

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3 onderzoek met parallelle groepen met een open-label verlenging voor het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van oraal rilzabrutinib (PRN1008) bij volwassenen en adolescenten met aanhoudende of chronische immuuntrombocytopenie (ITP)

Gepubliceerd: 02-03-2023 Laatste bijgewerkt: 07-04-2024

Primaire werkzaamheidsdoelstelling (geblindeerde behandelperiode) • Aantonen van de werkzaamheid van rilzabrutinib versus placebo bij deelnemers met refractaire/recidiverende ITP, op basis van de duurzaamheid van de bloedplaatjesrespons gedurende de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53830

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LUNA 3

Aandoening

- Plaatjesaandoeningen
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

bloedplaatjes stoornis, ITP

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Principia Biopharma, Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor funding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immuuntrombocytopenie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire werkzaamheidsdoelstelling (geblindeerde behandelperiode)

- Aantonen van de werkzaamheid van rilzabrutinib versus placebo bij deelnemers met refractaire/recidiverende ITP, op basis van de duurzaamheid van de bloedplaatjesrespons gedurende de laatste 12 weken van de 24 weken durende geblindeerde behandelperiode zonder gebruik van reddingsbehandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire werkzaamheidsdoelstellingen (geblindeerde behandelperiode)

- Beoordelen van het effect van rilzabrutinib versus placebo op het aantal weken met bloedplaatjestelling $\geq 50.000/\mu\text{l}$ OF tussen $\geq 30.000/\mu\text{l}$ en $< 50.000/\mu\text{l}$ en ten minste verdubbeld ten opzichte van baseline, gedurende de 24 weken durende geblindeerde behandelperiode zonder gebruik van reddingsbehandeling

- Beoordelen van het effect van rilzabrutinib versus placebo op het aantal weken met bloedplaatjestelling $\geq 30,000/\mu\text{l}$ en ten minste verdubbeld ten opzichte van baseline gedurende de 24 weken durende geblindeerde behandelperiode zonder gebruik van reddingsbehandeling
 - Beoordelen van het effect van rilzabrutinib versus placebo op de tijd tot de eerste bloedplaatjestelling van $\geq 50.000/\mu\text{l}$ OF tussen $\geq 30.000/\mu\text{l}$ en $< 50.000/\mu\text{l}$ en ten minste verdubbeld ten opzichte van baseline
 - Beoordelen van het effect van rilzabrutinib versus placebo op het percentage deelnemers dat reddingsbehandeling nodig heeft
 - Beoordelen van het effect van rilzabrutinib versus placebo op de verandering ten opzichte van baseline voor wat betreft punt 10 van de ITP PAQ-vragenlijst (d.w.z. fysieke vermoeidheid) bij volwassen deelnemers (≥ 18 jaar) in week 13
- Zie bijlage 10.7 voor specifieke vereisten voor de EU (EER-landen) en het VK.

Overige secundaire doelstellingen

Werkzaamheidsdoelstellingen

- Beoordelen van de stabiliteit van de bloedplaatjesrespons van rilzabrutinib

Veiligheidsdoelstellingen

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van rilzabrutinib bij pediatrie deelnemers (< 18 jaar) en bij volwassen deelnemers (≥ 18 jaar) met refractaire/recidiverende ITP

Farmacokinetische (PK) doelstellingen

- Karakteriseren van de PK van rilzabrutinib bij pediatrie deelnemers (< 18

jaar) en bij volwassen deelnemers (≥ 18 jaar) met refractaire/recidiverende ITP

Doelstellingen met betrekking tot kwaliteit van leven (QOL, Quality of Life)

- Beoordelen van het effect van rilzabrutinib op de algehele en

ziektespecifieke kwaliteit van leven van volwassen deelnemers (≥ 18 jaar) met

refractaire/recidiverende ITP

- Beoordelen van het effect van rilzabrutinib op de ziektespecifieke kwaliteit

van leven van pediatrische deelnemers met refractaire/recidiverende ITP

Zie bijlage 10.7 voor specifieke leeftijdsgrenzen voor de EU (EER-landen).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immuuntrombocytopenie (ITP) wordt gekenmerkt door auto antilichaam-gemedieerde afbraak van bloedplaatjes en een verlaagde bloedplaatjesaanmaak, wat resulteert in trombocytopenie en een verhoogde kans op bloedingen in combinatie met morbiditeit en mortaliteit.

