

Een open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar LOXO-305 versus de keuze van de onderzoeker voor een BTK-remmer bij eerder behandelde patiënten met mantelcellymfoom die nog niet met een BTK-remmer zijn behandeld (BRUIN-MCL-321)

Gepubliceerd: 31-03-2021 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507695-52-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het vergelijken van de PFS van pirtobrutinib als monotherapie (behandelgroep A) met de keuze van de onderzoeker van monotherapie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54133

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LOXO-BTK-20019

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Mantelcellymfoom, MCL

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Loxo Oncology, Inc., a wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company
Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BTK-remmer, LOXO-305, Mantelcellymfoom, MCL

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordeeld door onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC, Independent Review Committee)

- PFS volgens de criteria van Lugano

Secundaire uitkomstmaten

Beoordeeld door zowel onderzoeker als IRC

- Algeheel responspercentage (ORR, objective response rate) volgens de criteria van Lugano
- Duur van respons (DOR, duration of response) volgens de criteria van Lugano

Beoordeling door de onderzoeker:

- PFS volgens de criteria van Lugano
- OS (globale overleving)
- EFS (event-free overleving)
- TTF (tijd tot falen behandeling)
- TTNT (tijd tot volgende behandeling)
- PFS2 (tweede PFS)

Incidentie en ernst van ernstige bijwerkingen (SAE's), bijwerkingen (AE's),

overlijden en klinische laboratoriumafwijkingen volgens de Common Terminology

Criteria for Adverse Events (CTCAE v5.0)

- Vergelijkende verdraagbaarheid: gedeelte van de tijd met veel bijwerkingen
- Tijd tot verergering (TTW) van MCL-gerelateerde symptomen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een wereldwijd, multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek ter evaluatie van de verschillen in werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van LOXO-305, een niet-covalente BTK-remmer, als monotherapie (behandelgroep A) vergeleken met de keuze van de onderzoeker van monotherapie met een covalente BTK-remmer (behandelgroep B, behandeling met ibrutinib, acalabrutinib of zanubrutinib) bij eerder behandelde patiënten met mantelcellymfoom die nog niet met een BTK-remmer zijn behandeld.

De voorlopige resultaten van de evaluatie van LOXO-305 hebben een solide en duurzame antitumoractiviteit aangetoond, alsook responspercentages en een behandelingsduur die gunstig afsteken tegen de standaardtherapieën. Deze resultaten ondersteunen het huidige vergelijkende onderzoek.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507695-52-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het vergelijken van de PFS van pirtobrutinib als monotherapie (behandelgroep A) met de keuze van de onderzoeker van monotherapie met een BTK-remmer (behandelgroep B) bij patiënten met eerder behandeld MCL.

Onderzoeksopzet

BRUIN MCL-321 is een fase 3, wereldwijd, multicenter, gerandomiseerd open-label onderzoek ter vergelijking van LOXO-305 als continue monotherapie (behandelgroep A) met de keuze van de onderzoeker van monotherapie met een BTK-remmer (behandelgroep B) bij patiënten met eerder behandeld MCL.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden in een verhouding 1:1 gerandomiseerd naar behandelgroep A (LOXO-305) versus behandelgroep B (de keuze van de onderzoeker van een BTK-remmer).

3 - Een open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar LOXO-305 versus de keuze va ... 30-06-2025

Deelnemers die zijn opgenomen in behandelgroep A ontvangen elke dag 200 mg LOXO-305 en onderzoeksdeelnemers die zijn opgenomen in behandelgroep B ontvangen elke dag 560 mg ibrutinib OF tweemaal daags 100 mg acalabrutinib OF tweemaal daags 160 mg zanubrutinib OF elke dag 320 mg zanubrutinib.

Inschatting van belasting en risico

De deelname van de deelnemer aan dit onderzoek duurt 44 maanden en bestaat uit een keuringsperiode, behandelingsperiode en een vervolgperiode. Tijdens de behandelingsperiode moeten de onderzoeksdeelnemers na 2 en 4 weken in de eerste cyclus en elke 4 weken tijdens de volgende cycli een bezoek brengen aan het onderzoekscentrum. Tijdens de vervolgperiode wordt elke 6 maanden contact met de onderzoeksdeelnemers opgenomen voor overleving. Afgezien van de hierboven beschreven interventie, omvat deelname aan dit onderzoek het afnemen van bloed bij meerdere bezoeken, een biopsie bij de keuring en mogelijk blootstelling aan straling van CT-, PET/CT- of MRI-scans. Bij de deelnemers zullen de volgende zaken worden uitgevoerd/bevraagd/afgenomen: bloedafname, biopsie van tumorweefsel; beenmergbiopsie; gastro-intestinale biopsie; vragen over de medische voorgeschiedenis, gebruik van gelijktijdige geneesmiddelen/uitvoeren van gelijktijdige procedures, algemeen welzijn en bijwerkingen; urinemonster; meting van vitale functies; lichamelijk en neurologisch onderzoek; beoordeling van de prestatiestatus; meting van het gewicht; ECG's; vragenlijsten over door de patiënt gerapporteerde uitkomsten.

