

Een gerandomiseerde, gecontroleerde fase 3 studie naar oraal pacritinib versus de beste beschikbare behandeling bij patiënten met primaire myelofibrose, post-polycythemia vera myelofibrose of post-essentiële trombocytemie-myelofibrose

Gepubliceerd: 25-01-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelstelling: Vergelijken van de effectiviteit van Pacritinib met de best beschikbare therapie, bij patiënten met primaire myelofibrose (PMF), post polycythemia vera myelofibrose (PPV-MF) of post essentiële trombocytemie myelofibrose (PET-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41280

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PERSIST-1 studie (PAC325)

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

myelofibrose, myeloproliferatieve aandoeningen

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CTI BioPharma Corp.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Janus Kinase, - Myelofibroze (MF), - Pacritinib, - Trombocytopenie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Studie eindpunten:

Primaire effectiviteit eindpunt:

- Het percentage proefpersonen dat tenminste een 35% reductie in het miltvolume vanaf baseline tot week 24 zoals gemeten met MRI (of met CT voor betreffende proefpersonen) bereikt.

Secundaire uitkomstmaten

Het belangrijkste secundaire eindpunt is het percentage patiënten met een afname van * 50% in de totale score van baseline tot Week 24 op de Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF TSS2.0).

Andere secundaire eindpunten zijn:

- Percentage patiënten met een baseline trombocyten waarde van $< 100,000/\mu\text{L}$ die een afname van $> 35\%$ van het miltvolume bereiken van baseline tot Week 24, gemeten met MRI of CT
- Percentage patiënten met een baseline trombocyten waarde van $< 100,000/\mu\text{L}$ die een afname van $> 50\%$ op de TSS bereiken van baseline tot Week 24

- Percentage patiënten met een baseline trombocyten waarde van $< 50,000/\mu\text{L}$ die een afname van $> 35\%$ van het miltvolume bereiken van baseline tot Week 24, gemeten met MRI of CT
- Percentage patiënten met een baseline trombocyten waarde van $< 50,000/\mu\text{L}$ die een afname van $> 50\%$ op de TSS bereiken van baseline tot Week 24

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor een subgroep van patiënten met myelofibrose (MF) met lage trombocyten waarden, is bij de huidige bijna goedgekeurde JAK remmer een significante dosisverlaging nodig en daarom minder effectief dan bij patiënten met normale trombocyten waarden.

Data van twee fase 2 studies met pacritinib laten zien dat pacritinib veilig kan worden toegediend bij patiënten met myelofibrose (MF), inclusief patiënten met trombocytopenie. Pacritinib zorgde voor een klinisch relevante afname van de miltgrootte en -volume bij een substantieel percentage van de patiënten met MF. Bovendien verbeterde pacritinib de ziekte-gerelateerde symptomen. Deze effecten werden zowel bij patiënten met trombocytopenie (inclusief patiënten met een trombocyten waarde van $< 100,000/\mu\text{L}$) als bij patiënten met normale trombocyten waarden gezien. Deze bevindingen rechtvaardigen een fase 3 studie om de effectiviteit en veiligheid van pacritinib te bevestigen, zowel bij patiënten met normale als bij patiënten met lage trombocyten waarden.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Vergelijken van de effectiviteit van Pacritinib met de best beschikbare therapie, bij patiënten met primaire myelofibrose (PMF), post polycythemia vera myelofibrose (PPV-MF) of post essentiële trombocythemia myelofibrose (PET-MF).

Secundaire doelstelling:

Vergelijken van het percentage patiënten met een $\geq 50\%$ afname van de totale score van Baseline tot Week 24 op de Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF TSS2.0).

