

# Een Fase 1-2 onderzoek met Bosutinib bij kinderen met nieuw gediagnostiseerde Chronische Myeloide Leukemie in chronische fase, of met resistentie of intolerantie Ph+ Chronische Myeloide Leukemie voor minimaal één eerdere behandeling met een Tyrosine Kinase Inhibitor, ITCC-054/AAML1921.

Gepubliceerd: 15-12-2015 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504311-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In deze studie zal gekeken worden naar de veiligheid en tolerabiliteit van Bosutinib in kinderen met CML die resistent of...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Leukemieën            |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54687

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Bosutinib in kinder CML

### Aandoening

- Leukemieën

**Synoniemen aandoening**

beenmergkanker, cml

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

**Overige ondersteuning:** industrie, Pfizer

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** bosutinib, CML, fase I/II, kinderen

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

Fase 1:

Primaire eindpunten:

- Bijwerkingen (DLTs in het fase 1 deel)
- PK parameters

Fase 2:

Primaire eindpunten:

- AE's
- PK parameters
- Populatie PK gebaseerd op gecombineerde PK data van fase 1 en fase 2

**Secundaire uitkomstmaten**

Fase 1:

- AE's
- Afwijkingen in laboratorium waarden

- ECG en performance status
- Overall cumulative ziekte response

## Fase 2

- Overall cumulative ziekte response
- Tijd tot en duur van response
- Event vrije overleving
- Overall overleving
- ECG en performance status
- Relatie tussen PK parameters en veiligheid en effectiviteit

## Exploratory:

- evalueren van de effecten van Bosutinib op groei en bot metabolisme
- kijken naar veranderingen in gastrointestinale symptomen tijdens behandeling
- kijken naar de smaak en inname van de bosutinib

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Bosutinib is een oraal potent, multi-targeted, dual Src-Abl tyrosine kinase inhibitor (TKI) dat is goedgekeurd in de Verenigde Staten voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische fase, acceleratie fase, of blastencrisis Philadelphia chromosoom-positieve Chronische Myeloïde Leukemie (Ph+CML) die resistent of intolerant zijn op voorgaande therapie. In Europa is bosutinib geregistreerd voor patiënten met chronische fase, acceleratie fase, of blastencrisis Ph+ CML die eerder zijn behandeld met een of meer TKIs, en voor wie imatinib, nilotinib en dasatinib als niet geschikt kan worden beschouwd.

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504311-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In deze studie zal gekeken worden naar de veiligheid en tolerabiliteit van Bosutinib in kinderen met CML die resistent of intolerant zijn op tenminste 1 eerder gegeven TKI en in kinderen met nieuw gediagnostiseerde CML in chronische fase (phase 2). Ook zal er in dezelfde patiënten populaties gekeken worden naar de PK van Bosutinib en populatie PK resultaten

## **Onderzoeksopzet**

In deze studie wordt gestart met 100% van de volwassen dosering als startdosis (geen MTD) en zal met een aangepast design (6+4) zowel de safety als de exposure aan bosutinib bepaald worden. Indien er underexposure wordt gevonden zal er dosis-escalatie plaatsvinden tenzij dat niet kan om veiligheidsredenen. Bij overexposure zal dosis de-escalatie plaatsvinden. Na het vaststellen van de dosering is er een expansiecohort zonder harde statistische hypothese, gebaseerd op feasibility bij deze zeldzame aandoening.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Eenmaal daags orale inname van bosutinib tot een maximum van 4.5 jaar

## **Inschatting van belasting en risico**

De belasting is acceptabel omdat de behandeling anders gedaan zou worden met een andere 2e generatie TKI waarbij dezelfde response parameters en onderzoeken gepland zouden staan, wellicht iets minder frequent (bv groei evaluatie maar 1x per jaar).

Ook de PK bloed-afnames zijn een extra belasting.

