

# EEN FASE I/II, OPEN-LABEL ONDERZOEK IN MEERDERE CENTRA MET MEERDERE GROEPEN TER EVALUATIE VAN DE VEILIGHEID, VERDRAAGBAARHEID, FARMACOKINETIEK EN VOORLOPIGE ACTIVITEIT VAN IDASANUTLIN IN COMBINATIE MET OFWEL CHEMOTHERAPIE OF VENETOCLAX BIJ DE BEHANDELING VAN PEDIATRISCHE EN JONGVOLWASSEN PATIËNTEN MET EEN TERUGVAL IN/REFRACTAIRE ACUTE LEUKEMIEËN OF SOLIDE TUMOREN

Gepubliceerd: 10-03-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Dit onderzoek zal het volgende evalueren: de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van idasanutlin als enkelvoudig middel en de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en voorlopige doeltreffendheid van idasanutlin in combinatie met...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Beëindigd             |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON52703

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

1 - EEN FASE I/II, OPEN-LABEL ONDERZOEK IN MEERDERE CENTRA MET MEERDERE GROEPEN TER ...  
1-05-2025

## Aandoening

- Overige aandoening
- Leukemieën

### Synoniemen aandoening

Bloodkanker, solide tumoren

### Aandoening

Solid Tumors / Neuroblastoma

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Hoffmann-La Roche

**Overige ondersteuning:** F. HoffmannLa Roche Ltd

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** IDASANUTLIN, Leukemie, Pediatrisch, Solide tumoren

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling inzake doeltreffendheid is voor dit onderzoek

(onderdelen 1b, 2 en 3 van het onderzoek) het evalueren van de

antikankeractiviteit van idasanutlin in combinatie met chemotherapie of

venetoclax op basis van de volgende eindpunten:

Neuroblastoom

- Percentage objectieve respons (ORR, objective response rate), gedefinieerd

als het percentage patiënten met een complete respons (CR) of partiële respons

(PR) op elk willekeurig moment gedurende de onderzoeksbehandeling, bij twee

2 - EEN FASE I/II, OPEN-LABEL ONDERZOEK IN MEERDERE CENTRA MET MEERDERE GROEPEN TER ...

opeenvolgende gelegenheden, met meer of gelijk aan 4 weken ertussen, zoals door de onderzoeker is bepaald volgens de internationale responscriteria voor neuroblastoom (INRC, international neuroblastoma response criteria) voor patiënten met neuroblastoom.

Primaire doeltreffendheidsanalyse wordt uitgevoerd op patiënten met tumoren van het wildtype (WT) TP53 in de onderdelen 1b, 2 en 3 van het onderzoek.

## Leukemie

- Percentage complete remissie (CRR, complete remission rate), gedefinieerd als het percentage patiënten met morfologische complete remissie, complete remissie met onvolledig hersteld bloedbeeld (CRi, incomplete blood count recovery) of complete remissie met onvolledig hersteld aantal bloedplaatjes (CRp), binnen 2 cycli van de onderzoeksbehandeling
- Voor patiënten met acute lymfatische leukemie (ALL): percentage minimale restziekte (MRD, minimal residual disease) -negatief, gedefinieerd als het percentage patiënten met ALL dat een MRD-waarde heeft van  $\leq 0,01\%$  zoals gemeten met behulp van next-generation sequencing (NGS), binnen 2 cycli van de onderzoeksbehandeling

Primaire doeltreffendheidsanalyse wordt uitgevoerd op patiënten met tumoren van WT TP53 in de onderdelen 2 en 3 van het onderzoek.

## Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstelling inzake doeltreffendheid voor dit onderzoek

(onderdelen 1, 2 en 3 van dit onderzoek) is het evalueren van de

antikankeractiviteit van idasanutlin als enkelvoudig middel, in combinatie met chemotherapie en in combinatie met venetoclax (bij patiënten met tumoren van WT TP53, evenals bij alle patiënten ongeacht de mutatiestatus), op basis van de volgende eindpunten:

Solide tumoren (inclusief neuroblastoom)

- Percentage klinisch voordeel (CBR, clinical benefit rate), gedefinieerd als het percentage patiënten dat tijdens de totale onderzoeksperiode bij twee opeenvolgende gelegenheden, met meer dan of gelijk aan 4 weken ertussen, een bevestigde complete respons (CR), partiële respons (PR) of stabiele ziekte (SD, stable disease) bereikt.