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, gerandomiseerde studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De Pacritinib groep: De startdosis is 4 x 100 mg capsules Pacritinib, eenmaal daags, oraal, steeds op het zelfde tijdstip van de dag, met of zonder voedsel. Tijdens het onderzoek kan de dosis Pacritinib maximaal twee keer, met 100 mg per keer, worden verlaagd om veiligheidsredenen. Als de dosis eenmaal is verlaagd, is het niet toegestaan de dosis weer te verhogen. Beste Beschikbare Therapie groep: Patiënten in de beste beschikbare therapie groep ontvangen GEEN Pacritinib, maar de onderzoeksarts kiest de best beschikbare behandeling. De behandeling kan op elk moment tijdens het onderzoek worden gewijzigd op voorwaarde dat er geen experimentele geneesmiddelen worden gebruikt. Na week 24 of op basis van de testresultaten komen patiënten mogelijk ook in aanmerking om tijdens het onderzoek over te stappen naar de Pacritinib groep.

Inschatting van belasting en risico

Pacritinib is onderzocht bij 130 patiënten met myelofibrose, inclusief PMF en Post PV/ET MF. De meest voorkomende bijwerkingen (voorkomend bij minimaal 10% van de patiënten) die wel of geen relatie hebben tot de onderzoeksmedicatie zijn lage aantallen bloedplaatjes (trombocytopenie), lage aantallen rode bloedcellen (anemie), diarree, misselijkheid, braken en vermoeidheid. Veel van deze bijwerkingen zijn ook symptomen van de ziekte zelf.

Mogelijke bijwerkingen van bloedafname en beenmergbiopten zijn pijn, vermoeidheid, blauwe plekken, pijnlijkheid en gevoeligheid op de prikplek en in zeldzame gevallen kan er een infectie optreden.

Mogelijke bijwerkingen van de pleisters die op de huid worden geplakt bij een ECG zijn uitslag of milde huidirritatie.

Bij een CT-scan van de buik worden patiënten blootgesteld aan straling. De dosis straling bedraagt ongeveer 10 mSv (millisievert), wat vergelijkbaar is met een blootstelling aan natuurlijke achtergrondstraling gedurende ongeveer 3 jaar. Deze blootstelling kan de kans op kanker licht verhogen. Als de patiënt geen MRI-scan kan ondergaan, kan de onderzoeksarts in plaats daarvan kiezen voor een CT-scan. In dat geval zal de onderzoeksarts beschikbaar zijn om uit te leggen waarom een CT-scan geschikter is dan een MRI-scan en om antwoord te geven op eventuele vragen over het verschil in risico tussen de twee procedures.

Patiënten wordt gevraagd bij Screening, Baseline, Week 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 en vervolgens elke 12 weken naar het ziekenhuis te komen tot er sprake is van progressie van de ziekte. De normale bezoeken duren ca. 30 minuten. Voor patiënten in de Pacritinib arm en patiënten in de Best Beschikbare Behandelingsarm die cross-over zijn gegaan naar Pacritinib wordt er bij de bezoeken bij start Week 1, 2 en 3 een extra ECG gemaakt 4 uur na de inname van Pacritinib. De bezoeken waarbij er een CT of MRI wordt gemaakt (bij Baseline en

vervolgens iedere 12 weken tot progressie) duren ca. 1 uur.

Contactpersonen

Publiek

CTI BioPharma Corp.

Suite 600, Western Avenue 3103
Seattle WA 98121
US

Wetenschappelijk

CTI BioPharma Corp.

Suite 600, Western Avenue 3103
Seattle WA 98121
US

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) Intermediair 1 of 2 of hoog risico PMF, PPV-MF of PET-MF (Passamonti et al 2010)
- 2) Palpabele miltvergroting * 5 cm onder LCM in midclavilulaire lijn bij lichamelijk onderzoek
- 3) Totale score * 13 op de MPN-SAF-TSS2.0, met uitzondering van de vraag over inactiviteit.
- 4) Leeftijd * 18 jaar

