

Een open-label, multicentrisch, vervolgonderzoek op lange termijn van behandelingen met zanubrutinib (BGB-3111) bij patiënten met B-celmaligniteiten

Gepubliceerd: 13-10-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511267-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het evalueren van de veiligheid op de lange termijn van zanubrutinib bij patiënten met B-celkankers die hebben deelgenomen aan...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53996

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BGB-3111-LTE1

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

B-celkankers

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BeiGene Switzerland GmbH

Overige ondersteuning: Biotechnology company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: B-celkankers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

- Het primaire eindpunt van het onderzoek is veiligheid zoals beoordeeld door de incidentie van alle tijdens de behandeling optredende bijwerkingen en ernstige bijwerkingen

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Het beoordelen van de werkzaamheid op lange termijn van zanubrutinib door het meten van:

- o Progressievrije overleving (Progression-free survival, PFS)
- o Duur van respons (duration of response, DOR)
- o Algehele overleving (Overall Survival, OS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een open-label, multicentrisch, langetermijnverlengingsonderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid op de lange termijn van zanubrutinib bij patiënten met B-celkankers die deelnemen of eerder hebben deelgenomen aan een overkoepelend onderzoek van BeiGene en die nog steeds baat hebben of mogelijk baat kunnen hebben bij een behandeling met zanubrutinib, of

die willen meedoen aan een langetermijnvervolgonderzoek bij overleving. Zanubrutinib (ook wel BGB-3111 genoemd) is een orale BTK-remmer (Bruton's tyrosinekinase) met kleine moleculen van de tweede generatie, die een onomkeerbare covalente binding vormt met Cys481 in de adenosine-trifosfaat-bindende pocket van het BTK-eiwit. BTK is een lid van de TEC-familie (tyrosinekinase uitgedrukt in hepatocellulair carcinoom) van tyrosine-eiwitkinases en is van essentieel belang in de B-celreceptorsignaalcascade. Als een centraal bestanddeel van de B-celreceptorsignaalbaan is BTK betrokken bij B-celgroei, -rijping, -differentiatie, -proliferatie, -migratie en -adhesie. Constitutieve activering van B-celreceptorsinalering is van essentieel belang voor celoverleving en klonale expansie in veel B-celkankers. Genetische BTK-defecten veroorzaken B-celimmunodeficiëntie en hypogammaglobulinemie/agammaglobulinemie (Seiler and Dreyling 2017). Remming van BTK komt naar voren als een veelbelovende strategie gericht op MCL, WM en andere B-celkankers, zoals chronische lymfatische leukemie (CLL), klein lymfocytisch lymfoom (SLL), folliculair lymfoom en diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) (Rickert 2013). Zanubrutinib is een nieuwe, orale BTK-remmer van de tweede generatie die is ontworpen om selectiever te zijn en een gunstigere farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) eigenschappen te hebben dan de goedgekeurde first-in-class BTK-remmer ibrutinib (IMBRUVICA Product Monograph 2020) die een hoge mate van klinische activiteit heeft aangetoond in een breed scala aan B-celkankers (Burger et al 2015; Byrd et al 2015; Treon et al 2015a; Wang et al 2015). Wanneer BTK wordt geremd, zullen neoplastische B-cellen niet prolifereren, overleven of zich hechten aan het beenmerg. Zanubrutinib toont een grote potentie en BTK-selectiviteit voor het behandelen van B-celkankers.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511267-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het evalueren van de veiligheid op de lange termijn van zanubrutinib bij patiënten met B-celkankers die hebben deelgenomen aan een overkoepelend onderzoek van BeiGene naar zanubrutinib

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicentrisch, vervolgonderzoek op lange termijn (long-term extension, LTE) ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van zanubrutinib bij patiënten met B-celkankers die zijn of eerder werden ingeschreven in een BeiGene-brononderzoek en die nog steeds baat hebben of kunnen hebben bij een behandeling met zanubrutinib, of die bereid zijn om op lange termijn te worden opgevolgd op overleving.

Scenario's van patiënten uit eerdere BeiGene-brononderzoeken voor mogelijke inschrijving in dit LTE-onderzoek worden beschreven in paragraaf 4 voor

geschiktheidscriteria (zie met name inclusiecriteria 1 en 2). Deze betreffen o.a. de volgende:

- Op het moment van laatste analyse of beëindiging van het eerdere BeiGene-brononderzoek
 - Na optreden van progressieve ziekte (progressive disease, PD) met zanubrutinib of (een) niet-BTK-remmer(s) (onder bepaalde omstandigheden)
- Patiënten kunnen om alternatieve redenen op alternatieve tijdstippen naar dit onderzoek overgaan na overleg met en goedkeuring door de medische monitor.