- De duur van de objectieve respons (DOR, duration of objective response), gedefinieerd als de tijd vanaf de beoordeling van de eerste tumor die de objectieve respons van de patiënt ondersteunt, tot de tijd van ziekteprogressie of overlijden door een willekeurige oorzaak (al naar gelang van wat zich het eerste voordoet), zoals wordt bepaald door de onderzoeker met behulp van INRC voor patiënten met neuroblastoom of RECIST v1.1 voor patiënten met andere solide tumoren

- Progressievrije overleving (PFS, progression-free survival), gedefinieerd als de tijd vanaf de aanvang van de onderzoeksmedicatie tot het eerste gedocumenteerde optreden van ziekteprogressie of overlijden door een willekeurige oorzaak (al naar gelang van wat zich het eerste voordoet), zoals wordt bepaald door de onderzoeker met behulp van INRC voor patiënten met

neuroblastoom of RECIST v1.1 voor patiënten met andere solide tumoren

- Algemene overleving (OS, overall survival), gedefinieerd als de tijd vanaf de aanvang van de onderzoeksmedicatie tot overlijden door een willekeurige oorzaak
- ORR van een qua doeltreffendheid evalueerbare populatie, ongeacht de mutatiestatus TP53

## Leukemie

- Aantal patiënten dat na de onderzoeksbehandeling een transplantatie ondergaat
- DOR, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste tumorbeoordeling die de objectieve respons (CR, CRp, CRi) van de patiënt ondersteunt tot het moment van terugval of overlijden door een willekeurige oorzaak, al naar gelang van wat zich het eerste voordoet
- Voorvalvrije overleving (EFS, event-free survival), gedefinieerd als de tijd vanaf de aanvang van de onderzoeksmedicatie tot het eerste gedocumenteerde voorval van M3-beenmerg na cyclus 1, geen CR/CRp/CRi bereiken na cyclus 2, ziekteprogressie, terugval volgend op het bereiken van CR/CRp/CRi of overlijden door een willekeurige oorzaak, al naar gelang van wat zich het eerste voordoet.
- OS, gedefinieerd als de tijd vanaf de aanvang van de onderzoeksmedicatie tot overlijden door een willekeurige oorzaak
- Percentage complete remissie (CRR, complete remission rate) van een qua doeltreffendheid evalueerbare populatie, ongeacht de mutatiestatus TP53
- Voor patiënten met acute myeloïde leukemie (AML): Percentage MRD-negatief, gedefinieerd als het percentage patiënten met AML die binnen 2 cycli van de onderzoeksbehandeling MRD-negatief zijn

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Zie protocol versie 2 (19Jul2019), sectie 1 "background" pagina's 30-41

## Doel van het onderzoek

Dit onderzoek zal het volgende evalueren: de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van idasanutlin als enkelvoudig middel en de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en voorlopige doeltreffendheid van idasanutlin in combinatie met ofwel chemotherapie of venetoclax bij kinderen en jongvolwassenen met acute leukemieën of solide tumoren die recidiveren na of refractair zijn voor standaardbehandelingen.

In dit protocol verwijst "onderzoeksbehandeling" naar het enkelvoudige middel of de combinatie van behandelingen die als onderdeel van dit onderzoek aan patiënten wordt toegewezen (d.w.z. idasanutlin met of zonder chemotherapie of venetoclax).

Specifieke doelstellingen en bijbehorende eindpunten voor het onderzoek worden hieronder uiteengezet.

### Veiligheidsdoelstellingen

De veiligheidsdoelstellingen voor dit onderzoek zijn als volgt: het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van idasanutlin als enkelvoudig middel, in combinatie met chemotherapie en in combinatie met venetoclax; om de maximale getolereerde dosis (MTD, maximum tolerated dose)/maximale toegediende dosis (MAD, maximum administered dose) van idasanutlin vast te stellen, welke als enkelvoudig middel wordt toegediend; en om op basis van de volgende eindpunten de aanbevolen dosis idasanutlin voor fase 2 (RP2D, recommended phase 2 dose) in combinatie met ofwel chemotherapie of venetoclax te bepalen:

- Incidentie en ernst van bijwerkingen, waarbij de ernst wordt vastgesteld volgens de algemene terminologiecriteria voor bijwerkingen van het Amerikaanse nationale kankerinstituut (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), versie 5 (NCI CTCAE v5.0)
- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarden in lichamelijke bevindingen
- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarden in doelgerichte resultaten van klinische laboratoriumtests en ECG-parameters
- Incidentie van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's, dose-limiting toxicities), beoordeeld tijdens de eerste cyclus van de onderzoeksbehandeling met enkelvoudig middel idasanutlin en opnieuw met idasanutlin in combinatie met chemotherapie of venetoclax