Doorgaans wordt farmacotherapie (corticosteroïden [CS], intraveneuze immunoglobuline [IVIg] of Anti D) gebruikt voor symptomatische patiënten met een lage bloedplaatjestelling om de afbraak van bloedplaatjes te verminderen. Hoewel de meeste patiënten aanvankelijk een respons vertonen op CS, is het percentage aanhoudende remissie laag. Tweedelijsbehandelingen omvatten rituximab en splenectomie en gaan gepaard met een risico op sepsis en immuunsuppressie. Trombopoëetine (TPO)-mimetica (Bussel 2007) zijn goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met chronische ITP met onvoldoende respons op CS, IVIg, of splenectomie. Tweedelijsbehandeling met TPO RA's heeft een klinische- responspercentage van 80%, maar ongeveer een derde van de patiënten stopt met TPO RA's vanwege gebrek aan respons (Ghanima 2019). Nieuwe, veilige en effectieve orale behandelingen voor het behouden van de bloedplaatjestellingen in deze setting zouden een significant therapeutisch voordeel zijn. Er bestaat dus nog steeds een grote medische behoefte aan nieuwe, veilige en effectieve orale therapieën voor ITP.

Een BTK remmer zoals rilzabrutinib heeft de potentie om zich te richten op meerdere routes en celtypes die betrokken zijn bij ontsteking en auto immuniteit.

Er is voorlopig bewijs ter ondersteuning van de rol van BTK remming bij

patiënten met auto-immuuncytopenieën (Rogers 2016, Montillo 2017), waarbij sequentiële episodes van ernstige auto immuun hemolytische anemie en ITP stopten na de start van de behandeling met ibrutinib, een BTK/epidermale-groefactorreceptor/interleukine-2-induceerbare T-celkinaseremmer, bij patiënten met chronische lymfatische leukemie (CLL). Uit de voorlopige beoordeling van gegevens van patiënten met ITP (onderzoek PRN1008 010 deel A) bleek een potentieel gunstige bloedplaatjesrespons in de patiëntenpopulatie en bij patiënten die de 400 mg dosis rilzabrutinib BID kregen. Deelnemers bij wie meerdere behandelingen voor ITP niet succesvol waren, konden een snelle en duurzame bloedplaatjesrespons bereiken.

Doel van het onderzoek

Primaire werkzaamheidsdoelstelling (geblindeerde behandelperiode)

- Aantonen van de werkzaamheid van rilzabrutinib versus placebo bij deelnemers met refractaire/recidiverende ITP, op basis van de duurzaamheid van de bloedplaatjesrespons gedurende de laatste 12 weken van de 24 weken durende geblindeerde behandelperiode zonder gebruik van reddingsbehandeling.

Belangrijkste secundaire werkzaamheidsdoelstellingen (geblindeerde behandelperiode)

- Beoordelen van het effect van rilzabrutinib versus placebo op het aantal weken met bloedplaatjestelling $\geq 50.000/\mu\text{l}$ OF tussen $\geq 30.000/\mu\text{l}$ en $< 50.000/\mu\text{l}$ en ten minste verdubbeld ten opzichte van baseline, gedurende de 24 weken durende geblindeerde behandelperiode zonder gebruik van reddingsbehandeling
- Beoordelen van het effect van rilzabrutinib versus placebo op het aantal weken met bloedplaatjestelling $\geq 30.000/\mu\text{l}$ en ten minste verdubbeld ten opzichte van baseline gedurende de 24 weken durende geblindeerde behandelperiode zonder gebruik van reddingsbehandeling
- Beoordelen van het effect van rilzabrutinib versus placebo op de tijd tot de eerste bloedplaatjestelling van $\geq 50.000/\mu\text{l}$ OF tussen $\geq 30.000/\mu\text{l}$ en $< 50.000/\mu\text{l}$ en ten minste verdubbeld ten opzichte van baseline
- Beoordelen van het effect van rilzabrutinib versus placebo op het percentage deelnemers dat reddingsbehandeling nodig heeft
- Beoordelen van het effect van rilzabrutinib versus placebo op de verandering ten opzichte van baseline voor wat betreft punt 10 van de ITP PAQ-vragenlijst (d.w.z. fysieke vermoeidheid) bij volwassen deelnemers (≥ 18 jaar) in week 13

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijd, gerandomiseerd, dubbelblind, multicenter klinisch onderzoek met parallelle groepen bij patiënten met primaire ITP bij wie de respons op intraveneuze immunoglobuline (IVIg) of corticosteroiden (CS) niet duurzaam was.

