

Fase 1b/2-onderzoek naar carfilzomib in combinatie met inductie chemotherapie bij kinderen met terugkerende of refractaire acute lymfatische leukemie

Gepubliceerd: 15-02-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

De primaire doelstellingen voor Fase 1b zijn: • Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van carfilzomib, alleen en in combinatie met inductiechemotherapie, voor de behandeling van kinderen met gerecidiveerde of refractaire ALL • Bepalen van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56393

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20140106 - fase 2

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute Lymfatische Leukemie; Kanker van Witte Bloedcellen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Onyx Therapeutics;Inc (subsidiary of Amgen Inc.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute Lymfatische Leukemie, Carfilzomib, Combinatie chemotherapie, Kinderen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten voor Fase 1b zijn:

- Veiligheid en verdraagbaarheid van carfilzomib alleen en in combinatie met inductiechemotherapie zoals bepaald via type, incidentie, ernst en uitkomst van ongewenste voorvallen; veranderingen ten opzichte van baseline in belangrijke laboratoriumanalysen, vitale functies en bevindingen van lichamelijk onderzoek. Tijd tot toxiciteit zal worden geëvalueerd om carfilzomib als enig middel te onderscheiden van carfilzomib in combinatie met inductiechemotherapie
- Bepaling van de MTD als de dosis met de hoogste posterieure waarschijnlijkheid van een DLT-percentages binnen het interval voor streeftoxiciteit (20%-33%), terwijl de posterieure waarschijnlijkheid van overmatige/onaanvaardbare toxiciteit (>33%-100%) kleiner is dan 40 %.

Fase 2:

- CR na inductietherapie

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten voor Fase 1b zijn:

- Farmacokinetische parameters, voornamelijk maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en het gebied onder de kromme (AUC), alleen en in combinatie met inductiechemotherapie, afgeleid van via PK-monsters bepaalde carfilzomibconcentraties
- Gecombineerd aantal proefpersonen die CR of CRp hebben bereikt aan het eind van de inductiekuur
- Percentage proefpersonen die MRD-status < 10⁻³ en < 10⁻⁴ lymfoblasten hebben bereikt aan het eind van de inductiekuur, zoals beoordeeld via kwantitatieve immunoglobuline/T-celreceptor (Ig/TcR) polymerasekettingreactie (PCR).

Fase 2:

- CR, CRp, CRh en CRi aan het einde van de inductietherapie, • EFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de start van de behandeling tot behandelfalen (gedefinieerd als het niet bereiken van ten minste een CRi na consolidatie of na inductie bij proefpersonen die geen consolidatie krijgen), recidief of overlijden ongeacht de oorzaak, • OS gedefinieerd als de tijd vanaf de start van de behandeling tot overlijden ongeacht de oorzaak, • DOR gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste van CR, CRp, CRh of CRi tot recidief of overlijden ongeacht de oorzaak, • MRD-status aan de hand van NGS $< 10^{-4}$ na inductietherapie bij proefpersonen die CR bereiken, • MRD-status aan de hand van NGS $< 10^{-3}$ en $< 10^{-4}$ bij proefpersonen die CR, CRp, CRh of CRi bereiken na inductie- en consolidatietherapie, • Een stamceltransplantatie of CAR-T, zonder tussentijds recidief na het einde van de in het protocol gespecificeerde behandeling, • Bijwerkingen tijdens de behandeling en behandelingsgerelateerde bijwerkingen en ernstige bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen tijdens de inductie- en de consolidatietherapie, • CR, CRp, CRh en CRi na consolidatietherapie, • Farmacokinetische parameters van carfilzomib, waaronder AUC, Cmax en, indien haalbaar, $t_{1/2}$.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute Lymfoblastische Leukemie (ALL) is de meest voorkomende maligniteit bij kinderen. Hoewel de meerderheid van de kinderen met nieuw gediagnosticeerde ALL volledige remissie bereikt en het langdurige overlevingspercentage hoog is, zal bij ongeveer 20% een recidief optreden. De remissie-rates van gerecidiveerde ALL zijn minder dan de rates voor nieuw gediagnosticeerde ALL. Dit toont aan dat er behoefte is aan nieuwe geneesmiddelen om de behandelresultaten van

patiënten met gerecidiveerde ALL te verbeteren.

Huidige standaardbehandelingen voor gerecidiveerde ALL zijn schema's zoals de UK R3 backbone (dexamethason, mitoxantron, PEG-asparaginase en vincristine). De toevoeging van een proteasoomremmer aan deze backbone zou de klinische respons kunnen stimuleren door middel van een werkingsmechanisme dat verschilt van alle huidige chemotherapie in het UK R3 schema. Behandeling met proteasoomremmers resulteert in een accumulatie van proapoptotische eiwitten, stimulatie van autofagie en een verhoging van de stabiliteit van negatieve regulatoren van de celcyclus.