De verkennende veiligheidsdoelstelling voor dit onderzoek is het evalueren van de invloed van idasanutlin als enkelvoudig middel en in combinatie met

chemotherapie en venetoclax op de groei en ontwikkeling, op basis van de volgende eindpunten:

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarden in groeipatronen (met betrekking tot leeftijdsspecifieke standaarden voor lengte en gewicht)
- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarden in ontwikkelingspatronen (met betrekking tot de aanvang van menarche [voor meisjes] en puberale veranderingen)

#### Farmacokinetische doelstellingen

De farmacokinetische (PK) doelstellingen zijn als volgt voor dit onderzoek:

- Om het PK-profiel van idasanutlin als enkelvoudig middel en in combinatie met chemotherapie of venetoclax te kenmerken op basis van de volgende eindpunten: Plasmaconcentratie van idasanutlin (en, waar relevant, M4-metabool RO6802287) als enkelvoudig middel op gespecificeerde tijdpunten. Plasmaconcentratie van idasanutlin in combinatie met chemotherapie of venetoclax op gespecificeerde tijdpunten
- Om het PK-profiel van venetoclax in combinatie met idasanutlin te kenmerken op basis van het volgende eindpunt: Plasmaconcentratie van venetoclax op gespecificeerde tijdpunten

#### Verkennde doelstellingen met betrekking tot biomarkers

Voor dit onderzoek is de verkennende doelstelling met betrekking tot biomarkers het identificeren van biomarkers die een voorspellende factor zijn van de reactie op idasanutlin als enkelvoudig middel of in combinatie met chemotherapie of venetoclax; vroegtijdige surrogaten van doeltreffendheid zijn; gerelateerd zijn aan progressie tot een ernstigere ziekte-toestand (d.w.z. prognostische biomarkers); gerelateerd zijn aan verworven resistentie tegen idasanutlin als enkelvoudig middel of in combinatie met chemotherapie of venetoclax; gerelateerd zijn aan gevoeligheid voor het krijgen van bijwerkingen of kunnen leiden tot verbeterde controle op of onderzoek van bijwerkingen (d.w.z. veiligheidsbiomarkers); bewijs kunnen leveren betreffende de activiteit van idasanutlin (d.w.z. farmacodynamische biomarkers) als enkelvoudig middel of in combinatie met chemotherapie of venetoclax; of de kennis en het inzicht kunnen vergroten inzake ziektebiologie en geneesmiddelveiligheid, op basis van de volgende eindpunten:

- Verband tussen biomarkers die geïdentificeerd zijn in bloed versus weefsel en doeltreffendheid, veiligheid, PK, immunogeniciteit of andere eindpunten van biomarkers

#### Doelstelling utiliteit van de gezondheidstoestand

Voor dit onderzoek is de verkennende doelstelling inzake de utiliteit van de gezondheidstoestand het evalueren van de aanvaardbaarheid en smaak van idasanutlin op basis van het volgende eindpunt:

- Scores aanvaardbaarheidsvragenlijst bij cyclus 1, dag 5

We zijn er van overtuigd dat dit onderzoek een therapeutisch effect kan hebben

op de patiënten. Voor een uitgebreide verantwoording verwijzen wij u graag naar

de bijgeleverde stukken en de begeleidende brief.

## Onderzoeksopzet

Het onderzoek is in drie onderdelen verdeeld:

Deel 1 van het onderzoek:

- Deel 1a: Dosisverhoging om de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetiek van idasanutlin te beoordelen als behandeling met een enkelvoudig middel bij de pediatrische populatie met gerecidiveerde of refractaire solide tumoren; om de MTD/MAD van het enkelvoudige middel te bepalen en DLT's te kenmerken. Patiënten die na één cyclus een dosisverhoging krijgen, gaan door met idasanutlin als enkelvoudig middel of beginnen een vroege combinatie van idasanutlin met chemotherapie (raadpleeg protocol voor precieze regels).
- Deel 1b: Na bepaling van de MTD/MAD van het enkelvoudige middel worden afzonderlijke veiligheidsinloopgroepen bij neuroblastoom uitgevoerd met nieuw ingeschreven patiënten, om de RP2D('s) van idasanutlin in combinatie met cyclophosphamide en topotecan en in combinatie met venetoclax te bepalen. Deze cohorten zullen ook vroege doeltreffendheid assessments voorzien van deze combinatie's bij patiënten met TP53 WT tumoren behandeld bij de RP2D's. Bijkomende inloopcohorten voor de veiligheid zullen uitgevoerd worden in AML om de RP2D van idasanutlin in combinatie met fludarabine en hoge dosis cytarabine (FLA) te identificeren en in AML en ALL om de RP2D van idasanutlin in combinatie met venetoclax te identificeren bij patiënten met leukemie.