Nadat deelnemers geïnformeerde toestemming hebben gegeven, beginnen ze met een

28 dagen durende screeningsperiode. Na afronding van de screeningsperiode worden deelnemers die voldoen aan alle inclusiecriteria en geen van de exclusiecriteria van dit protocol in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar een van de twee onderzoekarmen: rilzabrutinib of placebo.

De randomisatie vindt afzonderlijk plaats voor de twee leeftijdsgroepen. Voor de groep volwassenen wordt er gestratificeerde gepermuteerde blokrandomisatie uitgevoerd; voor de pediatrie groep wordt er een dynamisch randomisatie-algoritme (minimisatie) toegepast. De factoren die worden gebruikt voor stratificatie (voor volwassenen) of evenwichtige verdeling (voor pediatrie deelnemers) zijn splenectomiestatus (ja/nee) en ernst van de trombocytopenie (inclusiecriterium 3 bloedplaatjestelling $<15.000/\mu\text{l}$ of $\geq 15.000/\mu\text{l}$).

Na randomisatie beginnen de deelnemers met een geblindeerde behandelperiode van maximaal 24 weken, gevolgd door een open-label periode van 28 weken waarin alle deelnemers rilzabrutinib krijgen, en daarna een 4 weken durende veiligheidsfollow-upperiode of langtermijnverlenging.

Na 12 weken behandeling wordt gecontroleerd of de deelnemers een bloedplaatjesrespons hebben bereikt, gedefinieerd als:

a) bloedplaatjestelling van $\geq 50.000/\mu\text{l}$ OF een bloedplaatjestelling tussen $\geq 30.000/\mu\text{l}$ en $<50.000/\mu\text{l}$ en ten minste verdubbeld ten opzichte van baseline op enig moment tijdens de eerste 12 weken en

b) geen gebruik van reddingsmedicatie in de 4 weken vóór de hogere bloedplaatjestelling die voldoet aan de bloedplaatjesresponscriteria.

Figuur 1 geeft het beslissingsproces weer voor het beoordelen van de respons.

Baseline wordt gedefinieerd als het gemiddelde van alle bloedplaatjestellingen van de deelnemer vóór behandeling (screening en onderzoeksdag 1).

- Deelnemers met een respons gaan door naar de geblindeerde behandelperiode, die in totaal 24 weken duurt, voordat ze beginnen met de open label periode.
- Deelnemers zonder respons (waaronder deelnemers die reddingsmedicatie krijgen na 8 weken behandeling) kunnen aan het einde van week 12 met het onderzoek stoppen of beginnen met de 28 weken durende open label periode, waarin ze een behandeling krijgen met tweemaal daags (BID) 400 mg rilzabrutinib. De oorspronkelijke toewijzing van het onderzoeksmiddel blijft geblindeerd.

Gelijktijdig gebruik van ITP-medicatie (een oraal CS en/of een trombopoëtinereceptoragonist [TPO RA]) is in beide behandelarmen toegestaan en deze medicatie moet gebruikt worden in stabiele doses vanaf 14 dagen vóór onderzoeksdag 1 tot de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Een verlaging van de doses van de gelijktijdige ITP-medicatie is alleen toegestaan in geval van gerelateerde veiligheidsproblemen.

Het gebruik van reddingsmedicatie (IVIg, hoge dosis CS, infuus met bloedplaatjes of infuus met anti D-immunoglobuline) om de bloedplaatjestellingen te verhogen of om bloeding te voorkomen wanneer de bloedplaatjestelling lager is dan $20.000/\mu\text{l}$, of vanwege bloeding of natte purpura, is toegestaan.

