

Open-label, een arm, fase 3b, multicenter studie naar de werkzaamheid van Venetoclax (ABT-199) bij patiënten met terugkerende/refractaire Chronische Lymfatische Leukemie (CLL)

Gepubliceerd: 12-07-2016 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Het primaire doel van deze studie is het beoordelen van de werkzaamheid van venetoclax als monotherapie bij patiënten met terugkerende chronische lymfatische leukemie (CLL).

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55465

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M15-550

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Leukemie; Bloedkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AbbVie B.V.

Overige ondersteuning: AbbVie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 17p deletie, ABT-199/ Venetoclax, CLL, TP53 mutatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt op werkzaamheid wordt gemeten als de complete remission rate (CR+CRi) bij proefpersonen die niet eerder zijn behandeld met BCRi therapie, als beoordeeld door de onderzoeker.

Secundaire uitkomstmaten

Voornaamste secundaire eindpunten op werkzaamheid:

Overall response rate, duur overall response, tijd tot progressie, progressie-vrije overleving, overall survival, complete response rate in patiënten die behandeld zijn met B-cel receptor remmers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Chronische lymfatische leukemie (CLL) is een proliferatieve aandoening die wordt gekarakteriseerd door progressieve accumulatie van B cellen in het bloed, beenmerg en secundaire lymfoïde organen. CLL is de meest voorkomende vorm van leukemie bij volwassenen in de westerse wereld en bedraagt 30% van alle gevallen van leukemie. De geschatte 5-jaar overlevingskans voor patiënten met CLL is 73%.

Standaard chemotherapeutische behandelingen zorgen voor sterke immuunsuppressie, worden vaak niet goed getolereerd door oudere patiënten en zorgen niet consistent voor een grotere overlevingskans. Met uitzondering van allogene stamcel transplantatie, zijn er geen curatieve behandelingen beschikbaar voor CLL ondanks de vaak goede initiële respons op chemo immunotherapie.

Ondanks de geboekte vooruitgang in het ziekteverloop bij patiënten met

terugkerende/refractaire CLL, inclusief diegene die nieuwe middelen hebben ontvangen, blijven aanzienlijke bijwerkingen een punt van zorg, komt een complete respons zelden voor is de terugkeer van de ziekte vrijwel onvermijdelijk. De huidige aanbevelingen voor behandeling van patiënten met een TP53 mutatie en patiënten die niet (goed) reageren op of intolerant zijn voor B-cel Receptor inhibitor (BCRi) therapie variëren van deelname aan klinische studies tot een allogene stamcel transplantatie. Over het algemeen is de toegang tot allogene stam cel transplantatie en/of klinische trials beperkt en behandelopties voor patiënten met terugkerende CLL gaan veelal gepaard met verhoogde toxiciteit en verlaagde anti-tumor activiteit. Er bestaat voor deze groep dan ook een aanzienlijke medische behoefte voor nieuwe behandelingen.

Venetoclax (ABT-199) is een nieuw, oraal middel dat met hoge affiniteit bindt aan Bcl-2 en zorgt voor remming van dit eiwit. Selectieve remming van Bcl-2 door venetoclax zorgt voor de inductie van apoptose in Bcl-2 afhankelijke tumor cellijnen, onafhankelijk van p53 activiteit.

Er is data beschikbaar die de werkzaamheid van venetoclax als monotherapie aantoont voor de behandeling van terugkerende/refractaire CLL die gekenmerkt wordt door 17p deleties. De verwachting is dat venetoclax net zo actief zal zijn in patiënten met TP53 mutaties aangezien deze populaties overlappen en het oncogene effect van beide genetische defecten berusten op de afwezigheid van p53. Daarnaast is er beperkte klinische data beschikbaar over de behandeling met venetoclax van CLL patiënten die eerder gefaald hebben op BCRi. Klinische veiligheids data toont aan dat de bijwerkingen van venetoclax met de juiste maatregelen beheersbaar zijn en dat deze zijn als verwacht van een behandeling gericht op hematologische cellen, ook in patiënten met een 17p deletie, TP53 mutatie of BCRi intolerantie.

Deze studie zal de werkzaamheid van venetoclax als monotherapie verder onderzoeken in patiënten met terugkerende CLL.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het beoordelen van de werkzaamheid van venetoclax als monotherapie bij patiënten met terugkerende chronische lymfatische leukemie (CLL).

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label multicenter fase 3b onderzoek met één behandelarm.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten nemen dagelijks oraal venetoclax. Tijdens de 5-weken-durende dosis titratie zal de startdosis van venetoclax 20 mg eenmaal daags elke week opgehoogd worden totdat de maximale dosis van 400 mg eenmaal daags is bereikt (week 1: 20 mg, week 2: 50 mg, week

3: 100 mg, week 4: 200 mg, week 5: 400 mg). In deze periode worden komen de patiënten op dag 1 en 2 van elke week naar het onderzoekscentrum. Vanaf week 8 komen patiënten eens per 4 weken naar het onderzoekscentrum tot en met week 48. Vanaf week 48 komen patiënten ten minste eens per 12 weken naar het onderzoekscentrum tot aan het laatste bezoek in week 108.