Deel 2 van het onderzoek: In cohorten die de veiligheids- en doeltreffendheidscriteria doorlopen hebben voor Deel 1b (Poort 1b), de evaluatie van de veiligheid en doeltreffendheid van idasanutlin in combinatie met chemotherapie of venetoclax zal worden voortgezet bij patiënten met neuroblastoom, AML en/of ALL, in de RP2D(s) voor de combinatie's.

Deel 3 van het onderzoek: Mogelijke expansie van groepen met idasanutlin in combinatie bij neuroblastoom, AML en/of ALL, die voldoen aan de vooraf gedefinieerde doeltreffendheidscriteria voor expansie (Poort 2), waarbij ook rekening wordt gehouden met praktische overwegingen (bijv. haalbare inschrijving), niet-klinische bevindingen, biomarkeranalyse, veiligheidsprofielen en andere relevante informatie.

In deel 1a van het onderzoek worden alleen patiënten van jonger dan 18 jaar oud ingeschreven. In deel 1b, deel 2 en deel 3 van het onderzoek worden pediatrische en jongvolwassen patiënten met neuroblastoom of acute leukemieën (leeftijd: geboorte tot jonger dan 30 jaar) ingeschreven.

Voor een totale cyclusduur van 28 dagen wordt idasanutlin eenmaal daags gedurende dag 1-5 van elke cyclus oraal toegediend aan patiënten. Hierna volgen 23 dagen van rust. Gedurende het onderzoek en ten minste 30 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling of tot het beginnen van een nieuw



antikankertherapie, al naar gelang van wat zich het eerste voordoet, zullen alle patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen (ongeacht het verband met het onderzoeksgeneesmiddel).

Patiënten worden ongeacht hun mutatiestatus TP53 ingeschreven, aangezien mogelijk niet alle TP53-mutaties inactiverend zijn; daarom kunnen bij sommige patiënten met TP53-mutaties toch responsen worden waargenomen. Voor patiënten met solide tumoren is een tumorbiopsie vóór idasanutlin van binnen 6 maanden vóór de screening en na de laatste anti-kankertherapie vereist, tenzij goedgekeurd door de medical monitor. Voor patiënten met leukemie is binnen de screening-periode beenmergaspiraats (BMA) vereist. Monsters zullen door middel van gecentraliseerde moleculaire tests op de mutatiestatus TP53 worden geanalyseerd. Indien beschikbaar moeten de centra ook lokale moleculaire testresultaten voor de mutatiestatus TP53 melden in het eCRF.

Voor veiligheidscontrole bij vooraf gedefinieerde mijlpalen van het onderzoek en ongeveer elke 6 maanden, wordt een interne toezichtscommissie en externe wetenschappelijke toezichtscommissie (ITC/WTC) opgesteld.

Deel 1a van het onderzoek - Dosisverhoging van enkelvoudig middel

Bij patiënten met solide tumoren zal het onderzoek met een fase voor dosisverhoging met idasanutlin beginnen. Hiervoor wordt de gemodificeerde, doorlopende methode van herbeoordeling van verhoging met overdosiscontrole (mCRM EWOC) om het enkelvoudige middel MTD/MAD te identificeren. In deze fase worden naar verwachting ongeveer 24 patiënten die op DLT geëvalueerd kunnen worden, ingeschreven. Op basis van op fysiologie gebaseerde, farmacokinetische (PBPK) voorspelde blootstellingen bij kinderen, wordt de startdosis in dit escalatie cohort als 2 mg/kg/dag (dosisniveau 1) gedefinieerd. Na beoordeling van PK en veiligheidsgegevens wordt besloten of, indien nodig, het dosisniveau wordt verhoogd of afgebouwd.

Het DLT-venster van het enkelvoudige middel zal 28 dagen zijn (één cyclus en totdat een ANC van groter of gelijk aan  $0,75 \times 10^9/L$  en een aantal bloedplaatjes van groter of gelijk aan  $75 \times 10^9/L$  worden bereikt. Na de eerste cyclus ondergaan patiënten een beoordeling inzake respons en DLT. Elke vertraging meer dan 14 dagen in de behandeling wegens vertraagd herstel van de bloedplaatjes, zal ook worden beschouwd als DLT; daarom kan de DLT-beoordeling worden verlengd tot herstel van het aantal bloedplaatjes.