Na afronding van de open label periode mogen deelnemers met een bloedplaatjesrespons die wordt gedefinieerd als een bloedplaatjestelling $\geq 50.000/\mu\text{l}$ of $\geq 30.000/\mu\text{l}$ en die ten minste verdubbeld is ten opzichte van

baseline bij $\geq 50\%$ van de bezoeken zonder gebruik van een reddingsbehandeling tijdens behandeling in de laatste 8 weken van de open label periode, deelnemen aan de LTE.

Deelnemers mogen meedoen aan de LTE totdat:

- a) de deelnemer geen respons meer vertoont (bloedplaatjestelling $< 30.000/\mu\text{l}$ of minder dan $20.000/\mu\text{l}$ boven de baselinewaarde bij twee opeenvolgende bezoeken);
- b) het middel door de opdrachtgever niet langer wordt ontwikkeld voor ITP;
- c) het programma wordt gestopt vanwege veiligheidsredenen; of
- d) het middel in de handel komt in het land van de deelnemer.

Veiligheidsmaatregelen in verband met de COVID 19-pandemie

In verband met de COVID 19-pandemie zijn er veiligheidsmaatregelen genomen om ervoor te zorgen dat de deelnemers het onderzoeksmiddel kunnen blijven krijgen en dat hun veiligheid gecontroleerd kan blijven worden. Deze maatregelen worden beschreven in de *Guidelines to Sites for Delayed Participant Visits or Missed Visits due to travel restrictions and any foreseeable impacts of COVID 19.* (Richtlijnen voor onderzoekscentra voor uitstel of overslaan van bezoeken van deelnemers vanwege reisbeperkingen en voorzienbare gevolgen van COVID 19) Wanneer de COVID 19-pandemie over is, worden de maatregelen ingetrokken tot de vorige staat overeenkomstig overheidsvoorschriften en op basis van een risico/batenanalyse

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers krijgen in het dubbelblinde gedeelte van het onderzoek één 400 mg tablet rilzabrutinib of placebo BID. Deelnemers krijgen in het open label gedeelte van het onderzoek en de LTE één 400 mg tablet rilzabrutinib BID. De tabletten moeten worden ingenomen met 250 ml water en mogen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Algehele risico/batenbeoordeling

Op basis van de beoordeling van de cumulatieve gegevens zijn er geen belangrijke risico's vastgesteld voor rilzabrutinib. Er zijn ongewenste voorvallen gemeld tijdens de toediening van andere geneesmiddelen uit dezelfde therapeutische klasse (BTK remmers) als rilzabrutinib, maar hoofdzakelijk voor oncologische indicaties waaronder B cel-maligniteiten (Lipsky 2020). Alles in aanmerking genomen wordt aangenomen dat er een kleine kans is op het optreden van de hierboven genoemde ongewenste voorvallen voor de 'klasse van BTK remmers' tijdens de toediening van rilzabrutinib.

ITP is in verband gebracht met een verhoogd risico op mortaliteit door bloeding, trombose, en een lagere kwaliteit van leven (QoL) (Trotter and Hill 2018). De ziektelast is significanter bij patiënten met ernstige en chronische trombocytopenie en bij patiënten die geen respons vertonen op de huidige therapie. Patiënten met een dergelijke ernstige trombocytopenie hebben een hoog risico op hemorragie, wat toeneemt met de leeftijd. Intracraniale hemorragie is de voornaamste oorzaak van overlijden en is gemeld bij 1,5% van de volwassenen

patiënten (Neunert et al 2015). Naast het hoge risico op bloeding ervaren patiënten met chronische ITP significante vermoeidheid, cognitieve stoornissen, angst voor bloedingen en een negatieve impact op hun sociale leven en werk (Frith et al 2012; Trotter and Hill 2018). Behandeling met rilzabrutinib kan leiden tot een duurzame bloedplaatjesrespons bij patiënten die niet hebben gereageerd op eerdere therapieën.

De veiligheid van rilzabrutinib tot op heden en het resulterende risico/batenverhoudingsprofiel ondersteunt voortzetting van het onderzoek bij patiënten met ITP. De ongewenste voorvallen die zijn waargenomen bij andere BTK remmers (bloeding, cytopenie, atriumfibrilleren) worden zorgvuldig gemonitord.