Carfilzomib is een proteasoomremmer. In vitro heeft carfilzomib groeiremmende en proapoptotische eigenschappen in verschillende vaste en hematologische tumorcellen, met inbegrip van cellen die resistent zijn voor bortezomib.

Bortezomib is een proteasoomremmer met goede respons rates in combinatie met standaard chemotherapie in B-cel gerecidiveerde ALL. In vivo resulteert de toediening van carfilzomib in een snelle en verlengde remming van proteasoom activiteit in bloed en weefsels en wordt tumorgroei in multipel myeloom en hematologische en vaste tumor diermodellen, met inbegrip van bortezomib-ongevoelige menselijke tumor xenograft modellen, geremd.

Gebaseerd op het werkingsmechanisme, wordt verwacht dat carfilzomib gecombineerd met dexamethason, mitoxantron, PEG-asparaginase en vincristine (UK R3 Inductie Backbone) werkzaam is bij kinderen met gerecidiveerde of refractaire ALL.

Fase 2:

Behandelresultaten voor patiënten met recidiverende of refractaire ALL blijven slecht voor proefpersonen met T-cel-ALL en voor proefpersonen met B-cel-ALL die een recidief hebben gehad na gerichte immunotherapie. Bij deze proefpersonen is dus sprake van een aanzienlijke on vervulde behoefte. Daarom is er duidelijk behoefte aan nieuwe middelen om de resultaten voor deze patiënten te verbeteren.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstellingen voor Fase 1b zijn: • Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van carfilzomib, alleen en in combinatie met inductiechemotherapie, voor de behandeling van kinderen met gerecidiveerde of refractaire ALL • Bepalen van de maximale verdraagbare dosis (MTD) van carfilzomib in combinatie met inductiechemotherapie De secundaire doelstellingen voor Fase 1b zijn: • Karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van carfilzomib alleen en in combinatie met inductiechemotherapie • Bepalen van het gecombineerde percentage complete respons (CR) en CR zonder plaatjesherstel (CRp) voor beenmerg aan het eind van de inductiekuur • Bepalen van het percentage proefpersonen die minimale residuele ziekte (MRD) status $< 10^{-3}$ en $< 10^{-4}$ lymfoblasten hebben bereikt aan het eind van de inductiekuur De exploratieve doelstellingen voor Fase 1b zijn: • Karakteriseren van de farmacodynamische (PDn) respons bij met carfilzomib behandelde proefpersonen • Bepalen van het aantal proefpersonen met een verminderd percentage lymfoblasten

in het beenmerg aan het eind van een 1 week durende aanlooperperiode met carfilzomib als enig middel • Bepalen van het totale responspercentage (overall response rate, ORR) aan het eind van de inductiekuur • Onderzoeken van mogelijke genomische biomarkers en genexpressie-biomarkers die de respons en resistentie na behandeling met carfilzomib kunnen voorspellen • Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van carfilzomib in combinatie met e^{*}eⁿ enkele kuur consolidatiechemotherapie • Evalueren van het percentage proefpersonen met dezelfde of een betere responsstatus aan het eind van e^{*}eⁿ enkele kuur consolidatiechemotherapie, nadat stabiele ziekte of betere respons was bereikt aan het eind van de inductiekuur. Fase 2: Belangrijkste doelstelling: het vergelijken van het CR-percentage van CFZ-VXLD aan het einde van de inductietherapie met een passende externe controlegroep. Secundaire doelstellingen: -Het vergelijken van het CR-, CRp-, CRh- en CRi-percentage van CFZ-VXLD aan het einde van de inductietherapie met die van een passende externe controlegroep. -Het vergelijken van de EFS voor CFZ-VXLD met die van een passende externe controlegroep -Het vergelijken van de OS voor CFZ-VXLD met die van een passende externe controlegroep -Het schatten van de DOR voor CFZ-VXLD in vergelijking met die van een passende externe controlegroep -Het schatten van het MRD[-]-percentage aan het einde van de inductie bij proefpersonen die CFZ-VXLD krijgen Zie het protocol (sectie 19) voor aanvullende secundaire doelstellingen.