Van deelnemers wordt verwacht dat ze het onderzoeksmiddel innemen op de manier waarop de onderzoeker heeft uitgelegd, geen andere experimentele geneesmiddelen hebben gebruikt binnen 2 weken vóór het starten met het onderzoeksmiddel of tijdens het gebruik van het onderzoeksmiddel, geen grote operatie hebben gehad binnen 4 weken vóór het starten met het onderzoeksmiddel, geen vaccinatie hebben gehad met een levend vaccin binnen 28 dagen vóór de toediening van de dosis, tijdens het onderzoek en binnen 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel, hun afspraken voor de bezoeken nakomen, eerlijk antwoord geven op de vragen die in het onderzoek worden gesteld, altijd een patiëntenkaart bij zich dragen, voedingsmiddelen die CYP3A4-remmers zijn en geneesmiddelen die p-glycoproteïne-remmers zijn vermijden en niet zwanger worden of iemand zwanger maken tijdens het onderzoek en gedurende 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij 5% of meer van de patiënten die LOXO-305 kregen: buikpijn; rugpijn; blauwe plekken; obstipatie; hoesten; verminderd hemoglobine in het bloed (anemie) wat vermoeidheid en kortademigheid kan veroorzaken; verminderd aantal witte bloedcellen in uw bloed die het risico op infectie kunnen verhogen; diarree; duizeligheid; vermoeidheid; koorts; hoofdpijn; toename van een zout in het bloed genaamd urinezuur, wat meestal het gevolg is van het afsterven van kankercellen. Onbehandelde hoge urinezuurwaarden kunnen leiden tot nierschade; misselijkheid; uitslag met rode bultjes; kortademigheid; zwelling van de benen of handen; infectie van de

bovenste luchtwegen.

De volgende bijwerkingen zijn voornamelijk waargenomen bij patiënten die werden behandeld met de goedgekeurde BTK-remmer ibrutinib (I): abnormale bloedingen (I); infecties (I) waaronder ernstige en fatale voorvallen; lage bloedtellingen, waaronder laag aantal neutrofielen (die infecties bestrijden) en lage bloedplaatjes (die helpen bloed te laten stollen) (I); abnormale hartritmes (I); hoge bloeddruk (I); secundaire kankers (I); complicaties die de nierfunctie of het zoutgehalte in het bloed beïnvloeden wanneer cellen snel afsterven (I); schadelijke effecten op een embryo of foetus (I); uitslag; pijn van het spier-skeletstelsel; laag kaliumgehalte. De onderzoeksmiddelen kunnen onvoorziene risico's veroorzaken voor zwangere vrouwen of voor ongeboren baby's.

LOXO-305 heeft klinische activiteit aangetoond in de patiëntenpopulatie die voor dit onderzoek werd gespecificeerd. LOXO-BTK-18001 (NCT03740529) is een fase 1/2-onderzoek voor het eerst bij mensen (first in human) uitgevoerd ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van LOXO-305 bij patiënten met CLL en B-cel non-hodgkinlymfoom (NHL) bij wie de standaardbehandeling niet is aangeslagen of bij wie de standaardbehandeling niet wordt verdragen. Uit de werkzaamheidsgegevens uit het onderzoek LOXO-BTK-18001 blijkt een solide en duurzame antitumoractiviteit tegen verschillende B-celmaligniteiten, waaronder MCL die eerder is behandeld met een covalente BTK-remmer. Het veiligheidsprofiel in onderzoek LOXO-BTK-18001 komt overeen met de selectiviteit van LOXO-305. Aanvullende informatie over de bekende en verwachte risico's, ernstige bijwerkingen (SAE's) en de redelijkerwijs te verwachten bijwerkingen (AE's) van LOXO-305 wordt verstrekt in de onderzoekersbrochure (LOXO-305 IB). Over het geheel genomen is de baten/risicoverhouding gunstig voor LOXO-305 als monotherapie in de voorgestelde patiëntenpopulatie die in dit onderzoek zal worden geëvalueerd.