Contactpersonen

Publiek

Principia Biopharma, Inc.

Corporate Drive 55
Bridgewater NJ 08807
US

Wetenschappelijk

Principia Biopharma, Inc.

Corporate Drive 55
Bridgewater NJ 08807
US

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten kunnen in het onderzoek worden geïncludeerd als ze aan ALLE volgende criteria voldoen:

1. Patiënten zijn man of vrouw met primaire ITP met een duur van >6 maanden voor pediatrische deelnemers van 12 tot <18 jaar (pediatrische deelnemers van 10 tot <12 jaar zullen alleen deelnemen in de EU [EER-landen]; zie bijlage 10.2, bijlage 10.3 en bijlage 10.7 voor landspecifieke eisen) en een duur van >3 maanden voor volwassenen van ≥ 18 jaar.

2. Patiënten met een respons (bereiken van een bloedplaatjestelling $\geq 50.000/\mu\text{l}$) op IVIg/anti-D of CS die niet duurzaam was en met gedocumenteerde intolerantie voor, onvoldoende respons op of een contra-indicatie voor standaardbehandelingen voor ITP

3. Een gemiddelde van 2 bloedplaatjestellingen met een tussenperiode van ten minste 5 dagen van $<30.000/\mu\text{l}$ tijdens de screeningsperiode, en geen enkele bloedplaatjestelling $>35.000/\mu\text{l}$ binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel

- Voor pediatrische deelnemers moet daarnaast worden vastgesteld of ze voor ITP moeten worden behandeld via een klinische beoordeling door de onderzoeker (zie bijlage 10.7 voor specifieke vereisten voor de EU [EER-landen]).

4. Adequate hematologische, lever- en nierfunctie (absolute neutrofielentelling $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$, ASAT/ALAT $\leq 1,5 \times$ bovengrens van normaal [ULN, upper limit of normal], albumine $\geq 3 \text{ g/dl}$, total bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN [tenzij de deelnemer gedocumenteerd syndroom van Gilbert heeft], glomerulaire filtratiesnelheid >50 [Cockcroft- en Gault-methode])

5. Hemoglobine $>9 \text{ g/dl}$ binnen 1 week vóór onderzoeksdag 1

6. Het gebruik van anticonceptiemethoden door mannen en vrouwen moet altijd in overeenstemming zijn met lokale regelgeving inzake anticonceptiemethoden voor deelnemers aan een klinisch onderzoek

A) Mannelijke deelnemers

Mannelijke deelnemers komen in aanmerking voor deelname als ze akkoord gaan met het volgende gedurende de behandelperiode en gedurende ten minste 13 weken na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel:

- Afzien van het doneren en cryoconserveren van sperma

Plus:

- Zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap als dit binnen de gebruikelijke levensstijl van hun voorkeur past (langdurige en aanhoudende onthouding) en instemmen om hiermee door te gaan

OF

- Instemmen met het gebruik van anticonceptie/barrièremethode zoals hieronder beschreven

- Een mannencondoom; de deelnemer moet ook worden ingelicht over het feit dat

het wenselijk is dat een vrouwelijke partnereen zeer effectieve anticonceptiemethode gebruikt (zoals beschreven in bijlage 13 Richtlijnen van het protocol inzake anticonceptie en barrièremethode) aangezien een condoom kan scheuren of lekken tijdens geslachtsgemeenschap met een vrouw die kinderen kan krijgen en die momenteel niet zwanger is

B) Vrouwelijke deelnemers

Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is of borstvoeding geeft en als aan een van de volgende voorwaarden wordt voldaan:

- Ze is een vrouw die geen kinderen kan krijgen zoals gedefinieerd in bijlage 13 van het protocol.

OF

- Ze is een vrouw die kinderen kan krijgen en ze stemt in met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode (met een faalpercentage van $<1\%$ per jaar), met een lage gebruikersafhankelijkheid, zoals beschreven in bijlage 13 van het protocol, tijdens de onderzoeksbehandelperiode (zodat deze effectief is voordat met de behandeling wordt begonnen) en gedurende ten minste 4 weken na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel EN ze stemt ermee in om tijdens deze periode geen eicellen (ova, oöcyten) te doneren of te laten cryoconserveren voor voortplantingsdoeleinden.