Het risico komt met name voort uit de eventuele (nog onbekende) bijwerkingen van bosutinib wat in deze populatie nog niet bestudeerd is. Overigens wordt op basis van pre-klinisch onderzoek een andere bijwerkingen profiel verwacht: namelijk minder groei problemen, en minder spier- en gewrichtstoxiciteit, maar meer GI-toxiciteit. Bosutinib is wel geregistreerd voor volwassenen dus er is al veel over het middel bekend.

## **Contactpersonen**

## Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80  
Rotterdam 3015 CN  
NL

## Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Wytemaweg 80  
Rotterdam 3015 CN  
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)

Fase 1 (alleen R/I patienten):

1. Cytogenetisch en moleculaire diagnose van Philadelphia chromosoompositieve CML bij initiële CML diagnose of bij screening van deze studie;
2. Resistent of intolerant op ten minste 1 eerder gegeven Tyrosine Kinase Inhibitor;
3. Leeftijd  $\geq 1$  en  $\leq 18$  jaar bij verkrijgen van informed consent;
4. Lansky performance status  $\geq 50\%$  voor patiënten  $\leq 16$  jaar of Karnofsky  $\geq 50\%$  voor patiënten  $> 16$  jaar;
5. Adequate beenmerg functie;
6. Adequate nierfunctie;

7. Adequate leverfunctie;
8. Hersteld van alle acute toxiciteiten tot graad 0-1 of tot baseline op eerdere therapie mvu alopecia;
9. In staat om hele capsules of tabletten in te nemen of gesprekeld op yoghurt of appelmoes;
10. Negatieve serum/urine zwangerschapstest bij screening;
11. Jongens en meisjes van reproductieve leeftijd moeten effectieve anti-conceptie gebruiken tot ten minste 30 dagen na laatste bosutinib inname;
12. Verkregen geschreven informed consent van ouders/voogden en/of patiënten (volgens geldende wetgeving en richtlijnen);
13. Kunnen voldoen aan het ziekenhuis bezoekschema, behandeling, lab testen en andere procedures.

Voor fase 2 nieuw gediagnostiseerde patiënten:

Criterium 2 vervangen door: nieuw gediagnostiseerde CP Ph+ CML  $\leq$  6 maanden (vanaf initiële diagnose) zonder eerdere TKI behandeling (uitgezonderd hydroxyurea en/of anagrelide) voor CML.

Criterium 5 verwijderd.

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

Fase 1:

1. Primaire diagnose Ph+ ALL;
2. In patiënten met AP/BC CML: leptomeningeale leukemia, gedefinieerd als positieve cytologie bij lumbaal punctie (inclusief CNS2 en CNS3), of klinische tekenen of symptomen aanwezig;
3. Extramedullaire ziekte alleen;
4. Gedocumenteerde geschiedenis van T315I of V299L BCR-ABL1mutaties;
5. Elke eerdere behandeling met TKI binnen 7 dagen voorafgaande aan deze studie, of elke andere tumor of leukemiebehandeling binnen 14 dagen voorafgaande de studie inclusie;
6. Eerder gegeven groeifactoren of biologische middelen binnen 7 dagen voorafgaande aan deze studie;
7. Concomiterend behandelen met matige of sterke CYP3A inducers/inhibitoren binnen 7 dagen voorafgaande start bosutinib en tijdens behandeling;
8. Concomiterend gebruik van protonpomp remmers binnen 7 dagen voorafgaande start bosutinib en tijdens behandeling;
9. Radiotherapie binnen 3 maanden van studieaanvang;
10. Allogene stamcel transplantatie binnen 3 maanden van studieaanvang;
11. Donor lymfocyten infusie binnen 1 maand van studieaanvang;
12. Erfelijke beenmerg falen;
13. Graft vs Host ziekte binnen 60 dagen van studieaanvang;
14. Belangrijke grote chirurgische ingrepen binnen 14 dagen van studieaanvang;
15. Geschiedenis van klinisch significante of ongecontroleerde hartziekte;