Contactpersonen

Publiek

Loxo Oncology, Inc., a wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company

Tresser Boulevard 281
Stamford CT 06901
US

Wetenschappelijk

Loxo Oncology, Inc., a wholly owned subsidiary of Eli Lilly and Company

Tresser Boulevard 281
Stamford CT 06901
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Minimaal 18 jaar oud.
- Bevestigde diagnose door lokaal laboratorium van MCL met documentatie van overexpressie van cycline D1 met ten minste één B-celmarker (bijv. CD19, CD20 of PAX5) en/of t (11;14), door cytogenetica, fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH) of polymerasekettingreactie.
- Eerder behandeld met ten minste één eerdere systemische behandelingslijn voor mantelcellymfoom (MCL).
- Meetbaar ziekte door PET-CT en/of CT/MRI zoals gedefinieerd door Lugano criteria en afgestemd op de beeldvormingsvereisten van het protocol:
 - PET-CT: FDG (fluorodeoxyglucose) avid lymfoom laesie
 - ten minste één nodale laesie (> 1,5 cm in lange as) of extranodale laesie (> 1,0 cm in lange as) meetbaar in 2 dimensies, niet eerder bestraald (tenzij de progressie radiografisch is waargenomen) gedocumenteerd na radiotherapie).
- Gedocumenteerd bewijs van radiografisch en/of histologisch bevestigde PD op de meest recente therapielijn of terugval voorafgaand aan het onderzoek inschrijving.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus 0-2
- Voldoende orgaanfunctie.
- Moet een levensverwachting hebben van minimaal 3 maanden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Huidige vermoedelijke of bevestigde actieve betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CZS) met MCL of eerdere betrokkenheid van het CZS.
- Eerdere behandeling met een goedgekeurde of experimentele BTK-remmer.
- Grote operatie binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.
- Voorgeschiedenis van bloedingsdiathese.
- Voorgeschiedenis van beroerte of intracraniale bloeding binnen 6 maanden vóór randomisatie.
- Voorgeschiedenis van allogene of autologe stamceltransplantatie (SCT) of behandeling met chimerische antigeenreceptorgemodificeerde T-cel (CAR-T) binnen 60 dagen vóór randomisatie.
- Significante cardiovasculaire ziekte.
- Verlenging van het QT-interval gecorrigeerd voor hartslag (QTcF) > 470 msec tijdens screening.
- Bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), ongeacht aantal CD4-cellen.
- Bekende actieve infectie met het hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV).
- Zwangerschap tijdens het onderzoek of binnen 3 maanden na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.
- Klinisch significant actief malabsorptiesyndroom of een andere aandoening die waarschijnlijk invloed heeft op de gastro-intestinale (GI) absorptie van het onderzoeksmiddel.
- Aanwijzingen van andere klinisch significante ongecontroleerde aandoening(en), waaronder, maar niet beperkt tot, ongecontroleerde systemische bacteriële, virale of parasitaire infectie of een schimmelinfectie (met uitzondering van een schimmelnagelinfectie), of ander klinisch significant actief ziekteproces dat naar de mening van de onderzoeker en de medische monitor een risico kan vormen voor de deelname van de patiënt. Keuring op chronische aandoeningen is niet vereist.
- Geschiedenis van tweede maligniteit tenzij in remissie gedurende ten minste 2 jaar; in-situ carcinomen waarvoor geen behandeling nodig is, niet-melanome huidkanker curatief behandeld, niet-gemetastaseerde borst- of niet-gemetastaseerde prostaatkanker waarbij hormonale therapie wordt voortgezet als standaardbehandeling zijn toegestaan.

Voorafgaande/gelijktijdige therapie

- Lopende chronische behandeling met sterk cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) remmers of inductoren die niet binnen 3-5 . kunnen worden gestopt halfwaardetijden van de behandeling met CYP3A-remmers voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel behandeling.

Vanwege hun effect op CYP3A4, moet het gebruik van een van de volgende middelen binnen 3

dagen studietherapie starten is verboden: Grapefruit of grapefruit producten, Sevilla sinaasappels of producten van Sevilla sinaasappels, Sterfruit of sterfruit producten.

- Gebruik van steroïden met antineoplastische bedoeling binnen 7 dagen na onderzoeksgeneesmiddel initiatie.
- Patiënten die therapeutische antistolling met warfarine of een andere nodig hebben vitamine K-antagonist.
- Vaccinatie met een levend vaccin binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie.
- Een bekende overgevoeligheid hebben voor een van de hulpstoffen van pirtobrutinib of aan de beoogde covalente BTK-remmer indien gerandomiseerd naar de controle-arm.
- Borstvoeding geven of van plan zijn borstvoeding te geven tijdens het onderzoek of binnen 2 weken na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	11-07-2022
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	LOXO-305
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	IMBRUVICA
Generieke naam:	Ibrutinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2023
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
CTIS	CTIS2023-507695-52-00
EudraCT	EUCTR2020-004553-72-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04662255
CCMO	NL76907.056.21