- Een vrouw die kinderen kan krijgen moet een negatieve hooggevoelige zwangerschapstest (serum) hebben zoals vereist op grond van de plaatselijke regelgeving) binnen 3 dagen vóór de eerste toediening van het onderzoeksmiddel - Als een urinetest niet duidelijk als negatief kan worden beschouwd (bijvoorbeeld een ambigu resultaat), dan moet er een zwangerschapstest op serum worden gedaan. In dergelijke gevallen moet de deelnemer worden uitgesloten van deelname als het resultaat van de zwangerschapstest op serum positief is.

7. Patiënten moeten in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming of geïnformeerde instemming in combinatie met geïnformeerde toestemming van hun voogd te geven en moeten instemmen met het schema van beoordelingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten worden uitgesloten van het onderzoek als er aan een of meer van de volgende criteria wordt voldaan:

1. Patiënten met secundaire ITP
2. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
3. Elektrocardiogrambevindingen (ecg-bevindingen) voor deelnemers:
 - o van ≥ 10 en < 16 jaar: QTcF > 449 ms (mannen) of > 457 ms (vrouwen)
 - o van ≥ 16 en < 18 jaar: QTcF > 450 ms (mannen) of > 460 ms (vrouwen)
 - o voor patiënten ≥ 18 jaar: QTcF > 450 ms (mannen) of > 470 ms (vrouwen), slecht gecontroleerd atriumfibrilleren (d.w.z. symptomatische deelnemers of een ventriculaire hartslag van meer dan 100 slagen/min op het ecg), of andere klinisch significante afwijkingen

4. Voorgeschiedenis (binnen 5 jaar vóór onderzoeksdag 1) of huidige, actieve maligniteit waarvoor (waarschijnlijk) een chemotherapeutische behandeling of operatie nodig is tijdens het onderzoek, met uitzondering van niet-melanome huidkanker
5. Transfusie met bloed, bloedproducten, plasmaferese of gebruik van andere reddingsmedicatie om de bloedplaatjestelling te verhogen binnen 14 dagen vóór onderzoeksdag 1
6. Verandering in dosis CS en/of TPO RA binnen 14 dagen vóór onderzoeksdag 1 (een afwijking van meer dan 10% ten opzichte van de huidige doses)
7. Andere immunosuppressiva dan CS binnen 5 maal de eliminatiehalfwaardetijd van het middel of 14 dagen vóór onderzoeksdag 1, afhankelijk van wat het langst is
8. Behandeling met rituximab of splenectomie binnen 3 maanden vóór onderzoeksdag 1
 - Patiënten die worden behandeld met rituximab moeten normale B celtellingen hebben vóór inclusie
9. Doorlopende behoefte aan het gebruik van protonpompremmers zoals omeprazol en esomeprazol (het is toegestaan om de behandeling van de deelnemer vóór onderzoeksdag 1 te wijzigen naar histamine 2 receptorblokkers)
10. Gebruik van bekende sterke tot matig sterke inductoren of remmers van CYP3A binnen 14 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat het langst is) vóór onderzoeksdag 1 en tot het einde van de actieve behandelperiode
11. Gepland of gelijktijdig gebruik van anticoagulantia en bloedplaatjesaggregatieremmers zoals aspirine (met uitzondering van aspirine in een lage dosis tot 100 mg per dag), niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen, en/of thiënoprydines binnen 14 dagen vóór onderzoeksdag 1 en tot het einde van de actieve behandelperiode
12. Gebruik van een experimenteel geneesmiddel binnen 30 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel, of ten minste 5 maal de eliminatiehalfwaardetijd van het middel (afhankelijk van wat het langst is); de deelnemer mag geen experimenteel medisch hulpmiddel gebruiken ten tijde van de behandeling
 - o patiënten die eerder werden behandeld met Bruton's tyrosinekinase (BTK)-remmers (met uitzondering van rilzabrutinib) binnen 30 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel, komen niet in aanmerking
 - o patiënten die op enig moment al eerder zijn behandeld met rilzabrutinib komen niet in aanmerking
13. Huidig drugs- of alcoholmisbruik
14. Refractaire misselijkheid en braken, malabsorptie, externe galwegshunt, significante darmresectie of een andere omstandigheid waarbij voldoende absorptie van het onderzoeksmiddel niet mogelijk is
15. Voorgeschiedenis van solide orgaantransplantatie
16. Positief bij screening voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B-virus (HBV) (oppervlakte- en kernantilichamen die geen verband houden met vaccinatie), of hepatitis C-virus (anti-HCV-antilichaam bevestigd met Hep C RNA)
 - o patiënten die hepatitis B-oppervlakte antigeen-positief (HBsAg positief) zijn, komen niet in aanmerking.
 - o patiënten die HBsAg negatief en hepatitis B-kernantigeen antilichaam-positief