- Patiënten die geen DLT of progressieve ziekte ervaren, zullen de optie krijgen (met goedkeuring van de onderzoeker) om met het enkelvoudige middel idasanutlin door te gaan of met een combinatiebehandeling met cyclofosfamide/topotecan te starten met een dosisverlaging bij idasanutlin van 20%.

- Patiënten zonder DLT maar wel met progressieve ziekte, kunnen met toestemming van de onderzoeker en medische toezichthouder doorgaan met idasanutlin (met een dosisverlaging van 20%) in combinatie met cyclofosfamide/topotecan. Zij mogen echter niet doorgaan met idasanutlin als monotherapie.

- Patiënten die een DLT ervaren, maar CR, PR of SD hebben, krijgen de optie om bij voldoende herstel van toxiciteiten en afhankelijk van de aard van de

specifieke toxiciteit, door te gaan met de behandeling met het enkelvoudige middel (met een dosisverlaging van 20%). Dit wordt gezamenlijk beoordeeld door de onderzoeker en medische toezichthouder.

- Voor patiënten die een DLT en progressieve ziekte ervaren, zal de onderzoeksbehandeling permanent worden gestopt.

Patiënten zullen na dag 28 en wanneer een ANC van groter of gelijk aan  $0,75 \times 10^9/l$  en een aantal bloedplaatjes van groter of gelijk aan  $75 \times 10^9/l$  worden bereikt, met opeenvolgende behandelingscycli starten. Patiënten die de onderzoeksbehandeling (enkelvoudig middel of combinatie) blijven krijgen, zullen doorgaan tot het optreden van ziekteprogressie zoals bepaald door de onderzoeker, overlijden, onaanvaardbare toxiciteit of tot de patiënt/voogd of onderzoeken beslist de behandeling stop te zetten.

Deel 1b van het onderzoek-Veiligheidsinloop-combinatiebehandeling  
Zodra de MTD/MAD van idasanutlin als enkelvoudig middel zijn bepaald, wordt een veiligheidsinloophase met nieuw ingeschreven pediatrische patiënten uitgevoerd om de RP2D's te bepalen voor idasanutlin in combinatie met chemotherapie of venetoclax bij afzonderlijke combinatiegroepen voor neuroblastoom, AML en ALL. De veiligheidsinloophase start wanneer maximaal 80% van de idasanutlin MTD/MAD is bepaald tijdens de fase van dosisverhoging, gecombineerd met de volgende regimes bij de genoemde ziekten:

- Idasanutlin + chemotherapie:
- Neuroblastoom: cyclofosfamide + topotecan
- AML: fludarabine + cytarabine
  
- Idasanutlin + venetoclax:
- Neuroblastoom
- ALL en AML, met verschillende DLT-regels voor hematologische toxiciteit

Toewijzing van patiënten aan ofwel het chemotherapie- ofwel het venetoclax-cohort is ter beoordeling van de onderzoeker en in overeenstemming met de beschikbaarheid van open plaatsen voor inschrijving.

De DLT-criteria (afhankelijk van type ziekte) worden gewijzigd ten opzichte van de criteria zoals gebruikt bij de dosisverhoging van het enkelvoudige middel om de RP2D te be

## Onderzoeksproduct en/of interventie

De geneesmiddelen voor onderzoek (IMP's, investigational medicinal products) zijn voor dit onderzoek idasanutlin, venetoclax, cyclofosfamide, topotecan, fludarabine en cytarabine. Idasanutlin wordt als dispergeerbare tabletten van 5 mg en 20 mg geleverd. De dispergeerbare tabletten kunnen worden ingeslikt of zij kunnen worden gebruikt om een suspensie (ad hoc) te bereiden voor patiënten die geen tabletten kunnen slikken. Idasanutlin zal eenmaal daags op dag 1-5 van een 28 daagse cyclus als orale medicatie worden toegediend. De dagelijkse startdosis van idasanutlin in de dosisverhogingsfase van het

