

Een gerandomiseerde, open-label, fase I / II open platform studie, welke de veiligheid en werkzaamheid van nieuwe ruxolitinib combinaties bij myelofibrosepatiënten evalueert

Gepubliceerd: 22-08-2019 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Om de veiligheid, verdraagbaarheid en aanbevolen fase 2 dosis (RP2D) van elk "combinatiemiddel" die met ruxolitinib wordt gebruikt (studie deel 1) te karakteriseren. De voorlopige werkzaamheid van elke nieuwe ruxolitinib-combinatie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52828

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CINC424H12201 (ADORE)

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

myelofibroze; bindweefselvorming in het beenmerg

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 5 nieuwe middelen, myelofibrosis, ruxolitinib (INC424)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De effectiviteitsevaluaties voor de primaire doelstellingen zijn:

Laboratorium hemoglobine beoordelingen genomen aan het einde van cyclus 6
vergeleken met de basislijn

MRI- of CT-beeldvorming van de milt zal worden uitgevoerd bij de screening, bij
de einde van cyclus 6, het einde van cyclus 12 en aan het einde van de
behandeling (EOT)

totale symptoomscore (TSS) beoordeeld door MFSAF v4.0 bij de basislijn en bij
het einde van cyclus 6

Secundaire uitkomstmaten

De effectiviteitsevaluaties voor de secundaire doelstellingen zijn:

De hemoglobineanalyses van het laboratorium, die aan het einde van cyclus 6
worden uitgevoerd, en Cyclus 12 ten opzichte van de basislijn

Handmatige palpatie en MRI/CT-beeldvorming van de milt

MFSAF v4.0 en EORTC QLQ-C30 patiënt gemeld resultaten (PRO's)

PK profiel inzichtelijk maken van ruxolitinib wanneer gegeven in combinatie met
siremadlin, crizanlizumab, sabatolimab, LTT462 en NIS793.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MF wordt gedefinieerd door progressieve beenmergfibrose. Bloedarmoede is een van de belangrijkste kenmerken van MF. Bijna 40% van de MF-patiënten heeft hemoglobine (Hb) niveaus $< 10 \text{ g / dL}$ bij de diagnose, en bijna een kwart zijn al rode bloedcellen (RBC) transfusie-afhankelijk. Alle patiënten met MF zullen uiteindelijk bloedarmoede ontwikkelen, die geassocieerd is met inferieure QoL metingen. Bovendien is bloedarmoede de ziekte die het meest consistent geassocieerd wordt met een slechte prognose bij MF.

Ruxolitinib geeft verbeteringen in milt grootte en constitutionele symptomen. Maar niet alle patiënten reageren op ruxolitinib, sommige reageren naar verloop van tijd niet meer op de ruxolitinib, of moeten deze staken door toxiciteiten. Ruxolitinib verbetert de cytopenieën niet, maar kan de bloedarmoede verergeren als gevolg van de tijdelijke onderdrukking van de erytropoëse, die in de loop van de tijd ten minste gedeeltelijk wordt opgelost door continue therapie. De huidige behandelingsmogelijkheden voor deze patiënten zijn beperkt in hun werkzaamheid, duurzaamheid en verdraagbaarheid. De bloedarmoede en thrombocytopenia zijn uitdagingen in het beheersing van MF gebleken en vertegenwoordigen een hoge "unmet" medische behoefte. De combinatietherapie van ruxolitinib met nieuwe middelen kan transformerende klinische voordelen hebben, zoals een verbetering van PFS tezamen met een verbetering van cytopenie en in het bijzonder bloedarmoede, evenals verbetering van QoL. Het doel van deze studie is de veiligheid, farmacokinetiek en voorlopige werkzaamheid van de combinatiebehandeling van ruxolitinib met 5 nieuwe middelen: siremadlin, crizanlizumab, sabatolimab, LTT462 en NIS793 in MF-patiënten te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Om de veiligheid, verdraagbaarheid en aanbevolen fase 2 dosis (RP2D) van elk "combinatiemiddel" die met ruxolitinib wordt gebruikt (studie deel 1) te karakteriseren.

De voorlopige werkzaamheid van elke nieuwe ruxolitinib-combinatie behandelingsarm (studie deel 2 & 3) evalueren.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multi-center, driedelige, fase Ib/II open platform studie om de veiligheid en werkzaamheid van ruxolitinib in combinatie met nieuwe middelen in myelofibrose patiënten te beoordelen. De studie bestaat uit drie delen:

-Deel 1: Dosis escalatie en veiligheid van de dosis (aanbevolen Fase II dosisbevestiging).