16. Verlengde QTc (>450ms, gemiddeld van triplicate ECGs);
17. Noodzaak van medicatie om het QT interval te verlengen;
18. Vrouwen die zwanger zijn en/of borstvoeding geven
19. Ongecorrigeerde hypomagnesia of hyperkalemia als gevolg van mogelijke effecten op het QT interval;
20. Linker ventrikel ejectiefractie<50% of shortening fractie<28%;
21. Recente of voortdurende klinisch significante gastro-intestinale afwijkingen dat de absorptie van bosutinib kan beïnvloeden;
22. Bewijs van ernstige actieve ongecontroleerde bacteriële, schimmel of virale infectie;
23. Bekende voorgeschiedenis van hepatitis B, hepatitis C, of HIV of aids;
24. Andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische condities of lab abnormaliteiten die het risico op participatie aan de studie verhogen of kunnen interfereren met de interpretatie van de studieresultaten naar de mening van de onderzoeker.

Voor fase 2 nieuw gediagnostiseerde patiënten:

1. Primaire diagnose Ph+ ALL;
2. Extramedullaire ziekte alleen;
3. Gedocumenteerde geschiedenis van T315I of V299L BCR-ABL1 mutaties;
4. Elke eerdere behandeling met TKI binnen 7 dagen voorafgaande aan deze studie, of elke andere tumor of leukemiebehandeling binnen 14 dagen voorafgaande de studie inclusie;
5. Eerder gegeven groeifactoren of biologische middelen binnen 7 dagen voorafgaande aan deze studie;
6. Concomiterend behandelen met matige of sterke CYP3A inducers/inhibitors binnen 7 dagen voorafgaande start bosutinib en tijdens behandeling;
7. Concomiterend gebruik van protonpomp remmers binnen 7 dagen voorafgaande start bosutinib en tijdens behandeling;
8. Erfelijke beenmerg falen;
9. Belangrijke grote chirurgische ingrepen binnen 14 dagen van studieaanvang;
10. Geschiedenis van klinisch significante of ongecontroleerde hartziekte;
11. Verlengde QTc (>450ms, gemiddeld van triplicate ECGs);
12. Noodzaak van medicatie om het QT interval te verlengen;
13. Vrouwen die zwanger zijn en/of borstvoeding geven
14. Ongecorrigeerde hypomagnesia of hyperkalemia als gevolg van mogelijke effecten op het QT interval;
15. Linker ventrikel ejectiefractie<50% of shortening fractie<28%;
16. Recente of voortdurende klinisch significante gastro-intestinale afwijkingen dat de absorptie van bosutinib kan beïnvloeden;
17. Bewijs van ernstige actieve ongecontroleerde bacteriële, schimmel of virale infectie;
18. Bekende voorgeschiedenis van hepatitis B, hepatitis C, of HIV of aids;
19. Andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische condities of lab abnormaliteiten die het risico op participatie aan de studie verhogen of kunnen interfereren met de interpretatie van de studieresultaten naar de mening

van de onderzoeker.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 25-11-2016            |
| Aantal proefpersonen:   | 10                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | bosulif                                          |
| Generieke naam: | bosutinib                                        |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 15-12-2015                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 13-06-2016                                                          |



|                           |                                                                     |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Soort:                    | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 25-07-2016                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 27-07-2016                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 12-02-2018                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 14-03-2018                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 25-04-2018                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 15-05-2018                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 09-08-2018                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 27-08-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 12-11-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 26-11-2019                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 16-12-2019                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 16-12-2022                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 05-01-2023                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 05-06-2023                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 26-10-2023                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 01-11-2023                                                          |
| 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                     |
|----------------|------------------------|
| CTIS           | CTIS2023-504311-32-00  |
| EudraCT        | EUCTR2015-002916-34-NL |
| CCMO           | NL55463.078.15         |
| Ander register | NTR (5501)             |