onderzoek zal 2 mg/kg/dag zijn en wordt volgens het protocol gewijzigd. Venetoclax (GDC 0199/ABT 0199) wordt als orale filmomhulde tabletten met een sterkte van 10 mg, 50 mg en 100 mg geleverd. Venetoclax wordt voor patiënten die geen tabletten kunnen slikken ook als tabletten voor orale suspensie geleverd in 2,5 mg, 10 mg en 25 mg. Venetoclax (in combinatie met idasanutlin) wordt in de dosis voor volwassenen toegediend die gelijk is (aangepast volgens het lichaamsgewicht) aan 400 mg bij patiënten met neuroblastoom en de dosis voor volwassen die gelijk is aan 600 mg bij patiënten met leukemie, eenmaal daags op dag 1-28 van een 28-daagse cyclus. Voor patiënten met solide tumoren zal de dosis venetoclax gedurende 2 dagen worden opgevoerd naar de doeldosis (150 mg gelijk aan dag 1 tot 300 mg gelijk aan dag 2). Patiënten met neuroblastoom die venetoclax krijgen, moeten tijdens de verhogingsfase in het ziekenhuis worden opgenomen totdat de doeldosis is toegediend. Voor patiënten met leukemie zal de dosis venetoclax gedurende 3 dagen worden opgevoerd naar de doeldosis (200 mg gelijk aan dag 1; 400 mg gelijk aan dag 2; 600 mg gelijk aan dag 3). Als lagere doses van venetoclax nodig zijn, zullen voor de verhoging tussenliggende doses op proportionele wijze worden aangepast op basis van de duur van de verhogingsperiode (2 of 3 dagen), de einddosis die moet worden bereikt en de beschikbare dosissterkte van de farmaceutische vorm. Raadpleeg het protocol voor richtlijnen betreffende dosisverlaging in geval van gelijktijdige toediening met CYP3A4 of P-gp. Voor patiënten die zijn toegewezen naar groepen waarin idasanutlin wordt gecombineerd met chemotherapie, moet de chemotherapie volgens de hieronder voorgeschreven doses worden toegediend. Tenzij anders wordt aangegeven in het protocol, moeten de infuusduur, profylactische geneesmiddelen en richtlijnen voor toezicht overeenstemmen met de standaard van de instelling. Neuroblastoom Cyclofosfamide en topotecan worden eenmaal daags toegediend op dag 1-5 van elke 28 daagse cyclus in de volgende doses: - Cyclofosfamide 250 mg/m<sup>2</sup> als intraveneus (IV) infuus gedurende 1 uur - Topotecan 0,75 mg/m<sup>2</sup> als IV-infuus gedurende 1 uur Acute myeloïde leukemie FLA-chemotherapie (fludarabine en hoge dosis cytarabine) wordt gedurende elke 28 daagse combinatiebehandelingscyclus volgens het volgende regime toegediend: - Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> IV dag 1 tot 5 gedurende 30 minuten - Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> IV dag 1 tot 5 gedurende 4 uur Opmerking: Infuus met cytarabine wordt vier uur na de start van het infuus met fludarabine toegediend. De niet-IMP's in het onderzoek omvatten de profylactische medicijnen (anti-diarreemedicatie, antibiotica, antischimmelmedicatie, urinezuurverlagende medicatie, anti-PCP-therapie en 5 HT3-receptorantagonisten) en de intrathecale chemotherapiemiddelen (intrathecale cytarabine, methotrexaat en hydrocortison).

### **Inschatting van belasting en risico**

Een overzicht van de risico's kan men terugvinden in de patiënten informatie formulieren toegevoegd aan deze indiening.

## **Contactpersonen**

## Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124  
Basel 4070  
CH

## Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124  
Basel 4070  
CH

## 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)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Ondertekening van een informatie- en toestemmingsformulier voordat enige onderzoeksspecifieke screeningsprocedure wordt uitgevoerd, en voor de leeftijd geschikte instemming wanneer geschikt bevonden volgens de lokale, regionale of nationale richtlijnen

Op het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier een leeftijd van minder dan 18 jaar voor Deel 1a, minder dan 30 jaar op het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier voor Deel 1b, 2 en 3; Nota: om voldoende inschrijving van patiënten die jonger of gelijk aan 18 jaar oud zijn te verzekeren, kan de sponsor op elk moment tijdens het

onderzoek beslissen de inschrijving van patiënten van ouder of gelijk aan 18 jaar stop te zetten.