- Deel 2: Selectie
- Deel 3: Uitbreiding

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel 1 van het onderzoek worden de proefpersonen tijdens de screening ingedeeld bij één van de volgende 5 behandelarmen: -Arm 1: Ruxolitinib 5-25 mg PO BID en siremadlin in verschillende dosisniveaus (10 mg, 20 mg (startdosis), 30 mg of 40 mg) PO op de eerste tot en met de vijfde dag van een cyclus van 28 dagen. -Arm 2: Ruxolitinib 5-25 mg PO BID en crizanlizumab 5 mg/kg IV Q4W -Arm 3: Ruxolitinib 5-25 mg PO BID en MBG453 800 mg IV Q4. -Arm 4: Ruxolitinib 5-25 mg PO BID en LTT462 100-300mg PO QD in kuren van 28 dagen -Arm 5: Ruxolitinib 5-25 mg PO BID en NIS793 2100 mg IV Q3W In deel 2 van het onderzoek worden de proefpersonen tijdens de screening gerandomiseerd naar een van de volgende 6 behandelarmen in een verhouding van 1:1:1:1:1:1 met ongeveer 25 proefpersonen per arm: - Arm 1: ruxolitinib 5-25 mg PO BID en siremadlin bij de RP2D van deel 1 PO op dag 1 tot 5 van een 28-daagse cyclus. -Arm 2: ruxolitinib 5-25 mg PO BID en crizanlizumab 5 mg/kg IV Q4W - Arm 3: ruxolitinib 5-25 mg PO BID en MBG453 800 mg IV Q4W. -Arm 4: Ruxolitinib 5-25 mg PO BID en LTT462 (RP2D) PO QD in kuren van 28 dagen -Arm 5: Ruxolitinib 5-25 mg PO BID en NIS793 2100 mg IV Q3W -Arm 6: ruxolitinib 5-25 mg PO BID monotherapie controle In deel 3 van het onderzoek worden de proefpersonen tijdens de screening gerandomiseerd naar een van de volgende 3 behandelarmen in een verhouding van 2:1:1 met respectievelijk ongeveer 20, 10 en 10 proefpersonen per arm: -Arm 1: Ruxolitinib 5-25 mg PO BID en nieuwe middel uit deel 2 (TBD). -Arm 2: Ruxolitinib 5-25 mg PO BID en nieuwe middel uit deel 2 (TBD) voor 3 behandelingscycli, gevolgd door ruxolitinib stopzetting van de behandeling (d.w.z. nieuwe agent monotherapie controle). -Arm 3: Ruxolitinib 5-25 mg PO BID monotherapie controle

Inschatting van belasting en risico

de PK sampling is intensief (fase 1b) voor de patient. Net als de infusen op dag 1 van elke kuur (in vergelijking met de huidige therapie van alleen een orale medicatie). Deel van de patienten zal geen infuus (MBG453 of crizanlizumab, NIS793) loten, maar de andere orale medicatie (siremadlin of LTT462).

De risico's zijn de bijwerkingen die horen bij de verschillende middelen en de ongemakken die gepaard gaan met de extra bloedafnames.

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)

- Proefpersonen gediagnosticeerd met primaire myelofibrose (PMF) volgens de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) van 2016, of gediagnosticeerd met post essentiële trombocythemie (ET) (PET-MF) of postpolycythemie vera (PV) myelofibrose (PPV-MF) volgens de criteria van de Internationale Werkgroep voor onderzoek en behandeling van myelofibrose (IWG-MRT) van 2007.
- Voelbare milt van ten minste 5 cm of een vergroot miltvolume van ten minste 450 cm³ per MRI- of CT-scan bij start studie (een MRI/CT-scan tot 8 weken voor de eerste dosis van de studiebehandeling kan worden aanvaard).
- Ten minste 12 weken behandeld zijn met ruxolitinib vóór de eerste dosis van de studiebehandeling.
- Stabiel (geen dosisaanpassingen) op de voorgeschreven ruxolitinib-dosis (tussen 5 en 25 mg tweemaal daags (BID)) gedurende * 4 weken vóór de eerste dosis van de studiebehandeling.
- Hemoglobine < 11 g/dL
- Deel 1: Trombocytentellingen * 75 000/UL

- Deel 2 en deel 3: Trombocytentellingen * 50 000/UL

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet in staat om de onderzoeksinstructies en -eisen te begrijpen en na te leven.
- Binnen 30 dagen (of, indien dit meer is, binnen 5 halfwaardetijden) voorafgaande aan de eerste studie dosering, een ander onderzoeksmiddel hebben ontvangen voor de behandeling van MF (met uitzondering van ruxolitinib).
- Perifere bloed blasten > 10%.
- behandelend geweest met een monoklonaal antilichaam (Ab) of een op immunoglobuline gebaseerd middel binnen 1 jaar voor screening, of heeft ernstige overgevoeligheidsreacties/immunogeniteit (IG) tegen een eerder biologisch middel
- Bestraling van de milt binnen 6 maanden voor de eerste dosis van de studiemedicatie
- Bloedplaatjestransfusie gehad binnen 28 dagen voor de eerste dosis van de studiemedicatie. PRBC transfusie is wel toegestaan
- Proefpersonen met een bekende TP53-mutatie of -missen van TP53

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-01-2021
Aantal proefpersonen:	7

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	crizanlizumab
Generieke naam:	crizanlizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jakavi
Generieke naam:	ruxolitinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LTT462
Generieke naam:	LTT462
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	sabatolimab
Generieke naam:	sabatolimab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	siremadlin
Generieke naam:	siremadlin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2019-000373-23-NL
CCMO	NL70284.056.19