

Een gerandomiseerd, open-label, multicenter fase III-onderzoek ter vergelijking van zanubrutinib (BGB-3111) plus rituximab versus bendamustine plus rituximab bij patiënten met niet eerder behandeld mantelcellymfoom die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie

Gepubliceerd: 13-01-2021 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509908-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De doelstellingen vergelijkt zanubrutinib plus rituximab, gevolgd door zanubrutinib als monotherapie, versus bendamustine plus...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54364

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Mangrove studie

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

bloedkanker, non-Hodgkin

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BeiGene Ltd.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gerandomiseerd, Mantelcelllymfoom, niet eerder behandeld

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidsanalyse van de PFS wordt uitgevoerd zoals beoordeeld door onafhankelijke centrale beoordeling, volgens 2014 Lugano-classificatie voor NHL.

De progressievrije overleving wordt vergeleken tussen de 2 groepen door middel van een log-ranktoets gestratificeerd naar MIPI-score (laag vs. middelhoog of hoog), leeftijd (≥ 70 jaar vs. < 70 jaar) en geografische regio (Noord-Amerika/Europa en de regio Azië-Pacific).

De primaire hypothesetoets voor de PFS door onafhankelijke centrale beoordeling is voor non-inferioriteit. De non-inferioriteit van zanubrutinib plus rituximab (R), gevolgd door zanubrutinib als monotherapie ten opzichte van bendamustine plus rituximab (BR), gevolgd door observatie, wordt getest voor de intent-to-treat-analyseset onder de vooraf gespecificeerde marge van 1,17 (hazard ratio van zanubrutinib + R ten opzichte van BR). De primaire doelstelling van het onderzoek wordt behaald als de non-inferioriteit wordt aangetoond. De nulhypothese en de alternatieve hypothese voor het testen van de

non-inferioriteit met betrekking tot de PFS van groep A ten opzichte van groep B zijn als volgt:

H0N1: hazard ratio (HR) (groep A/groep B) $\geq 1,17$

HaN1: HR (groep A/groep B) $< 1,17$

De HR en het bijbehorende 2-zijdige 95% betrouwbaarheidsinterval worden geschat met behulp van een gestratificeerd Cox-regressiemodel. De p-waarde om H0N1 te toetsen zal gebaseerd zijn op een Wald-toets voor het behandelingseffect vanuit de Cox-regressie. De distributie van de PFS, inclusief mediane PFS en PFS-percentage op geselecteerde tijdstippen zoals 12 en 24 maanden, wordt geschat met behulp van de Kaplan-Meier-methode voor elke groep.

Er zullen 2 tussentijdse analyses van de PFS door onafhankelijke centrale beoordeling worden bepaald en uitgevoerd wanneer er ongeveer 157 en 210 voorvallen (60% en 80% van het beoogde aantal voorvallen bij de eindanalyse) van groep A en groep B zijn waargenomen. Vanaf de start van het onderzoek zal het naar schatting ongeveer 46 en 61 maanden duren om respectievelijk 157 en 210 voorvallen bij 500 patiënten waar te nemen. De eindanalyse van de PFS zal plaatsvinden nadat er 262 voorvallen zijn waargenomen, wat naar schatting ongeveer 81 maanden vanaf de start van het onderzoek zal zijn.

Als er bij een tussentijdse analyse of eindanalyse non-inferioriteit wordt aangetoond, zal vervolgens de superioriteit van zanubrutinib + R, gevolgd door zanubrutinib als monotherapie ten opzichte van BR, gevolgd door observatie, worden getest. De monitoringgrens voor de superioriteitstoets is gebaseerd op de alpha-spending function van O'Brien-Fleming. De monitoringgrens voor de non-inferioriteitstoets bij de tussentijdse analyse is gewoonweg de

monitoringgrens voor de superioriteitstoets zoals beschreven door de hazard ratio. Deze grenzen worden afgebeeld in tabel 7 en tabel 8. De p-waarde wordt gebruikt voor de primaire inferentie.