Deel 1a van het onderzoek (behandeling met dosisverhoging van enkelvoudig middel): histologisch bevestigde diagnose van neuroblastoom of andere solide tumor die is gevorderd of teruggekeerd ondanks de standaardbehandeling en waarvoor geen behandeling bewijs levert voor een verlengde levensduur met een aanvaardbare levenskwaliteit

Deel 1b van het onderzoek (veiligheidsinloop), deel 2 van het onderzoek en deel 3 van het onderzoek: histologisch bevestigde diagnose van neuroblastoom, AML of voorloper B-cel ALL die is gevorderd of teruggekeerd ondanks, of die refractair is voor standaardbehandeling

Adequate prestatiestatus

Adequate eindorgaanfunctie gedefinieerd door de volgende laboratoriumresultaten die binnen 28 dagen vóór de aanvang van het onderzoeksgeneesmiddel zijn verkregen

Voor vrouwen van vruchtbare leeftijd: akkoord gaan met seksuele onthouding (zich onthouden van heteroseksuele gemeenschap) of gebruik van anticonceptie, akkoord gaan om geen eicellen te doneren.

Voor mannen: akkoord gaan met seksuele onthouding (zich onthouden van heteroseksuele gemeenschap) of gebruik van een condoom en akkoord gaan om geen sperma te doneren

Aanvullende criteria voor deelname voor patiënten met solide tumoren (inclusief neuroblastoom)

Ten minste één evalueerbare of meetbare radiologische plaats van de ziekte, zoals gedefinieerd door standaardcriteria voor het tumortype van de patiënt (bijv. INRC), of meetbare ziekte van het beenmerg door morfologie

Adequate hematologische functie eindorgaan

Tumorweefsel van gerecidiveerde ziekte, verkregen volgens op het laatste regime van de antikankertherapie dat werd toegediend en dat binnen 6 maanden voorafgaand aan de inschrijving in het onderzoek werd verkregen, of bereidheid om afname van een kernbiopt of uitgesneden biopt te ondergaan vóór de inschrijving

Patiënten moeten een weefselblok indienen of 15 glaasjes met niet-aangekleurde, vers gesneden, seriële coupes voor indiening beschikbaar hebben.

Fijne naaldaspiraties, borstelbiopsieën, monsters van botmetastasen en lavagemonsters zijn niet aanvaardbaar.

Patiënten met minder dan 15 glaasjes beschikbaar, of van wie het tumorweefsel anderszins niet voldoet aan bovenstaande criteria, kunnen in aanmerking komen voor opname in het onderzoek nadat goedkeuring is verkregen van de medische toezichthouder. Raadpleeg het protocol betreffende gedetailleerde weefselvereisten.

Levensverwachting minstens 12 weken, naar het oordeel van de onderzoeker

Aanvullende criteria voor deelname voor patiënten met leukemie

Beenmerg met minstens 5% lymfoblasten bij de morfologische beoordeling tijdens de screening

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Primaire CZS-tumoren

Symptomatische CZS-metastasen die in een neurologisch onstabiele klinische toestand resulteren of verhoogde doses corticosteroïden of lokaal CZS-gerichte behandeling vereisen om de CZS-ziekte onder controle te krijgen

CZS3-leukemie (totale aantal cellen met celkern minstens  $5 \times 10^9$  met blasten op cytocentrifuge bij een atraumatische lumbaalpunctie of klinische tekenen van CZS-leukemie, inclusief paralyse van de n. cranialis)

Acute promyelocytenleukemie

Aantal witte bloedcellen meer dan  $50 \times 10^9/l$

Down-syndroom, Li-Fraumeni-syndroom, voorgeschiedenis van ernstige aplastische anemie of bekend predispositiesyndroom voor beenmergfalen (inclusief, maar niet beperkt tot Fanconi-anemie of dyskeratosis congenita)

Acute lymfatische leukemie van het type Burkitt (rijpe B-cel)

T-cel lymfatische leukemie

Voorafgaande behandeling met een MDM2-antagonist

Voorafgaande behandeling met venetoclax (indien kans op inschrijving in een venetoclax groep)

Infectie door de onderzoeker beschouwd als zijnde klinisch niet onder controle of een onaanvaardbaar risico voor de patiënt na inductie van neutropenie, inclusief patiënten die antimicrobiële middelen krijgen of moeten krijgen voor de behandeling van een actieve infectie.

Zwangerschap of borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek

Vrouwen van vruchtbare leeftijd moeten binnen 1 week voor het beginnen van een onderzoeksgeneesmiddel een serumzwangerschapstest met een negatief resultaat hebben.