Patiënten die alleen worden gevolgd op overleving in het in aanmerking komende BeiGene-brononderzoek, dienen zich voor dit LTE-onderzoek in te schrijven voor verdere opvolging op overleving. Patiënten die worden opgevolgd voor overleving na definitieve stopzetting van (een) vergelijkend(e) geneesmiddel(en) komen in dit onderzoek voor behandeling met zanubrutinib in aanmerking, tenzij ze een voorgeschiedenis van PD hebben tijdens het gebruik van een BTK-remmer (met uitzondering van zanubrutinib).

Patiënten die zich alleen voor opvolging op overleving op lange termijn inschrijven voor dit onderzoek (d.w.z. die in dit onderzoek geen zanubrutinib krijgen) gaan nadat hun geschiktheid is bevestigd direct door met onderzoeken voor opvolging op overleving (paragraaf 5.11.3); geschiktheid hoeft niet nader door onderzoeken te worden bevestigd.

Alle patiënten moeten voor dit onderzoek een nieuw geïnformeerd toestemmingsformulier ondertekenen.

Een behandelingscyclus voor zanubrutinib duurt 28 dagen.

- De aanvangsdosis zanubrutinib voor patiënten die eerder met zanubrutinib zijn behandeld, moet equivalent zijn aan het laatste dosisniveau dat in het BeiGene-brononderzoek is ontvangen.
- Patiënten die nog niet eerder werden behandeld met zanubrutinib (d.w.z. patiënten die voor het eerst zanubrutinib krijgen) krijgen een standaarddosis van tweemaal daags 160 mg (voor een totale dagelijkse dosis van 320 mg zanubrutinib).

Evaluaties van de werkzaamheid worden minimaal elke 6 maanden ($\pm$ 14 dagen) uitgevoerd, naar goeddunken van de onderzoeker.

Patiënten die zanubrutinib krijgen, blijven in dit onderzoek zanubrutinib krijgen tot PD, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden, start van nieuwe antineoplastische behandeling, intrekking van toestemming, onbereikbaarheid voor opvolging of beëindiging van het onderzoek door de sponsor, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Bij de screening en bij PD worden bloedmonsters afgenomen voor biomarkeranalyse doeleinden. Patiënten die nog steeds baat hebben van monotherapie na PD, naar het oordeel van de onderzoeker, kunnen op monotherapie blijven na overleg met en goedkeuring door de medische monitor of diens vertegenwoordiger. Deze patiënten die in het onderzoek blijven, zullen de vereiste beoordelingen blijven volgen tijdens de behandelingsfase.

Patiënten die permanent met het onderzoeksgeneesmiddel stoppen, leggen ongeveer 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of vóór de start van een nieuwe antineoplastische behandeling een opvolgingsbezoek af voor

veiligheid, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Patiënten zullen worden gevolgd met beoordelingen van de werkzaamheid (indien van toepassing), voor verdere antineoplastische therapie en voor overleving elke 6 maanden ($\pm$ 14 dagen) volgens het behandelingsfaseschema.

Onderzoeksproduct en/of interventie

NA

Inschatting van belasting en risico

Alle veiligheidsinformatie die tot nu toe is verzameld van alle bronnen is beoordeeld en geëvalueerd door BeiGene. De significantie van deze gegevens is geëvalueerd rekening houdend met de cumulatieve ervaring en algemene blootstelling van de patiënt aan zanubrutinib. De voordelen en risico's (veiligheidservaring) van de behandeling met zanubrutinib zijn beoordeeld op basis van zowel klinische onderzoeken als de ervaring na het op de markt brengen en hieruit blijkt over het algemeen een positief voordeel-risico-profiel voor zanubrutinib. BeiGene is van mening dat het voordeel-risico-profiel voor zanubrutinib in de huidige goedgekeurde indicaties gunstig blijft. Zoals aangetoond door de klinische gegevens die tot nu toe zijn verkregen, is zanubrutinib een zeer selectieve en oraal biobeschikbare BTK-remmer die niet alleen hoge systemische blootstelling bereikt voor volledige BTK-bezetting in het bloed en de lymfeklieren, maar bovendien zeer verdraagbaar blijft, ondanks de voordelen op het gebied van blootstelling en bezetting. De mate van blootstelling aan het onderzoeksmiddel wordt beschrijvend samengevat als duur van blootstelling (dagen), cumulatieve totale dosis ontvangen per patiënt (mg), dosisintensiteit (mg/dag) en relatieve dosisintensiteit, in het overkoepelende onderzoek van BeiGene, dit huidige onderzoek en de totale blootstelling in beide onderzoeken.