Onderzoeksopzet

Het betreft een niet-gerandomiseerd, multi-center, fase 1 -dosisescalatie- en dosisuitbreidingsonderzoek naar carfilzomib in combinatie met dexamethason, mitoxantron, PEG asparaginase en vincristine (R3-inductiebackbone) bij kinderen met gerecidiveerde of refractaire acute lymfoblastische leukemie. Alleen tijdens het fase 1b-gedeelte van het onderzoek zal de inductiekuur worden voorafgegaan door een 1 week durende aanlooperperiode met carfilzomib als enig middel. In zowel het fase 1b- als het fase 2-gedeelte van het onderzoek zullen proefpersonen een 4 weken durende kuur inductiechemotherapie krijgen en de optie hebben om een 4 weken durende kuurconsolidatiechemotherapie te krijgen, als stabiele ziekte of een betere respons is bereikt aan het eind van de inductiekuur. Bij de dosisescalatie-opzet voor fase 1b zal gebruik worden gemaakt van het Bayesiaanse logistische regressiemodel met 2 parameters, de nieuwe continual reassessment method (N-CRM) die wordt toegepast op waargenomen dosisbeperkende toxiciteiten (DLT*s) die optreden tijdens aanlooperperiode en inductiekuur (Neuenschwander 2008). De voorafgaande distributie en de na elk dosiscohort beschikbare gegevens worden onderworpen aan een algoritme dat per dosisoniveau de posterieure distributie van het DLT-percentage berekent. De posterieure waarschijnlijkheid dat het geschatte DLT-percentage per dosis in het interval voor streeftoxiciteit (20%-33%) of het interval voor overmatige/onaanvaardbare toxiciteit (>33%-100%) valt, zal worden gebruikt bij de beslissing m.b.t. dosisescalatie en de definitieve bepaling van de MTD. Er zal een cohortgrootte van 2 worden gebruikt in dosis escalatie 1. De startdosis is 20 mg/m²; de maximaal geplande dosis en de minimaal geplande dosis zijn

respectievelijk 45 mg/m² en 20 mg/m². Afhankelijk van de waargenomen toxiciteit kunnen per dosisniveau één of meer cohorten worden ingeschreven. De Cohort Safety Review Committee (CSRC) zal de veiligheidsgegevens en het door het algoritme aanbevolen dosisniveau beoordelen nadat elk cohort de 4 weken durende inductiekuur heeft voltooid. Op basis van de beschikbare gegevens zal de CSRC het dosisniveau uitbreiden met 2 proefpersonen, doorgaan naar het volgende dosisniveau of de-escaleren naar een lager dosisniveau. Bij beslissingen m.b.t. dosisescalatie mag geen dosisniveau worden overgeslagen. Een dergelijke beperking geldt niet bij beslissingen m.b.t. de-escalatie. Het algoritme zal stoppen wanneer een steekproefgrootte van 18 is bereikt of wanneer het DLT-percentages van de aanbevolen MTD een 95% posterieur geloofwaardig interval heeft binnen het vooraf aangegeven bereik van 5% tot 60%. Een cohort grootte van 3 zal worden gebruikt in dosis escalatie 2 (VXLD). De startdosering is 27 mg / m²; geplande doseringen zijn 27, 36 en 45 mg / m². Een of meer cohorten van 3 patiënten worden ingeschreven op elk dosisniveau, afhankelijk van de waargenomen toxiciteit. De CSRC zal de gegevens over veiligheid en dosering aanbevelen door het algoritme te herzien nadat elk 4-weekse Inductie cyclus van de cohort is voltooid. De CSRC zal de dosis niveau uitbreiden met 3 subjects door naar het volgende dosis niveau te gaan, of de-escaleren tot een lager dosis niveau, op basis van de beschikbare gegevens. Geen dosis-level skipping zal worden toegestaan in de dosis-escalatie beslissingen. Er is geen beperking op de-escalatie beslissingen. Het algoritme zal stoppen wanneer de steekproefgrootte van 18 bereikt is of indien aan beide van volgende criteria wordt voldaan:

- De waarschijnlijkheid van het DLT van de aanbevolen MTD heeft 40% bereikt
- Een minimum van 2 cohorten (6 personen) wordt opgebouwd en behandeld bij de MTD

Wanneer het algoritme een MTD aanbeveelt, zal de CSRC de gegevens beoordelen en een dosis aanbevelen voor toediening in het fase 2-gedeelte van het onderzoek. Een DLT wordt gedefinieerd als een van de volgende toxiciteiten die door de onderzoeker wordt beoordeeld als mogelijk, waarschijnlijk of beslist toe te schrijven aan carfilzomib tijdens de aanlooperperiode of de inductiekuur:

- Elke niet-hematologische toxiciteit van graad 4, met uitzondering van: - Alopecia - Infectie - Tumorlyssyndroom (TLS) - Koorts en neutropenie - Vermoeidheid - Misselijkheid of overgeven - Sensorische neuropathie of neuropathische pijn - Het volgende, mits sprake is van een terugkeer naar graad 1-status of de baseline van de proefpersoon op het moment van voltooiing van de inductiebehandeling en herstel van de bloedtelling (niet later dan dag 42 van de inductiekuur): elektrolytafwijkingen, hyper- of hypoglykemie, verhoogde concentratie AST, ALT, GGT, triglyceriden of bilirubine
- Neutropenie $\geq$ graad 4 of trombocytopenie $\geq$ graad 3 die aanhoudt na dag 42 van de inductiekuur bij een proefpersoon met een CR

