

Een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, multicentrisch onderzoek in Fase 3 van de Brutons tyrosinekinase (Btk)-remmer ibrutinib versus temsirolimus bij patiënten met een recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) die ten minste één eerdere behandeling hebben gekregen

Gepubliceerd: 27-09-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

De primaire hypothese van dit onderzoek is dat ibrutinib vergeleken met temsirolimus de PFS aanzienlijk verlengt bij patiënten met een recidiverend of refractair MCL die ten minste 1 eerder chemotherapieschema met rituximab hebben gekregen.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Non-Hodgkin B-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40109

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PCI32765MCL3001 or RAY trial

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

een agressieve kanker van een soort witte bloedcellen die B-lymfocyten worden genoemd, non-Hodgkin lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen Cilag International N.V.

Overige ondersteuning: Janssen B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 1 eerdere lijn van behandeling, Ibrutinib, Mantelcel lymfoom, Temsirolimus

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De primaire doelstelling van het onderzoek is om te evalueren of een behandeling met ibrutinib, in vergelijking met temsirolimus, zal leiden tot een verlenging van de progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met een recidiverend of refractair mantelcellymfoom (MCL) die ten minste 1 eerdere chemotherapieschema met daarin rituximab hebben gekregen.

EVALUATIES/EINDPUNTEN WERKZAAMHEID

Om de negen weken worden er evaluaties van de aandoening uitgevoerd (computertomografie [CT]/magnetische resonantie beeldvorming [MRI], klinische evaluatie) tot 15 maanden vanaf de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, en daarna om de 24 weken tot progressie van de aandoening, overlijden of de klinische afsluiting, welke gebeurtenis het eerste optreedt. De patiënten die eerder zijn gestopt met de behandeling vanwege progressie van de aandoening moeten regelmatig geplande evaluaties van de aandoening ondergaan tot progressie van de aandoening, overlijden of de

klinische afsluiting, welke gebeurtenis het eerste optreedt. Van alle patiënten worden de volgende gegevens verzameld na de klinische afsluiting: overlevingsgegevens, EQ-5D-5L, en volgende therapie voor MCL.

Gedurende de Cross Over behandelingsfase, worden de radiologische evaluaties uitgevoerd volgens de standaardpraktijk en dit tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of het eind van de studie. De visites voor patiënten in de cross over naar Ibrutinib zullen plaatsvinden elke 9 weken. Vragenlijsten worden verzameld tot stopzetting van de behandeling met Ibrutinib.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire doelstellingen zijn evaluaties van de respons, de totale overleving, 1 jaars overleving, responsduur, veiligheid van ibrutinib vergeleken met temsirolimus, en een karakterisering van het farmacokinetische profiel van ibrutinib.

FARMACOKINETISCHE EVALUATIES

Van een model afgeleide plasmaconcentraties of resultaten van blootstellingsparameters (bijv. minimaal waargenomen serumconcentratie [C_{min}] of oppervlakte onder de curve [AUC] kunnen worden onderworpen aan verdere analyses om de farmacokinetische relatie te verkennen tussen blootstelling aan ibrutinib en relevante klinische informatie of biomarkergegevens.

EVALUATIES VAN BIOMARKERS

Tumorweefsel uit een lymfeklier of een biopt van een ander orgaan afgenomen tijdens de screening, bloed afgenomen op verschillende tijdstippen en een beenmergaspiraats zullen worden geëvalueerd om markers te identificeren die de respons op of resistentie tegen ibrutinib kunnen voorspellen. Indien mogelijk, dienen er een biopt van een lymfeklier en een beenmergaspiraats te worden verzameld bij progressie.

EVALUATIES VAN DE VEILIGHEID

De veiligheid wordt beoordeeld op basis van lichamelijk onderzoek, de ECOG-criteria voor prestatiestatus, laboratoriumtests, bewaking van ongewenste voorvallen en gebruik van gelijktijdige medicatie. Ongewenste voorvallen die optreden tussen ondertekening van het toestemmingsformulier tot 30 dagen na de laatste dosis ibrutinib of temsirolimus, of tot de start van een volgende therapie voor MCL zullen worden geregistreerd. De ernst van de ongewenste voorvallen wordt beoordeeld aan de hand van de NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), versie 4.03. Intracraniële bloedingen en ernstige bloedingen zijn geïdentificeerd als ongewenste voorvallen van speciaal belang. Deze voorvallen moeten uitgebreider worden gerapporteerd en geregistreerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ibrutinib is een selectieve, onomkeerbare klein-moleculaire remmer van Brutons tyrosinekinase (BTK) en de eerste in zijn klasse, die momenteel wordt

ontwikkeld in een samenwerkingsverband van Janssen Research & Development, LLC (JRD) en Pharmacyclics, Inc., voor de behandeling van maligne B-celaandoeningen.

Men heeft aangetoond dat Ibrutinib een single agent activiteit heeft in verschillende B-cell lymfomen, incl MCL, met ook een aanvaardbaar veiligheidsprofiel.