Rechtvaardiging van de non-inferioriteitsmarge

De non-inferioriteitsmarge werd op conservatieve wijze afgeleid door middel van de 95%-95% fixed margin method op basis van de (Food and Drug Administration) FDA-richtlijnen voor de sector: Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness (FDA, 2016). De PFS-HR van bendamustine plus rituximab vergeleken met rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine en prednisone (R-chop) in het STIL-frontlijn-onderzoek (Rummel et al, 2013) in de MCL-subgroep bedroeg 0,49 (95% BI 0,28-0,79). De PFS-HR van bendamustine plus R-CHOP/rituximab plus cyclofosfamide, vincristine en prednison (R-CVP) in het BRIGHT-onderzoek (Flinn et al, 2014) in de MCL-subgroep bedroeg 0,4 (95% BI 0,21-0,75). Beide onderzoeken zijn goed gecontroleerd en de ziektestatus wordt gemeten met behulp van radiologische beoordeling en uitgevoerd bij eerstelijnspatiënten, dezelfde als dit onderzoek. De MCL-subgroepen werden gestratificeerd voor randomisatie in beide onderzoeken, met steekproefgroottes van 94 (voor het BRIGHT-onderzoek) en 74 (voor het STIL-onderzoek). De PFS-status in de MCL-subgroepen werd voldoende gevolgd om de mediane PFS voor beide groepen met voldoende precisie te schatten. De werkzaamheid van bendamustine plus rituximab (M1) in de PFS hazard ratio-schaal werd geschat op 0,676 afgaande op de resultaten van deze 2 onderzoeken door een meta-analyse met vaste effecten. Omdat 60% van M1 moet worden behouden bij zanubrutinib plus rituximab, wordt er een non-inferioriteitsmarge van 1,17 gegenereerd. De marge

is ook klinisch relevant.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidseindpunten worden geanalyseerd en vergeleken tussen de 2 behandelingsgroepen als de non-inferioriteitstest van het primaire eindpunt bij de tussentijdse analyse of de eindanalyse significant is. De PFS, ORR, DOR, het percentage CR of complete metabole respons en de tijd tot respons op basis van de evaluatie door onafhankelijke centrale beoordeling, evenals evaluatie door de onderzoeker zullen worden geanalyseerd.

- De PFS door evaluatie van de onderzoeker wordt berekend op basis van door de onderzoeker geëvalueerde tumorresponsen. De PFS door evaluatie van de onderzoeker wordt geanalyseerd door middel van dezelfde analysemethoden als het primaire eindpunt van PFS door onafhankelijke centrale beoordeling.
- De ORR wordt geschat als het ongecorrigeerde percentage patiënten in elke behandelingsgroep dat een partiële respons (PR) of hoger bereikt. De bijbehorende 95% Clopper-Pearson-betrouwbaarheidsintervallen worden berekend per behandelingsgroep. De odds ratio (en 95% betrouwbaarheidsintervallen), die wordt verstrekt als maatstaf van het relatieve behandelingseffect, wordt geschat met behulp van de gestratificeerde Cochran-Mantel-Haenszel-methode.
- Duur van de respons: De distributie van de DOR, inclusief mediane andere kwartielen, wordt geschat met behulp van de Kaplan-Meier-methode voor elke behandelingsgroep. Toetsen van de hypothese, waarbij de DOR wordt vergeleken tussen de 2 behandelingsgroepen, wordt niet uitgevoerd.
- Totale overleving: De OS tussen de behandelingsgroepen wordt vergeleken door middel van dezelfde methodes die worden gebruikt voor de PFS-vergelijking.