Er zullen minimaal 2 proefpersonen (1 cohort) worden ingeschreven voor het aanvangsdosisniveau. Ten behoeve van de N-CRM zal het verband tussen de dosis en de waarschijnlijkheid van DLT worden geactualiseerd naarmate aanvullende informatie over proefpersoonveiligheid beschikbaar komt (bijv. nadat de laatste proefpersoon in het cohort de inductiekuur heeft afgemaakt). Wanneer alle proefpersonen die zijn ingeschreven voor het aanvangsdosisniveau voor wat betreft DLT evalueerbaar zijn, zal het Bayesian Logistic Regression (BLR)-model worden

geactualiseerd en zal de N CRM het volgende dosisniveau aanbevelen op basis van de geactualiseerde waarschijnlijkheid van het interval voor streeftoxiciteit en het interval voor overmatige/onaanvaardbare toxiciteit. Het volgende dosisniveau (bijv. dosisniveau 2 of voortzetting van dosisniveau 1) zal de dosis zijn met de hoogste posterieure waarschijnlijkheid van een toxiciteitspercentage in het interval voor streeftoxiciteit, wat is gedefinieerd als 20%-33%, en zal zijn onderworpen aan de voorwaarde dat de waarschijnlijkheid van overmatige/onaanvaardbare toxiciteit, die wordt gedefinieerd als >33%-100%, kleiner is dan 40%. De MTD zal worden geselecteerd op basis van de bovenstaande criteria en de klinische beoordeling van de Cohort Safety Review Committee. De N-CRM zal proefpersonen aan de daaropvolgende dosisniveaus blijven toewijzen op basis van de cumulatieve DLT-gegevens. Dit gebeurt totdat ofwel het 95% geloofwaardigheidsinterval van het posterieure DLT-percentage ofwel de kandidaat-MTD binnen 5% tot 60% valt of de vooraf bepaalde maximale steekproefgrootte van 18 voor wat betreft DLT evalueerbare proefpersonen wordt bereikt (afhankelijk van wat het eerst aan de orde is). Nadat de MTD is bepaald, zal het cohort van proefpersonen dat op dit dosisniveau wordt behandeld worden uitgebreid met maximaal 21 proefpersonen. De werkzaamheid van carfilzomib in combinatie met inductiechemotherapie zal worden bepaald door het percentage proefpersonen te berekenen die CR of CRp hebben bereikt aan het eind van de inductiekuur. De veiligheid en verdraagbaarheid van carfilzomib zal tijdens deze periode verder worden beoordeeld. Fase 2: Het fase 2-deel van het onderzoek is een multicenter, extern gecontroleerd onderzoek met één groep naar carfilzomib in combinatie met VXLD bij minimaal 100 proefpersonen, tenzij sprake is van futiliteit. Er zullen minimaal 30 proefpersonen met T-cel ALL en 50 proefpersonen met B-cel ALL worden ingeschreven. Geschikte proefpersonen moeten ≥ 1 maand tot < 21 jaar oud zijn, bij wie de oorspronkelijke diagnose is gesteld op een leeftijd van < 18 jaar, en moeten ALL hebben met recidief in het beenmerg ($\geq 5\%$ leukemieblasten in het beenmerg) of refractair recidief met of zonder extramedullaire ziekte van het T-cel-fenotype of van het B-cel-fenotype na het ondergaan van een gerichte B-cel-immunotherapie als behandeling voor een eerder recidief (bijv. blinatumomab, inotuzumab of een CAR-T-therapie). Zuigelingen die met dit onderzoek mee gaan doen, krijgen aangepaste VXLD en optioneel consolidatie op basis van de dosis en het schema die in het COG AALL15P1-onderzoek zijn gebruikt. De dosis carfilzomib voor fase 2 is 20 mg/m² op dag 1 van de inductie, 56 mg/m² op dag 2, 8, 9, 15 en 16 van de inductie en dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16 van de consolidatie. Geschikte proefpersonen worden gedurende 1 kuur (inductie) behandeld met VXLD plus carfilzomib, gevolgd door een beoordeling van de behandelrespons. Alle proefpersonen die geen progressie vertonen tijdens de inductie, ondergaan een beenmerg- en extramedullaire ziektebeoordeling na afronding van de inductietherapie tussen dag 29 tot 45 na inductie (tussen dag 36 en 50 voor zuigelingen), op basis van herstel van het bloedbeeld, maar voor de start van een post-inductiebehandeling, afhankelijk van wat het eerst aan de orde is. De respons wordt beoordeeld aan de hand van lokale en centrale laboratoriumonderzoeken van beenmerg, perifere bloed en differentieel, en een lokale beoordeling van de plaatsen met extramedullaire ziekte. MRD wordt