(HBcAb positief) zijn, worden getest op HBV oppervlakte antilichaam (HBsAb) en HBV DNA. Als HBV DNA negatief is en HBsAb titer ≥ 100 IE/l, kunnen patiënten worden geïnccludeerd. HBV DNA moet tijdens de behandeling elke maand worden gecontroleerd en gedurende 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Positieve HBV DNA-resultaten worden op gepaste wijze behandeld volgens de lokale zorgstandaard.

o patiënten die HBcAb positief en HBsAg negatief zijn met HBsAb titer < 100 IE/l of negatief komen niet in aanmerking.

17. Positieve QuantiFERON®-TB Gold, of QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT Plus) bij screening, tenzij wordt voldaan aan alle volgende drie voorwaarden (zie bijlage 10 landspecifieke vereisten):

a) een röntgenonderzoek van de borstkas laat geen tekenen zien die wijzen op actieve tuberculose (TB);

b) er zijn geen klinische tekenen en symptomen van pulmonale en/of extrapulmonale TB;

c) gedocumenteerde toepassing van een van de volgende profylactische behandelingen:

i. dagelijks orale isoniazide gedurende 6 maanden of

ii. dagelijks orale rifampicine gedurende 4 maanden of

iii. isoniazide en rifapentine wekelijks gedurende 3 maanden (3HP)

Na overleg met en goedkeuring door de opdrachtgever kan per geval worden bekeken of een negatieve lokale TB-test die als gelijkwaardig aan 1 van de bovengenoemde tests wordt beschouwd, kan worden gebruikt voor het bepalen van de geschiktheid. Als bijvoorbeeld een QuantiFERON®-TB Gold, of QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT Plus) om een of andere reden onduidelijk is en een lokale bloedtest of T-Spot® TB test negatief is, kan de patiënt op grond van het lokale resultaat worden geïnccludeerd na goedkeuring van de opdrachtgever.

18. Voorgeschiedenis van terugkerende (2 of meer) ernstige infecties die intraveneus moeten worden behandeld met antibiotica, antivirale of antischimmelmiddelen binnen de laatste 3 maanden vóór onderzoeksdag 1 of een actieve ernstige of matig ernstige infectie die nog aanwezig is op de dag van randomisatie

19. Myelodysplastisch syndroom

20. Vaccinatie met een levend vaccin binnen 28 dagen vóór onderzoeksdag 1 of plan om een dergelijke vaccinatie te krijgen tijdens het onderzoek

21. Geplande operatie binnen de behandelperiode

22. Een andere klinisch significante ziekte, aandoening of medische voorgeschiedenis die, volgens de onderzoeker of medisch monitor van de opdrachtgever, gevolgen zou hebben voor de veiligheid van de deelnemer, onderzoeksbeoordelingen en/of onderzoeksprocedures

23. Positieve moleculaire SARS CoV 2-test (als een COVID 19-test vereist is op grond van de lokale richtlijnen die voor elk onderzoekscentrum worden vastgesteld)

24. COVID 19-vaccinatie binnen 14 dagen vóór onderzoeksdag 1 of gepland tijdens de laatste 12 weken van de geblindeerde behandelperiode

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-08-2023
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rilzabrutinib
Generieke naam:	Rilzabrutinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-06-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2020-002063-60-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04562766
CCMO	NL83147.078.23