- Het percentage complete respons of complete metabole respons wordt geanalyseerd door middel van dezelfde methodes die worden gebruikt voor de ORR-analyse.
- De tijd tot respons wordt voor elke behandelingsgroep samengevat door middel van dezelfde steekproefstatistieken, zoals steekproefgemiddelde, mediaan en standaardafwijking.
- Door de patiënt gerapporteerde resultaten: De EORTC QLQ-C30- en EQ-5D-5L-vragenlijst worden gebruikt. De scores en de veranderingen ervan ten opzichte van de baseline worden samengevat en vergeleken tussen de 2 behandelingsgroepen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De diagnose mantelcellymfoom (MCL) wordt in de Verenigde Staten van Amerika gesteld bij 0,51-0,55/100.000 mensen per jaar, wat goed is voor 6% van alle non-Hodgkin-lymfomen (NHL*s), met een vergelijkbaar incidentiepercentage wereldwijd (Smedby and Hjalgrim, 2011; Wang et al, 2015). MCL is een type kanker dat voorkomt bij oudere mensen met bij de diagnose een mediane leeftijd van ongeveer 70 jaar (Sharman et al, 2017, Dreyling et al, 2017) Bij mannen komt het vaker voor dan bij vrouwen, in een verhouding van ruwweg 2,5:1 (Barista et al, 2001; Smedby and Hjalgrim, 2011). De patiënten presenteren zich gewoonlijk als de ziekte zich al in een gevorderd stadium verkeert: bij 70% van hen wordt de diagnose gesteld in stadium IV. Meestal is er sprake van gegeneraliseerde lymfadenopathie en organomegalie. Ongeveer 10-20% van de patiënten presenteert zich met betrokkenheid van het beenmerg, en B-symptomen (koorts, nachtelijk zweten en gewichtsverlies) zijn aanwezig bij ongeveer 40% van de patiënten. Extranodale betrokkenheid van het maagdarmkanaal, vooral de dikke darm, komt vaak voor, betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel komt echter niet vaak voor (Skarbnik en Goy, 2015). De diagnose is gebaseerd op pathologische beoordeling met typisch immunofenotype van CD5+, CD20+, CD43+, CD23-/+, cycline D1+, en CD10-/+ (NCCN Richtlijn, 2018). Naast het klassieke MCL-immunofenotype van CD20+, is de pathognomonische kenmerk van MCL is overexpressie van cycline D1, wat een gevolg is van

juxtapositie van het proto-oncogen CCND1 op chromosoom 11q13 met het immunoglobuline (Ig) zwareketen-gen op chromosoom 14q32. Cycline D1 kan bij bijna 100% van de monsters worden bevestigd met immunohistochemie. Het moleculaire gevolg van overexpressie van cycline D1 is ontregeling van de celcyclusregulering door het onderdrukkende effect van retinoblastoom 1 (RB1) en de celcyclusremmer p27 te overwinnen. Vaak voorkomende gelijktijdige afwijkingen zijn secundaire chromosomale en moleculaire wijzigingen met als doel eiwitten die de celcyclus en senescentie (B-lymfocyt Mo-MLV insertie regio 1 homoloog [BMI1], remmer van kinase 4a [INK4a], *alternate reading frame* [ARF], cycline D-afhankelijk kinase [CDK]4, en RB1) reguleren, en interferentie met de cellulaire respons op schade aan desoxyribonucleïnezuur (DNA) (*ataxia telangiectasia mutated* [ATM], checkpoint-kinase 2 [CHK2] en p53) (Rickert, 2013). Tegelijkertijd zijn β 2-microglobuline en lactaatdehydrogenase (LDH) verhoogd bij respectievelijk 56% en 45% van de patiënten; deze markers moeten regelmatig worden gecontroleerd op ziekteactiviteit en zijn ook van belang voor de prognose.

De *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index* (MIPI) bestaat uit de parameters van de *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-performancesstatus, leeftijd, aantal leukocyten en LDH, en deelt de patiënten in in groepen met een laag, intermediair en hoog risico, met een bijbehorende mediane totale overleving (OS, overall survival) van respectievelijk 72 maanden, 51 maanden, en 29 maanden (Vose, 2013). Het histologische patroon van MCL is ook prognostisch, met percentages complete respons (CR) van cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (CHOP) voor mantelzone/nodulaire/diffuse patronen van respectievelijk 73%, 25% en 19%, en 3-jaarsoverlevingspercentages van respectievelijk 100%, 50% en 55% (Barista, 2001). Een andere prognostische factor is de expressie van het proliferatie-geassocieerde antigen Ki-67; bij 60% van de patiënten vertoont meer dan 10% van hun tumoren een positieve aankleuring voor Ki-67, waarbij gevallen met een hoge mate van proliferatie een veel slechtere uitkomst vertonen dan tumoren met weinig proliferatie.