beoordeeld aan de hand van NGS-bestudering door een centraal laboratorium en lokale beoordeling aan de hand van flowcytometrie en/of PCR of NGS indien beschikbaar. Proefpersonen zonder ziekteprogressie na inductie kunnen, naar het oordeel van de onderzoeker, worden behandeld met 1 kuur consolidatiechemotherapie plus carfilzomib. Proefpersonen die geen ziekteprogressie vertonen tijdens consolidatie, worden beoordeeld op behandelrespons tussen dag 29 tot 45 na consolidatie (tussen dag 36 tot 50 voor zuigelingen), op basis van herstel van het bloedbeeld of start van een andere behandeling, afhankelijk van wat het eerst aan de orde is. De behandelrespons na consolidatie wordt ook beoordeeld aan de hand van lokale en centrale laboratoriumonderzoeken van beenmerg, perifeer bloedbeeld en differentie*le telling, en aan de hand van een lokale beoordeling van de plaatsen met extramedullaire ziekte. Indien beschikbaar worden beoordelingen van het plaatselijke laboratorium van MRD aan de hand van flowcytometrie en/of PCR of NGS verzameld. De consolidatiebehandeling bestaat uit e*e*n kuur van 28 dagen van de door de Children*s Oncology-groep aangepaste Berlin-Frankfurt-Munster (BFM)-behandeling: cyclofosfamide, cytarabine, 6-mercaptopurine, PEG-asparaginase, vincristine en intrathecale therapie; of voor < 12 maanden de op zuigelingen aangepaste consolidatie uit het COG AALL15P1-onderzoek: cyclofosfamide, cytarabine, 6-mercaptopurine en intrathecale therapie in combinatie met carfilzomib in een dosis van 56 mg/m² (of lager als tijdens inductie dosisverlaging nodig was) volgens hetzelfde schema als de inductietherapie. Na voltooiing van de onderzoekstherapie zullen de proefpersonen worden gevolgd voor volgende behandeling(en), gebeurtenisvrije en algehele overleving. Voor geselecteerde doelstellingen zal de behandelrespons op inductie van proefpersonen die CFZ-VXLD krijgen, worden vergeleken met een externe controlegroep van proefpersonen uit een observationeel onderzoek naar recidiverende pediatrische ALL (onderzoek 20180065) die chemotherapie volgens standaardzorg kregen, na passende aanpassing.

Onderzoeksproduct en/of interventie

lead in window (alleen dosis escalatie 1 [R3]) Carfilzomib zal op dag 1 en 2 van de aanlooperperiode als enig middel gedurende 30 ± 5 minuten per intraveneus infuus worden toegediend. Op dag 1 van de aanlooperperiode zullen de proefpersonen in alle cohorten 20 mg/m² carfilzomib krijgen; de carfilzomib-infusen op dag 2 zullen worden gegeven met het per cohort toegewezen dosisniveau: • Dosisniveau 1: 20 mg/m² • Dosisniveau 2: 27 mg/m² • Dosisniveau 3: 36 mg/m² • Dosisniveau 4: 45 mg/m² Inductie schema (dosis escalatie 1 [R3] en dosis escalatie 2 [VXLD]): Carfilzomib zal op dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16 van de inductiekuur gedurende 30 ± 5 minuten per intraveneus infuus worden toegediend. Tijdens Fase 1b zullen Carfilzomib-infusen worden toegediend met het per cohort toegewezen dosisniveau: Dosis escalatie 1 [R3] • Dosisniveau 1: 20 mg/m² • Dosisniveau 2: 27 mg/m² • Dosisniveau 3: 36 mg/m² • Dosisniveau 4: 45 mg/m² Dosis escalatie 2 [VXLD] • Dosisniveau 2: 27 mg/m² • Dosisniveau 3: 36 mg/m² • Dosisniveau 4: 45 mg/m² De Backbone inductiechemotherapie voor dosis escalatie 1 bestaat uit: • Dexamethason 10 mg/m², tweemaal daags oraal toegediend op dag 1 tot 5 en 15 tot 19 • Mitoxantron, 10 mg/m² IV op dag 1 en 2 • PEG-asparaginase 1000 E/m² IV op dag 3 en 18 • Vincristine 1,5 mg/m² (maximale dosis 2 mg) IV