Actieve gastro-intestinale (GI) ziekten (bijv. graft-versus-host-ziekte van het darmkanaal, ziekte van Crohn, colitis ulcerosa) of GI-aandoeningen die de geneesmiddelabsorptie van orale medicijnen aanzienlijk kunnen verstoren (bijv. ongecontroleerd braken, diarree of malabsorptiesyndroom)

Actieve virale hepatitis of humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-infectie

Aanwezigheid van CTCAE minstens graad 2 klinisch significante behandelingsgerelateerde toxiciteit, met uitzondering van alopecia, ototoxiciteit, perifere neuropathie en parameters anderszins toegestaan in de criteria voor deelname (bijv. hematologische criteria)

Klinisch relevante QTc-verlenging (QTcF hoger dan 450 ms met gebruik van de Fridericia-correctie)

Een medische aandoening die niet onder controle is of een andere vastgestelde afwijking die een veilige deelname aan en voltooiing van het onderzoek van de patiënt uitsluit, zoals beoordeeld door de onderzoeker

Systemische antikankerbehandeling binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden, al naar gelang van wat korter is, voorafgaand aan het beginnen van de onderzoeksbehandeling

Behandeling met monoklonale antilichamen, conjugaten van antistofgeneesmiddelen of celtherapie (bijv. CAR-T-celinfuus) met antineoplastische intentie binnen 30 dagen voorafgaand aan de aanvang van de onderzoeksbehandeling

Behandeling met I-131 MIBG binnen 6 weken voorafgaand aan de aanvang van de onderzoeksbehandeling

Myeloablatieve behandeling met autologe of allogene hematopoëtische stamcelredding binnen 100 dagen van de aanvang van de onderzoeksbehandeling

Immunosuppressieve therapie voor behandeling van graft-versus-host-ziekte binnen 2 weken van de aanvang van de onderzoeksbehandeling

Radiotherapie (niet-palliatief) binnen 3 weken voorafgaand aan de aanvang van de onderzoeksbehandeling

Bekende overgevoeligheid voor een onderzoeksgeneesmiddel of bestanddeel van de samenstelling die mogelijk volgens het type tumor kan worden toegewezen

Ontvang het volgende binnen 7 dagen voorafgaand aan de aanvang van de onderzoeksbehandeling:

- Sterke CYP2C8-remmers
- CYP2C8-substraten
- OATP1B1/3-substraten

Ontvang sterke CYP2C8- en sterke CYP3A4-inductoren binnen 14 dagen voorafgaand aan de aanvang van de onderzoeksbehandeling

Voor patiënten die zijn toegewezen aan of gerandomiseerd naar venetoclax-groepen:

- Sterke of matige CYP3A4-remmers of matige inductoren of P-gp-remmers binnen 7 dagen van de aanvang van het onderzoeksgeneesmiddel
- Grapefruit, grapefruitproducten, pomerans (inclusief jam die pomerans bevat) of stervruchten binnen 3 dagen voorafgaand aan de aanvang van de onderzoeksbehandeling
- Vaccinatie met een levend vaccin minder of gelijk aan 28 dagen voorafgaand aan de randomisering

Ontvang antistollingsmiddel of bloedplaatjesaggregantia binnen 7 dagen of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de aanvang van de onderzoeksbehandeling

Onderging een grote chirurgische ingreep binnen 21 dagen van de aanvang van de onderzoeksbehandeling, of verwacht de noodzaak voor een grote chirurgische ingreep in de loop van het onderzoek

Gastrostomie, tumorbiopsie en inbrenging van centraal veneuze lijnen worden over het algemeen niet als een grote chirurgische ingreep beschouwd, maar de medische toezichthouder moet voor de aanvang van de behandeling worden ingelicht betreffende deze of andere kleine procedures.

# Onderzoeksopzet

## Opzet

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

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Beëindigd             |
| (Verwachte) startdatum: | 29-09-2023            |
| Aantal proefpersonen:   | 3                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | CYCLOPHOSPHAMIDE                                       |
| Generieke naam: | Endoxan                                                |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | CYTARABINE                                             |
| Generieke naam: | Cytarabine                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Idasanutlin                                            |
| Generieke naam: | n/a                                                    |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Topotecan                                              |
| Generieke naam: | Topotecan                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |



|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Merknaam:       | Venetoclax                                             |
| Generieke naam: | Venclyxto                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 10-03-2020       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 05-10-2020       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 30-12-2021       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 05-07-2022       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 15-09-2022       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 05-01-2023       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 16-01-2023       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 10-03-2023       |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 15-03-2023  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 24-01-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 21-02-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 01-03-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 19-03-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |

## 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            | EUCTR2018-004579-11-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT04029688            |
| CCMO               | NL71291.041.19         |

## Resultaten

Einddatum onderzoek: 06-05-2024

Datum resultaten gemeld: 10-10-2024

### Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

### Datum eerste publicatie onderzoek

01-09-2024