- 5) ECOG performance status 0-3
- 6) Perifere blasten < 10%
- 7) Absolute neutrofielen aantal > 500/*L
- 8) Patiënten die afhankelijk zijn van trombocyten- of rode bloedceltransfusie afhankelijk zijn geschikt
- 9) Adequate lever- en nierfunctie, gedefinieerd als lever transaminases (AST/SGOT en ALT/SGPT) * 3 x ULN (AST/ALT * 5 x ULN als de verhoging van transaminase gerelateerd is aan MF), direct bilirubine * 2.5 mg/dL
- 10) Eerdere miltbestraling moet tenminste 6 maanden geleden zijn
- 11) Eerdere 32P therapie moet tenminste 12 maanden geleden zijn
- 12) Eerdere therapie met een krachtige CYP3A4 remmer moet tenminste 1 week geleden zijn
- 13) Eerdere experimentele behandeling voor PMF, PPV-MF of PET-MF moet tenminste 4 weken geleden zijn
- 14) Eerdere behandeling voor PMF, PPV-MF of PET-MF moet tenminste 2 weken geleden zijn
- 15) Zowel mannen als vrouwen moeten, indien vruchtbaar, instemmen met het gebruik van effectieve anticonceptie.
- 16) Bereidheid om frequente MRIs of CT-scans te ondergaan tijdens de studie
- 17) Mogelijkheid en bereidheid tot het invullen van de ziekte symptomen score (MPN-SAF TSS), met behulp van een daarvoor bestemd apparaat
- 18) Mogelijkheid het toestemmingsformulier te begrijpen en bereidheid om het te ondertekenen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Gastroïntestinale aandoening die van invloed kan zijn op de absorptie van orale medicatie
- 2) Levensverwachting < 6 maanden
- 3) Eerdere behandeling met een JAK2-remmer
- 4) Eerdere ASCT of geschikt en bereid om complete ASCT te ondergaan
- 5) Voorgeschiedenis van splenectomie of geplande splenectomie
- 6) Ongecontroleerde bijkomende ziekte, inclusief maar niet beperkt tot een actieve infectie of psychiatrische ziekte of sociale situatie waardoor de proefpersoon naar het oordeel van de behandelend arts niet aan de vereisten van de studie kan voldoen
- 7) Andere maligniteit in de laatste 3 jaar anders dan curatief behandelde basaalcel of plaveiselcel huidcarcinoom, carcinoma in situ van de cervix, of tot het orgaan beperkte of behandelde niet-metastatische prostaatkanker met negatieve prostaat-specifiek antigeen (PSA), in situ mammacarcinoom na complete chirurgische resectie, of oppervlakkige transitionele blaascelcarcinoom
- 8) Inflammatoire of chronische functionele darmziekte, zoals de ziekte van Crohn, inflammatoire darmziekte, chronische diarree of obstipatie.
- 9) Klinisch symptomatische en ongecontroleerde cardiovasculaire ziekte
- 10) Voorgeschiedenis van myocardinfarct, ernstige/onstabiele angina, of symptomatisch hartfalen in de laatste 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie
- 11) New York Heart Association Klasse II, III of IV hartfalen
- 12) Patiënten met CTCAE graad 2 hartritmestoornissen kunne eventueel geïnccludeerd

worden, met goedkeuring van de medische monitor, als de hartritmestoornissen stabiel en asymptomatisch zijn en geen gevolgen hebben voor de veiligheid van de patiënt. Blijvende hartritmestoornissen graad * 3, gecorrigeerde QTc prolongatie > 450 ms of andere factoren die het risico op QT prolongatie verhogen (b.v. hartfalen, serum kalium < 3.0 mEq/L, familiair belast met lang QT interval syndroom) mogen niet worden geïnccludeerd.

13) Gebruik van erythropoësis stimulerend middel binnen 28 dagen voor de randomisatie

14) Gebruik van trombopoësis stimulerend middel binnen 14 dagen voor de randomisatie

15) Bekend seropositief voor HIV

16) Bekend met actieve hepatitis A, B, of C

17) Vrouwen die zwanger of lactierend zijn

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-06-2013
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing
Generieke naam:	Pacritinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016
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	EUCTR2012-004239-21-NL
CCMO	NL42821.029.12