

Fase I multicenter open-label onderzoek met via de mond toegediend ABL001 bij patiënten met chronische myeloïde leukemie of Philadelphia chromosoompositieve acute lymfatische leukemie (CABL001X2101)

Gepubliceerd: 20-02-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primair: Bepaling van de maximaal verdraagbare dosering en de aanbevolen dosis voor expansie van ABL001 alleen en in combinatie met nilotinib, dasatinib of imatinib bij CML en van ABL001 alleen in Ph+ ALL. Secundair: Eerste aanwijzingen voor anti-CML...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55523

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CABL001X2101

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

leukemie; chronische myeloïde leukemie/Philadelphia chromosoompositieve acute lymfatische leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ABL001, ALL, CML, leukemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantal dose limiting toxicities.

Secundaire uitkomstmaten

Primair efficacy eindpunt : MMR rate na 24 weken behandeling.

Secundair efficacy eindpunt : Hematologische, cytogene, moleculaire respons, plasma concentratie, veranderingen in pSTAT5 en pCRKL, bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de aanzienlijke vooruitgang die in de laatste tien jaar geboekt is met tyrosine kinase remmers (TKIs) bij de behandeling van chronische myeloïde leukemie (CML) blijft allogene stamceltransplantatie de enige bewezen curatieve behandeling. Geschat wordt dat patiënten een langdurige vermindering van de tumorlast moeten bereiken van minstens 4 logs (complete moleculaire respons (CMR)). Thans bereiken slechts 32% en 11% van de patiënten een CMR na 12 maanden behandeling met respectievelijk nilotinib en imatinib monotherapie. De ontwikkeling van de nieuwe en potente BCR-ABL (Breakpoint Cluster Region-Abelson oncogene) allosterische remmer, ABL001, verschaft de mogelijkheid om het effect om de remming van BCR-ABL bij de behandeling van CML en Ph+ ALL (Philadelphia chromosoom positieve acute lymfatische leukemie) op een andere manier te evalueren.

Deze eerste studie met ABL001 bij de mens is een dosisesescalatie studie met als

belangrijkste doel om de maximaal verdraagbare dosering (MTD) en de aanbevolen dosis voor expansie van orale ABL001 monotherapie te schatten bij patiënten met CML of Ph+ ALL.

Uit preklinische farmacologische studies blijkt een additief effect van ABL001 en een TKI. Dit biedt de mogelijkheid van een diepere moleculaire respons in een groter aantal CML patiënten in vergelijking met monotherapie met een TKI. Deze combinatie heeft daarnaast het theoretische voordeel van het tegengaan van de ontwikkeling van resistentie. Verwacht wordt dat met de combinatie van een TKI (nilotinib, dasatinib of imatinib) en ABL001 het percentage patiënten met een CMR zal worden vergroot en de tijd tot CMR zal worden verkort. Daarnaast kan ABL001 een therapeutisch alternatief bieden voor patiënten die een TKI niet verdragen of die er resistentie tegen ontwikkelen.

Doel van het onderzoek

Primair: Bepaling van de maximaal verdraagbare dosering en de aanbevolen dosis voor expansie van ABL001 alleen en in combinatie met nilotinib, dasatinib of imatinib bij CML en van ABL001 alleen in Ph+ ALL.

Secundair: Eerste aanwijzingen voor anti-CML en anti Ph+ALL activiteit, PK profiel, PD respons, veiligheid en verdraagbaarheid voor ABL001 alleen en in combinatie met nilotinib, dasatinib of imatinib.

Onderzoeksopzet

Er zullen 5 groepen zijn in deze studie:

- * Arm 1: ABL001 alleen gegeven in CP (chronische fase) en AP (acceleratiefase) CML patiënten.

inclusief een expansiecohort met circa 65 patiënten met een T315I mutation

- * Arm 2: ABL001 in combinatie met nilotinib in CP (chronische fase) en AP (acceleratiefase) CML patiënten

- * Arm 3: ABL001 in combinatie met imatinib in CP (chronische fase) en AP (acceleratiefase) CML patiënten

- * Arm 4: ABL001 in combinatie met dasatinib in CP (chronische fase) en AP (acceleratiefase) CML patiënten

- * Arm 5: ABL001 alleen gegeven bij CML blast fase en Ph+ ALL patiënten

Elke groep zal beginnen met een doserings escalatie gedeelte en volgen met een dosering expansie fase.

Nadat de MTD/RDE is bepaald in de doserings escalatie fase zal er verder gekeken worden naar veiligheid en toleerbaarheid in de expansiefase.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met ABL001 alleen en in combinatie met nilotinib, dasatinib of imatinib.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Kuur 1: 6 bezoeken, kuur 2; 5 bezoeken, daarna: 2 bezoeken per kuur.

Duur van de bezoeken 3-4 u (2-3 PK bezoeken van 8 u).

Lichamelijk onderzoek 2-3 keer per kuur.

Bloedafnames: elk bezoek (10-30 ml); tijdens de 2-3 seriële PK dagen: 8 monsters van 2,5 ml.

Beenmerg biopsie bij de screening. Herhaling als bloeduitslagen daar aanleiding toe geven.

ECG 1-2 keer per kuur (t/m kuur 6).

MRI-scan abdomen bij screening, kuur 2, elke 3e kuur daarna.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Mannen en vrouwen, 18 jaar en ouder.
- CML in de chronische of acceleratiefase, die gerecidiveerd is. Geen reactie op een TKI of verdraagbaarheidsproblemen. Voor opname in de studie behandeld met 2 verschillende TKIs.

Of

Philadelphia chromosoom positieve ALL die gerecidiveerd is. Geen reactie op een TKI of verdraagbaarheidsproblemen. Voor opname in de studie behandeld met 1 TKI.

Zie protocol pagina 26-27 voor verdere details.

- ECOG performance status 0-2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Systemische antineoplastische behandeling of experimenteel geneesmiddel binnen 14 dagen of 5 halfwaardetijden (wat het langste is) voor de eerste dosis ABL001.
- Radiotherapie in de 1-4 weken voor de 1e dosis ABL001. Zie protocol pagina 27 voor details.

Voor patiënten die ABL001 in combinatie met of nilotinib of dasatinib of imatinib krijgen, intolerantie voor nilotinib, dasatinib of imatinib.

- CZS bestraling voor meningeale leukemie, behalve als de radiotherapie plaats had > 3 maanden tevoren.
- Klinische laboratoriumuitslagen: zie protocol pagina 27-28.
- Actieve infectie.
- Significante bloeding in de anamneses, niet kankergerelateerd.
- Acute pancreatitis in het laatste jaar, chronische pancreatitis of enige huidige pancreasaandoening die niet te maken heeft met de studie-indicatie.
- Zwangerschap, borstvoeding.
- Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en onvoldoende anticonceptieve maatregelen nemen. Zie protocol pagina 27 voor details.
- Mannen in behandelarm 4 moeten een condoom gebruiken tijdens de gemeenschap tijdens het gebruik van de onderzoeksmedicatie en in de 30 dagen daarna. Zij mogen in deze periode geen kind verwekken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 16-11-2015

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: ABL001

Generieke naam: ABL001

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Glivec

Generieke naam: Imatinib

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Sprycel

Generieke naam: Dasatinib

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Tassigna

Generieke naam: nilotinib

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2022
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	EUCTR2013-004491-36-NL
CCMO	NL47519.029.14