Contactpersonen

Publiek

BeiGene Switzerland GmbH

Aeschengraben 27 Aeschengraben 27

Basel 4051

NL

Wetenschappelijk

BeiGene Switzerland GmbH

Aeschengraben 27 Aeschengraben 27
Basel 4051
NL

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)

Criteria voor patiënten in behandelingsfase

Elke patiënt die in aanmerking komt om deel te nemen aan de behandelingsfase van dit onderzoek, moet voldoen aan alle van toepassing zijnde criteria:

1. Als onderdeel van een BeiGene gesponsord ouderonderzoek:

- a. Momenteel deelnemend, of
- b. Onlangs deelgenome

2. Voornemen om de behandeling met zanubrutinib voort te zetten of te starten nadat een van de volgende situaties zich voordoet:

a. Op het moment van definitieve analyse of afsluiting van het onderzoek van het in aanmerking komende BeiGene gesponsord ouderonderzoek:

* Voor zanubrutinib-naïeve patiënten, reden voor het starten van zanubrutinib behandeling moet worden besproken met en goedgekeurd door de medische monitor

b. Op het moment van progressieve ziekte (PD) na optreden van een van de volgende:

i Patiënt kreeg zanubrutinib op het moment van progressieve ziekte (PD), en de onderzoeker en de patiënt zijn het erover eens dat het in het belang van

de patiënt is om

doorgaan met zanubrutinib (na overleg met de medisch monitor of aangewezen persoon van het ouderonderzoek en dit onderzoek)

*De volgende tekenen en symptomen kunnen indicatoren zijn van niet-klinische aard

significante progressie rechtvaardigt voortzetting van het gebruik van zanubrutinib ondanks

radiologische progressie: afwezigheid van klinische symptomen en tekenen van ziekteprogressie (inclusief klinisch significante verslechtering van laboratoriumwaarden), stabiele Eastern Cooperative Oncology Group Prestatieschaal (ECOG PS), afwezigheid van snelle progressie van de ziekte of van een progressieve tumor op kritieke anatomische plaatsen die urgentie vereist alternatieve medische interventie. In deze scenario's moeten onderzoekers informeer patiënten dat voortzetting van de behandeling niet als standaard wordt beschouwd

de behandeling van kanker, maar dat naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt zal baat blijven hebben bij zanubrutinib.

ii Patiënt ontving een niet-BTK-remmer op het moment van progressief ziekte (PD), en de onderzoeker en de patiënt zijn het erover eens dat de patiënt klinisch voordeel hebben bij behandeling met zanubrutinib (na overleg met de medisch monitor of aangewezen persoon van het ouderonderzoek en dit onderzoek)

c. Op een ander tijdstip om een **alternatieve reden niet beschreven in Inclusiecriteria 2a en 2b (na overleg met de medisch monitor of aangewezen persoon)

3. Patiënt die momenteel wordt behandeld met zanubrutinib:

Voldoet niet aan de criteria in rubriek 6.1.3 voor zanubrutinib hold of permanent

stopzetting, en, naar de mening van de onderzoeker, zal blijven profiteren van: behandeling met zanubrutinib

* Als de patiënt voldoet aan de criteria van paragraaf 6.1.3, maar zowel de onderzoeker als de patiënt ermee instemmen

in het belang van de patiënt is om door te gaan met zanubrutinib, kan de patiënt in aanmerking komen na overleg met en goedkeuring door de medische monitor

* Patiënt die zanubrutinib krijgt in combinatie met standaardzorg geneesmiddel(en): Moet alleen voldoen aan de criteria voor voortgezette behandeling met zanubrutinib om verkiesbaar. Voortgezette behandeling met standaardgeneesmiddel(en) wordt bepaald door:

toepasselijke voorschriftinformatie

4. Zanubrutinib-naïeve patiënt die momenteel deelneemt aan een

BeiGene-ouderonderzoek

of heeft onlangs deelgenomen aan een ouderonderzoek van BeiGene:

Moet aan de volgende criteria voldoen ≤ 15 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel:

a. Bloedplaatjes $\geq 50.000/\text{mm}^3$

- b. Absoluut aantal neutrofielen $\geq 750/\text{mm}^3$
- c. Aspartaataminotransferase (AST) en alanineaminotransferase (ALT) $\leq 3 \times$ bovenste limiet van normaal
- d. Serum totaal bilirubine $\times 3 \times$ bovengrens van normaal (niet vereist voor gevallen met gedocumenteerd syndroom van Gilbert)
- e. QT-interval gecorrigeerd voor hartslag met behulp van Fridericia's formule (QTcF) ≤ 480 msec;
site om een **kopie van ECG-tracering en ritme te verstrekken
- f. Geen bekende New York Heart Association (NYHA) klasse III of IV congestief hartfalen (zie bijlage 2 voor NYHA-criteria)
- g. Creatinineklaring ≥ 30 ml/min (zoals geschat door de Cockcroft-Gault-vergelijking gebaseerd op het ideale lichaamsgewicht of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] van de Wijziging van het dieet bij nieraandoeningen [MDRD])

5. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten bereid zijn een zeer effectieve methode te gebruiken van anticonceptie gestart vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, voor de duur van het onderzoek, en gedurende ≥ 90 dagen na de laatste dosis zanubrutinib (zie aanhangsel 3 voor de definitie van vruchtbare leeftijd en zeer effectieve anticonceptiemethoden)

6. Niet-steriele mannen moeten bereid zijn een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken voor de duur van het onderzoek en gedurende ≥ 90 dagen na de laatste dosis zanubrutinib (zie aanhangsel 3 voor de definitie van steriele mannelijke en zeer effectieve anticonceptiemethoden)

7. Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Inclusiecriteria voor patiënten in overlevingsfollow-up

Elke patiënt die in aanmerking komt om deel te nemen aan de overlevingsfollow-up van deze studie, moet aan alle volgende voorwaarden voldoen:
criteria:

1. Momenteel ingeschreven in een in aanmerking komende BeiGene-ouderstudie in overlevingsfollow-up en zal niet in dit onderzoek met zanubrutinib worden behandeld

2. Schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria voor patiënten in de behandelingsfase

Elke patiënt die in aanmerking komt om deel te nemen aan de behandelingsfase van dit onderzoek, mag niet voldoen aan een van de volgende uitsluitingscriteria:

1. Permanent stopgezet met behandeling met zanubrutinib in het BeiGene gesponsord ouderonderzoek vanwege tot onaanvaardbare toxiciteit, niet-naleving van onderzoeksprocedures of intrekking van toestemming
2. Ongecontroleerde actieve systemische infectie of recente infectie waarvoor parenterale antimicrobiële middelen nodig zijn therapie
3. Levensbedreigende ziekte, medische aandoening of disfunctie van het orgaansysteem die, in de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt in gevaar kan brengen, de absorptie of metabolisme van zanubrutinib, of de onderzoeksresultaten in gevaar brengen
4. Gelijktijdige chemotherapie, gerichte therapie, bestralingstherapie, therapie op basis van antilichamen, of enige verboden gelijktijdige therapie die in het protocol wordt beschreven
5. Zwangere of zogende vrouw
6. Onvermogen om te voldoen aan studieprocedures
7. Gelijktijdige deelname aan een ander therapeutisch klinisch onderzoek
8. Geschiedenis van progressieve ziekte (PD) tijdens het ontvangen van een BTK-remmer (exclusief zanubrutinib)
9. Vaccinatie met een levend vaccin binnen 35 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van studie medicatie.

Uitsluitingscriteria voor patiënten in overlevingsfollow-up

Elke patiënt die in aanmerking komt om deel te nemen aan de overlevingsfollow-up van deze studie, mag niet voldoen aan een van de volgende uitsluitingscriteria:

1. Permanent stopgezet bij de BeiGene-ouderstudie
2. Onvermogen om te voldoen aan verzoeken voor follow-up van overleving

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-05-2022
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zanubrutinib
Generieke naam:	Zanubrutinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2023
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
Ander register	BGB-3111-LTE1
CTIS	CTIS2024-511267-28-00
EudraCT	EUCTR2020-000547031-NL
CCMO	NL77947.041.21