op dag 3, 10, 17 en 24 De Backbone inductiechemotherapie voor dosis escalatie 2 bestaat uit: • Daunorubicine 25 mg/m² IV op dag 1, 8, 15, and 22 • Dexamethasone 6 mg/m² oraal 2 maal daags op dag 1 tot 21 • PEG asparaginase 2500 U/m² IV op dag 4 en 18 • Vincristine 1.5 mg/m² (maximum 2-mg dosis) IV op dag 1, 8, 15, en 22 De volgende behandeling van het centrale zenuwstelsel (CZS) (overeenkomstig op leeftijd gebaseerde dosering) zal worden toegediend: Voor intrathecale toediening dienen conserveermiddelvrije vormen van cytarabine, hydrocortison en methotrexaat te worden gebruikt. Dosis escalatie 1 • CZS-negatieve proefpersonen: IT-methotrexaat toegediend op dag 1 • CZS-positieve proefpersonen: IT tripeltherapie (cytarabine, hydrocortison en methotrexaat) toegediend op dag 1, 8, 15 en 29 Dosis escalatie 2 • Intrathecale (IT) chemotherapie overeenkomstig institutionele praktijk, toegediend binnen 7 dagen vóór inschrijving of op dag 1 • CZS-negatieve proefpersonen: IT-methotrexaat () toegediend op dag 8 • CZS-positieve proefpersonen: IT tripeltherapie (cytarabine, hydrocortison en methotrexaat) toegediend op dag 8, 15, 22 en 29 Proefpersonen die deelnemen aan de optionele consolidatiekuur zullen op dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16 carfilzomib gedurende 30 ± 5 minuten per IV infuus krijgen toegediend. Carfilzomib zal worden toegediend met hetzelfde dosisniveau dat de proefpersoon tijdens de aanlooperperiode en/of de inductiekuur toegewezen had gekregen. De consolidatie-backbone bestaat uit: • 6-mercaptopurine, 60 mg/m², oraal toegediend op dag 1 tot 14 • Cyclofosfamide 1000 mg/m² IV op dag 1 • Cytarabine 75 mg/m² IV of subcutaan op dag 1-4 en 8-11 • PEG-asparaginase 1000 E/m² IV op dag 15 • Vincristine 1,5 mg/m² (maximaal 2 mg per dosis) IV op dag 15 en 22 De volgende CZS-behandeling zal worden toegediend: Voor intrathecale toediening dienen conserveermiddelvrije vormen van cytarabine, hydrocortison en methotrexaat te worden gebruikt. • CZS-negatieve proefpersonen: IT methotrexaat toegediend op dag 1, 8, 15 en 22 • CZS-positieve proefpersonen: IT tripeltherapie (cytarabine, hydrocortison en methotrexaat) toegediend op dag 1, 8, 15 en 22 Bij elke DLT zal carfilzomib onmiddellijk worden stopgezet. Als dit gebeurt, kunnen proefpersonen doorgaan met het restant van de backbonetherapie als de onderzoeker hiertoe besluit. Nadat de toxiciteit ≤ graad 2-status is geworden, kan carfilzomib in een lagere dosis opnieuw worden geïntroduceerd. Als carfilzomib niet opnieuw wordt geïntroduceerd, wordt de proefpersoon geacht uit de onderzoeksbehandeling te zijn gehaald. Proefpersonen zullen ook beenmergbiopsies / -aspiraties, lumbaalpuncties, venapuncties (PAC), echocardiogrammen en elektrocardiogrammen ondergaan. Fase 2: Proefpersonen worden gedurende 1 kuur (inductie) behandeld met VXLD plus carfilzomib, gevolgd door een beoordeling van de behandelrespons. Alle proefpersonen die geen progressie vertonen tijdens de inductie en naar het oordeel van de onderzoeker, worden behandeld met 1 kuur consolidatiechemotherapie plus carfilzomib. Responsbeoordelingen worden uitgevoerd door de onderzoeker. De respons wordt beoordeeld aan de hand van de bestudering van gekleurde coupes beenmergaspiraat, perifeer bloedbeeld en differentiële telling, en MRD, en aan de hand van een lokale beoordeling van de plaatsen met extramedullaire ziekte.

Inschatting van belasting en risico

Acute Lymfoblastische Leukemie (ALL) is de meest voorkomende maligniteit bij kinderen. Hoewel de meerderheid van de kinderen met nieuw gediagnosticeerde ALL volledige remissie bereikt en het langdurige overlevingspercentage hoog is, zal bij ongeveer 20% een beenmerg recidief optreden. De remissie-rates van

gerecidiveerde ALL zijn minder dan de rates voor nieuw gediagnosticeerde ALL. Dit toont aan dat er behoefte is aan nieuwe geneesmiddelen om de behandelresultaten van patiënten met gerecidiveerde ALL te verbeteren. Huidige standaardbehandelingen voor gerecidiveerde ALL zijn schema's zoals de UK R3 en de VXLD backbones. De toevoeging van een proteasoomremmer aan deze backbones zou de klinische respons kunnen stimuleren door middel van een werkingsmechanisme dat verschilt van alle huidige chemotherapie in deze backbones.