Inschatting van belasting en risico

De patiënten die deelnemen aan de studie zullen zwaarder belast worden door deelname aan de klinische studie. Deze belasting bestaat uit extra visites, twee maal een Ct-scan en extra bloedafnames naast de standaard veiligheidsafnames. Naast deze belasting zullen de patiënten tijdens 11 bezoeken gedurende de studie 3 vragenlijsten invullen (EQ-5D-5L, FACT-Leu en FACIT-F) en wordt de patiënten ook gevraagd een medicatiedagboek bij te houden. Gedurende de behandeling met venetoclax mogen patiënten geen grapefruit, geen Sevilla sinaasappels (bittere sinaasappels) en Sterfruit (Carambola) nuttigen. Ook mogen producten die gemaakt zijn met een of meerdere van deze vruchten zoals marmelade (waarin Sevilla sinaasappels zijn verwerkt) niet worden genuttigd.

Patiënten zullen venetoclax dagelijks (oraal) innemen. Mogelijke bijwerkingen van het gebruik van venetoclax zijn: Misselijkheid, overgeven, diaree, constipatie, vermoeidheid, afnames in lymfocyten en neutrofielen (2 verschillende typen witte bloedcellen), afnames in rode bloedcellen, Tumor Lysis Syndroom (TLS) en infecties. Vaak voorkomende infecties waren pneumonie (longinfectie) en infecties van de neus, keel en urineweg-organen. .

Patiënten worden voorafgaand aan de behandeling geclassificeerd aan de hand van het risico op TLS. Indien nodig i.v.m. een hoog TLS risico, worden patiënten tijdens de dosis titratie fase extra opgenomen ter observatie (1 à 2 dagen).

De huidige gegevens van venetoclax en het ontbreken van een curatieve behandeling maakt dat er een acceptabel rationale en risico bestaat voor de behandeling van volwassen patiënten met terugkerende/refractaire CLL met venetoclax in klinisch onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

AbbVie B.V.

Wegalaan 9

Hoofddorp 2132JD
NL

Wetenschappelijk

AbbVie B.V.

Wegalaan 9
Hoofddorp 2132JD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënt is 18 jaar of ouder.,
2. Een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score van 2 of kleiner.,
3. Patiënt heeft recidieve / refractaire ziekte (heeft tenminste één eerdere lijn van behandeling gehad).,
4. Diagnose CLL volgens de in 2008 gepubliceerde Modified International Workshop on CLL National Cancer Institute - Working Group (IWCLL NCI-WG) richtlijn en:
 - Heeft een indicatie voor behandeling volgens de 2008 Modified IWCLL NCI-WG richtlijn;
 - Heeft klinisch meetbare ziekte (lymfocytose $> 5 \times 10^9/L$ en/of palpabele en meetbare lymfeklieren en/of organomegalie bij lichamelijk onderzoek);
 - Proefpersonen met of zonder een 17p deletie of een TP53 mutatie zijn geschikt
 - Proefpersonen die een eerdere B-cell receptor inhibitor therapie hebben ontvangen zijn ook geschikt (tot 60 proefpersonen zullen deelnemen aan de studie),
5. Patiënt heeft adequate beenmergfunctie:
 - bloedplaatjes $\geq 25,000/mm^3$ zonder:
 - transfusie binnen 14 dagen van de Screening;
 - bewijs van mucosale bloeding;

- bekende geschiedenis van bloeding binnen 3 maanden van Screening.
- Hemoglobine ≥ 8.0 g/dL.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt heeft Richter*s Transformatie of Polymfocytische leukemie (PLL) ontwikkeld., 2. Patiënt heeft eerder Venetoclax ontvangen., 3. Patiënt heeft een geschiedenis van actieve maligniteiten anders dan CLL binnen 2 jaar voor de eerste dosis van Venetoclax, met uitzondering van:

- adequaat behandeld carcinoom in situ van de cervix uteri;
- adequaat behandeld basaal cel carcinoom of gelocaliseerd plaveiselcel carcinoom van de huid;
- een beperkte, andere maligniteit die operatief is verwijderd (of op andere wijze behandeld) als curatieve behandeling., 4. Patiënt heeft actieve en ongecontroleerde autoimmuun cytopenieën (binnen 2 weken van Screening), inclusief autoimmuun hemolytische anemie (AIHA) of idiopathische thrombocytopenische purpura (ITP) ondanks lage dosis corticosteroïden., 5. Patiënt heeft eerder een allogene stamcel transplantatie gehad.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	30-03-2017
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Venetoclax
Generieke naam:	Venetoclax

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2015-003667-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02756611
CCMO	NL56737.018.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	17-03-2022
Datum resultaten gemeld:	06-04-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

20-02-2023

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File