Er werd een respons van ongeveer 70% waargenomen in een klinisch onderzoek in Fase 2 van ibrutinib voor de behandeling van patiënten met een recidiverend/refractair MCL.

MCL is een zeldzame en ongeneesbaar subtype van NHL. Intensieve therapie is moeilijk voor de meeste patiënten (hoge leeftijd en vaak comorbiditeiten). Eens de ziekte progressief is na de eerste lijn van behandeling, is de prognosis slecht. Veel onderzoeksbehandelingen zijn getest en gebruikt, maar er is globaal geen acceptabele standaardbehandeling voor patiënten met MCL die progressief zijn na de eerste lijn van behandeling.

Doel van het onderzoek

De primaire hypothese van dit onderzoek is dat ibrutinib vergeleken met temsirolimus de PFS aanzienlijk verlengt bij patiënten met een recidiverend of refractair MCL die ten minste 1 eerder chemotherapieschema met rituximab hebben gekregen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label, multicentrisch onderzoek in Fase 3 onderzoek van ongeveer 280 geschikte patiënten, om de werkzaamheid en veiligheid van ibrutinib te evalueren, in vergelijking met temsirolimus, bij patiënten met een recidiverend of refractair MCL die ten minste 1 eerdere chemotherapieschema met rituximab hebben gekregen. De patiënten worden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding en gestratificeerd op basis van het aantal eerdere kuren (1 of 2 vs. ≥ 3); en een vereenvoudigde internationaal prognostische index voor MCL (MIPI) (laag risico [0-3]; vs. intermediair risico [4-5]; vs. verhoogd risico [6-11]). De evaluaties van de werkzaamheid zullen worden uitgevoerd door een internationaal beoordelingscomité (IRC) dat geblindeerd is voor de informatie over de onderzoeksbehandeling.

De patiënten die worden gerandomiseerd naar behandelgroep A krijgen 560 mg ibrutinib oraal eenmaal per dag in een cyclus van 21 dagen. De patiënten die worden gerandomiseerd naar behandelgroep B krijgen intraveneus (i.v.) temsirolimus 175 mg op dag 1, 8 en 15 van de eerste cyclus gevolgd door 75 mg op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 21 dagen. De behandeling in beide groepen wordt voortgezet tot progressie van de aandoening of onaanvaardbare toxiciteit (welke gebeurtenis het eerste optreedt).

Patiënten die behandeling met Temsirolimus ontvangen hebben maar IRC-geconfirmeerde progressie van de ziekte vertonen, kunnen deelnemen aan het cross over gedeelte van de studie. Zij krijgen dan een behandeling met 560mg

Ibrutinib oraal, eenmaal per dag en dit in een cyclus van 21 dagen tot progressie van de ziekte optreedt, onaanvaardbare toxiciteit of tot aan het eind van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

zie onderzoeksopzet

Inschatting van belasting en risico

Voor bijwerkingen van Temsirolimus en Ibrutinib: zie geïnformeerde toestemmingsformulier en ook protocol pg 27-29.

Bijwerkingen van onderzoeksprocedures

Bloedafname:

De mogelijke bijwerkingen van bloedafnames zijn pijn, bloeding, blauwe plekken, ijlhoofdigheid, flauwvallen en in zeldzame gevallen vorming van een bloedklonter of infectie met roodheid en irritatie van de ader.

Beenmergafname

De mogelijke bijwerkingen van een beenmergbiopsie zijn pijn, bloeding, blauwe plekken en infectie, en eventueel een reactie op het verdovingsmiddel.

CT-scans:

Te veel straling in een bepaalde tijdsperiode kan leiden tot het ontstaan van andere kankers of leukemie.

De patiënten die worden gerandomiseerd naar behandelgroep A krijgen 560 mg ibrutinib oraal eenmaal per dag in een cyclus van 21 dagen. De patiënten die worden gerandomiseerd naar behandelgroep B krijgen intraveneus (i.v.) temsirolimus 175 mg op dag 1, 8 en 15 van de eerste cyclus gevolgd door 75 mg op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 21 dagen. De behandeling in beide groepen wordt voortgezet tot progressie van de aandoening of onaanvaardbare toxiciteit (welke gebeurtenis het eerste optreedt).

Patiënten die behandeling met Temsirolimus ontvangen hebben maar IRC-geconfirmeerde progressie van de ziekte vertonen, kunnen deelnemen aan het cross over gedeelte van de studie. Zij krijgen dan een behandeling met 560mg Ibrutinib oraal, eenmaal per dag en dit in een cyclus van 21 dagen tot progressie van de ziekte optreedt, onaanvaardbare toxiciteit of tot aan het eind van de studie.

De duur van deelname aan dit onderzoek zal afhangen van de respons op de behandeling. Er wordt verwacht dat het onderzoek ongeveer 3 jaar zal duren nadat de laatste patiënt in het onderzoek is opgenomen. Als de patient voor deze hele duur aan het onderzoek blijft deelnemen, kan het zijn dat de patient de arts 40 keer moet bezoeken.