Het veiligheidsprofiel van carfilzomib in volwassenen met multipel myeloom en vaste tumoren komt overeen met het werkingsmechanisme van proteasoomremmers, maar met lagere voorspelbare rates van perifere neuropathie, gebaseerd op de epoxyketone structuur dat proteasoom remming selectiviteit verbetert. Een volledig overzicht van de gerapporteerde (ernstige) ongewenste voorvallen en bijwerkingen is te vinden in de Investigator's Brochure.

Fase 2:

De mogelijke voordelen van de behandeling met carfilzomib-VXLD zijn onder meer een verbeterde ziekterespons met een verhoogde kans op het bereiken van een remissie die zo diep en duurzaam is dat patiënten een hematopoëtische stamceltransplantatie of andere mogelijk curatieve behandelingen kunnen ondergaan. Een verbeterd CR-percentages en een verhoogd aantal MRD-negatieve responsen kunnen leiden tot een grotere kans op ziektevrije en algemene overleving.

Zie sectie 18.3 van het protocol voor de volledige baten/risicobeoordeling.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
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)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd 21 jaar of jonger ten tijde van de initiële diagnose en > 1 jaar ten tijde van de start van de onderzoeksbehandeling. 2. Subjects moet een diagnose van ALL met $\geq 5\%$ blasts in het beenmerg (M2 of M3 ziekte), met of zonder extramedullaire ziekte. • Om in aanmerking te komen, moet de subjects 1 of meer therapeutische pogingen gehad hebben, gedefinieerd als: o Vroege eerste recidief (< 36 maanden vanaf de oorspronkelijke diagnose) na het bereiken van een CR (B-ALL) of eerste recidief elk moment na de oorspronkelijke diagnose na het bereiken van een CR (T-ALL) OF o Terugval na het bereiken van een CR na de eerste of volgende recidief (Dat wil zeggen, ≥ 2 recidieven) OF o niet in slagen om een CR van de oorspronkelijke diagnose te bereiken na ten minste 1 inductie poging 3. Subjects moeten volledig zijn hersteld van de acute toxische effecten van alle voorgaande chemotherapie, immunotherapie, of radiotherapie behandeling voor enrollment. 4. Subject moet een serum creatinine niveau dat $\leq 1,5 \times$ institutionele ULN hebben. Wanneer het serumcreatinine niveau $> 1,5 \times$ ULN is, dan moet de subject een berekende creatinineklaring of radio-isotopen glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ≥ 70 ml / min / $1,73$ m² hebben. 5. Adequate leverfunctie, gedefinieerd als twee van de volgende: • De totale bilirubine $\leq 1,5 \times$ institutionele ULN, behalve in de aanwezigheid van Gilbert syndroom. Patienten met hyperbilirubinemie in relatie tot Gilbert syndroom, zijn alleen geschikt indien zij een directe bilirubine hebben van $\leq 1,5 \times$ institutionele ULN. • ALT $\leq 5 \times$ institutionele ULN 6. Performance status: Karnofsky of Lansky scores ≥ 50 respectievelijk voor patiënten > 16 jaar oud of ≤ 16 jaar oud. 7. Vruchtbare vrouwen moet een negatief serum of urine zwangerschapstest binnen 48 uur vóór de start van de behandeling te

