creatineklaring van ≥ 60 ml/min/1.73 m² hebben.
5. Patiënten ≤ 16 jaar moeten een Lansky performance status van $\geq 50\%$ hebben en patiënten > 16 jaar moeten een Karnofsky performance status hebben van $\geq 50\%$.
6. In deel 1, patiënten met solide tumoren (met uitzondering van neuroblastoom) moeten voldoende beenmergactiviteit hebben, gedefinieerd als: ANC $\geq 1000/\mu\text{l}$ en bloedplaatjes $> 75,000/\mu\text{l}$.
7. Voor het vijfde cohort tijdens deel 2 moeten patiënten met solide tumoren bewijs van BCL-2 expressie hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met primaire hersentumoren of gemetastaseerd naar de hersenen.
2. Patiënten met ziekte van het centraal zenuwstelsel waarbij bestraling vereist is.
3. Patiënten die de volgende middelen hebben ontvangen in de aangegeven tijd voor de eerste dosis van het onderzoeksmedicijn:
 - Inotuzumab ozogamicin binnen 30 dagen
 - Biologics (d.w.z. antilichamen) gebruikt als anti-tumormiddel, binnen 30 dagen
 - CAR-T infusie of een andere celtherapie, binnen 30 dagen
 - Antikanker-therapie, inclusief blinatumomab of chemotherapie, bestraling, middelen met doelgerichte small molecules; binnen 14 dagen of 5 halfwaardetijden, welke van deze korter is.
 - Uitzonderingen: patiënten met Ph + ALL op Tyrosine Kinase Remmers tijdens screening kunnen deelnemen en op deze therapie blijven om ziekte te bestrijden.
 - Steroïdentherapie gebruikt als anti-tumormiddel, binnen 5 dagen
 - Kan niet stoppen met gebruik van hydroxyureum (hydroxyureum is toegestaan tot

de eerste dosis).

4. Patiënten die minder dan 100 dagen ervoor een transplantatie hebben gehad, of ≥ 100 dagen een transplantatie hebben gehad met actieve GVHD, of die immuunsysteemonderdrukkende therapie krijgen binnen 7 dagen voor de eerste dosis van het onderzoeksmedicijn.

5. Patiënten die minder dan 6 weken geleden 131 I-mIBG-therapie hebben gekregen.

6. Patiënten die de volgende middelen hebben ontvangen binnen 7 dagen voor de eerste dosis van het onderzoeksmedicijn:

- Sterke en matige CYP3A-remmers (deel 1);
- Sterke en matige CYP3A-inducers (deel 1 en deel 2)

7. Patiënten die niet zijn hersteld van ernstige bijwerkingen/toxiciteiten van eerdere therapie.

8. Patiënten die actieve, ongecontroleerde infecties hebben.

9. Patiënten met malabsorptie of een andere conditie die enterale toediening uitsluit.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 02-02-2018

Aantal proefpersonen: 4

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Cytarabine

Generieke naam: cytosine arabinoside

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam:	Dexamethason
Generieke naam:	Dexamethason
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Oncaspar
Generieke naam:	pegaspargase
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Venclyxto
Generieke naam:	Venetoclax
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vincristine
Generieke naam:	Vincristine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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

EudraCT
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2017-000439-14-NL
NCT03236857
NL63398.000.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 26-06-2018

Datum resultaten gemeld: 23-10-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

12-10-2023