Als de resultaten van de bloedtests niet normaal zijn of als de patient bijwerkingen ondervindt, kan de arts de dosis van het onderzoeksgeneesmiddel verlagen of de behandeling helemaal beëindigen.

Contactpersonen

Publiek

Janssen Cilag International N.V.

Turnhoutsebaan 30
Beerse 2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen Cilag International N.V.

Turnhoutsebaan 30
Beerse 2340
BE

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)

- Een bevestigde diagnose van MCL
- Ten minste 1 eerder chemotherapieschema dat rituximab bevatte (verschillende

- behandelingslijnen zijn aparte of combinatiebehandelingen die ofwel gescheiden zijn door progressie van de ziekte ofwel door een 6 maanden behandelingsvrije periode);
- Ten minste 1 meetbare locatie van de aandoening zoals beschreven in de Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma;
 - Recidief of progressie van aandoening gedocumenteerd na de laatste anti-MCL therapie;
 - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus graad 0 of 1;
 - Protocol-gedefinieerde hematologische en biochemische labwaarden; Voornaamste inclusiecriteria voor Cross Over naar behandeling met Ibrutinib :
 - IRC-geconfimeerde progressie van de ziekte na behandeling met Temsirolimus, en goedkeuring van de studie arts
 - Protocol-gedefinieerde hematologische en biochemische labwaarden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerder gebruik van nitrosureas binnen 6 weken, chemotherapie binnen 3 weken, therapeutische antikanker antilichamen binnen 4 weken, radio- of toxin-immunoconjugaten binnen 10 weken, bestralingstherapie of een onderzoeksbehandeling binnen 3 weken of een grote operatie binnen 4 weken van randomisatie.
- een eerdere behandeling met temsirolimus, een ander mTOR inhibitor, ibrutinib of een andere Brutons tyrosine kinase (BTK) inhibitor;
- Gekende centraal zenuwstelsel lymfomen;
- Een eerdere behandeling met allogene of autologe hematopoietische stamcel transplantaat minder dan of gelijk aan 6 maanden voor de randomisatiedatum of behandeld met immuno-suppressiva of een bewijs van actieve graft versus host disease;
- Gediagnosticeerd of behandeld voor andere dan MCL maligniteiten, behalve: maligniteiten verzorgend behandeld en zonder gekende actieve ziekte meer dan 3 jaar voor randomisatie, goed behandelde non-melanoma huidkanker of lentigo maligna zonder bewijs van de ziekte, goed behandelde baarmoederkanker in situ zonder bewijs van de ziekte;
- Geschiedenis van beroerte of intracraniale bloeding binnen 6 maanden voor de randomisatie;
- Gewijzigd criteria per amendement: Geen behandeling met de anticoagulantie therapie Warfarin of equivalente vitamine K antagonisten (bvb. phenprocoumon);
- Gewijzigd criteria per amendement: Geen behandeling met sterke CYP3A4/5 inhibitoren;
- Klinisch significante cardiovasculaire ziekte zoals een ongecontroleerde of symptomatische arrhythmie, congestive hartfalen, of een myocard infarct binnen 6 maanden voor de Screening, of elke Klasse 3 (moderate) of Klasse 4 (severe) hartziekte gedefinieerd in the New York Heart Association Functional Classification;
- Gekende geschiedenis van Humaan immunodeficiëntie virus (HIV) of actief hepatitis C (HCV) of actief hepatitis B virus (HBV) infectie of een ongecontroleerde actieve systemische infectie die intraveneuse antibiotica vraagt;
- Een zwanger vrouw of een vrouw die borstvoeding geeft;
- Elke levensbedreigende ziekte, medische conditie of een orgaan systemische dysfunctie, die volgens de mening van de onderzoeker de veiligheid van de patient zou kunnen in het gedrang brengen, die zou kunnen interfereren met de absorptie of het metabolisme van de

ibrutinib capsules of die het resultaat van de studie in risico zou kunnen brengen.;Voornaamse Exclusiecriteria voor Cross Over naar behandeling met Ibrutinib:

- Geschiedenis van beroerte of intracraniale bloeding binnen 6 maanden voor de start van de Cross Over behandeling
- Geen behandeling met de anticoagulantie therapie Warfarin of equivalente vitamine K antagonisten (bvb. phenprocoumon)
- Geen behandeling met sterke CYP3A inhibitoren
- Klinisch significante cardiovasculaire ziekte zoals een ongecontroleerde of symptomatische arrhythmie, congestive hartfalen, of een myocard infarct binnen 6 maanden voor de pre-crossover screening
- Elke levensbedreigende ziekte, medische conditie of een orgaan systemische dysfunctie, die volgens de mening van de onderzoeker de veiligheid van de patient zou kunnen in het gedrang brengen, die zou kunnen interfereren met de absorptie of het metabolisme van de ibrutinib capsules of die het resultaat van de studie in gevaar zou kunnen brengen.
- vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-07-2013
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Ibrutinub
Generieke naam:	Brutons tyrosinekinase (Btk)-remmer
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Torisel
Generieke naam:	Temsirolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2016
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	EUCTR2012-000601-74-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01646021
CCMO	NL41823.029.12