bestuderen. 8. Vruchtbare vrouwen en mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met een vruchtbare vrouw moeten instemmen met een zeer effectieve methode van anticonceptie te gebruiken plus een mannelijke condoom tijdens de studie en gedurende 6 maanden na de laatste dosis van de studie behandeling. De methoden van anticonceptie zijn gedefinieerd in de ICF. Waar vereist door de lokale wet- en regelgeving en / of richtlijnen, zijn extra landspecifieke vereisten uiteengezet in een land-specifiek protocol addendum. 9. Subjects moet schriftelijk informed consent en pediatrische instemming in overeenstemming met de landelijke, lokale en institutionele wet- en regelgeving. Fase 2: 1. De wettelijk goedgekeurde vertegenwoordiger van de proefpersoon heeft geïnformeerde toestemming verleend wanneer de proefpersoon voor de wet te jong is om geïnformeerde toestemming te verlenen en de proefpersoon heeft schriftelijk ingestemd op grond van lokale voorschriften en/of richtlijnen voordat met onderzoeksspecifieke activiteiten/procedures is begonnen, met uitzondering van lokale standaardtests zoals toegestaan conform sectie 21.3 van het protocol. 2. Leeftijd ≥ 1 maand tot ≤ 21 jaar. Bij proefpersonen ≥ 18 jaar moet de oorspronkelijke diagnose zijn gesteld toen ze < 18 jaar waren. 3. Bij proefpersonen moet de diagnose recidiverende of refractaire recidiverende ALL zijn gesteld. 4. Proefpersonen moeten een vastgelegde eerste remissie hebben, $< 5\%$ blasten in het beenmerg (M1-beenmerg) en geen bewijs van extramedullaire ziekte. 5. T-cel-ALL met recidief in het beenmerg (gedefinieerd als $\geq 5\%$ leukemieblasten in het beenmerg) of refractair recidief met of zonder extramedullaire ziekte. OF B-cel-ALL met recidief of refractair recidief in het beenmerg (gedefinieerd als $\geq 5\%$ leukemieblasten in het beenmerg) na het ondergaan van een gerichte B-cel-immunotherapie als behandeling voor een eerder recidief (bijv. blinatumomab, inotuzumab of een CAR-T-therapie) met of zonder extramedullaire ziekte. Zie het protocol (sectie 21.1) voor aanvullende inclusiecriteria voor fase 2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende allergie hebben voor één van de geneesmiddelen die in de studie gebruikt worden. (Subjects die een eerdere allergie voor PEG-asparaginase hadden, maar Erwinia kunnen ontvangen zijn eligible) 2. Bekende allergie hebben voor Captisol (een cyclodextrinederivaat gebruikt in carfilzomib) 3. linker ventrikel fractionele verkorting $< 30\%$ 4. pancreatitis van graad 2 of hoger in het verleden 5. Actieve graft-versus-host ziekte die systemische behandeling vereist 6. Positieve cultuur of andere klinisch bewijs van besmetting met bacterie of schimmel binnen 14 dagen van de aanvang van de studiebehandeling 7. Down Syndroom 8. Voorgaande therapie beperkingen: • granulocyt-kolonie stimulerende factor (G-CSF) of andere myeloïde groeifactoren therapie moet ten minste 7 dagen voor start studiebehandeling zijn afgerond of ten minste 14 dagen voor de studie startbehandeling als gepegyleerde myeloïde groeifactoren toegediend zijn. • Subjects moeten de laatste dosis van een niet-monoklonaal

antilichaam medicatie gekregen hebben ten minste 7 dagen voor de start van de studiebehandeling. Voor middelen waarvan bekend is dat er bijwerkingen (AE's) zijn die zich na 7 dagen na de laatste toediening uiten, moet deze termijn worden verlengd tot na het tijdstip gedurende welke bijwerkingen er voorkomen.

- Ten minste 3 halfwaardetijden zijn verlopen sinds de laatste dosis monoklonaal antilichaam (bijvoorbeeld 66 dagen rituximab en 69 dagen epratuzumab) alvorens subjects de studiebehandeling kunnen starten.
- Subjects moeten elke vorm van actieve immunotherapie hebben afgerond (Bijvoorbeeld tumor vaccins) ten minste 42 dagen vo*o*r de start van de studie behandeling.

Subjects mogen geen andere oncolytica in therapeutische opzet ontvangen hebben, met uitzondering van hydroxyureum en antimetabolieten toegediend als onderdeel van onderhoud chemotherapie, binnen 7 dagen vo*o*r tot aanvang van de studiebehandeling.

9. Vrouwen die zwanger zijn en / of borstvoeding geven. Fase 2: 1. Eerdere behandeling met carfilzomib. 4. Onverdraagbaarheid, overgevoeligheid of onvermogen voor het krijgen van een van de chemotherapiebestanddelen van de VXLD-behandeling (of aanvaardbare vervangers zoals genoemd in het protocol). Een uitzondering is toegestaan voor een allergie voor middelen met asparaginase als Erwinia-asparaginase niet kan worden toegediend. 5. Autologe HSCT in de 6 weken voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling. 6. Allogene HSCT in de 3 maanden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling. Zie het protocol (sectie 21.2) voor aanvullende exclusiecriteria voor fase 2.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	20-07-2023

Aantal proefpersonen: 1
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Dexamethason
Generieke naam: Dexamethason
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Kyprolis
Generieke naam: Carfilzomib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: mercaptopurine
Generieke naam: mercaptopurine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: PEG-asparaginase
Generieke naam: PEG-asparaginase
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Vincristine
Generieke naam: Vincristine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-02-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-07-2016
Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2023
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	EUCTR2014-001633-84-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02303821
CCMO	NL51569.078.15