Het behandelbeleid bij MCL bestaat uit chemo-immunotherapeutische combinaties, meestal combinaties van rituximab-CHOP (R-CHOP) of bendamustine plus rituximab (BR) die resulteren in hoge responspercentages, maar bij de patiënten treden altijd recidieven op (Rummel et al, 2013; Kluin-Nelemans et al, 2012). Jongere, fitte patiënten hebben de mogelijkheid van zeer intensieve chemotherapie, zoals hypergefractioneerde cyclofosfamide, vincristine, doxorubicine, dexamethason (hyper-CVAD) of inductiechemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie, waarbij veel patiënten langdurige remissie bereiken (Dreyling et al, 2005; Romaguera et al, 2005). Onder de beschikbare therapieën heeft de BR-combinatie aangetoond betere verdraagbaarheid met lagere percentages van hematologische toxiciteiten, infecties, perifere neuropathie, alopecia en stomatitis in vergelijking met R-CHOP. Verder is de BR-combinatie ook toonde een betere werkzaamheid aan in die zin dat de mediane progressievrije overleving van BR significant langer is dan R-CHOP (69,5 maanden versus 31,2 maanden; $p < 0,0001$) bij behandelingsnaïeve MCL-patiënten (Rummel et al, 2013; Flinn et al, 2014). Combinatietherapie met bendamustine en

rituximab is uitgegroeid tot een van de meest gebruikte eerstelijnsregimes voor MCL, gezien het recente bewijsmateriaal waaruit blijkt dat langere progressievrije overleving met deze combinatie dan met R-CHOP (35,4 versus 22,1 maanden); en een beter veiligheidsprofiel (Martin et al, 2021). Oudere patiënten en patiënten met comorbiditeiten waardoor behandeling met standaard chemo-immunotherapieschema's uitgesloten is en stamceltransplantatie hebben echter minder mogelijkheden, en de behandeling is grotendeels palliatief. Voor deze patiënten is geen standaardbenadering voor behandeling bepaald (Dreyling et al, 2017).

Daarnaast is er tot nu toe geen overtuigend bewijs dat onderhoudstherapie met rituximab na een combinatiebehandeling met rituximab en bendamustine een voordeel geeft bij MCL. In een lopend onderzoek bij 120 patiënten met eerder onbehandelde MCL in stadium II (met hoge tumorlast > 7 cm), III of IV die werden behandeld met maximaal 6 cycli rituximab en bendamustine, gevolgd door randomisatie in een verhouding van 1:1 naar onderhoudsbehandeling met rituximab (375 mg/m² om de 2 maanden gedurende in totaal 2 jaar) of groepen met alleen observatie, kon er na een mediane observatieperiode van 4,5 jaar geen significant verschil in progressievrije overleving (PFS, progression-free survival) worden waargenomen tussen de 2 groepen ($p=0,130$, 47 voorvallen, hazard ratio [HR] 0,64, 95% BI: 0,73-1,14). De mediaan voor onderhoudsbehandeling met rituximab was nog niet bereikt, en voor de observatiegroep bedroeg de mediaan 54,7 maanden (95% BI: 40,1 - nog niet bereikt). Er was geen verschil in OS tussen de groepen ($p = 0,271$, 27 voorvallen, HR 1,53, 95% BI 0,73 - 3,32) met een mediaan van 69,6 maanden voor onderhoudsbehandeling met rituximab vergeleken met een nog niet bereikte mediaan in de observatiegroep (Rummel et al, 2016). De richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) raden onderhoudsbehandeling met rituximab na behandeling op basis van bendamustine voor mantelcellymfoom af (NCCN v5.2018).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509908-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De doelstellingen vergelijkt zanubrutinib plus rituximab, gevolgd door zanubrutinib als monotherapie, versus bendamustine plus rituximab, gevolgd door alleen observatie.

Primaire doelstelling is het vergelijken van de werkzaamheid, zoals gemeten door progressievrije overleving (PFS), bepaald door onafhankelijke centrale beoordeling.

Secundair:

- Evalueren van de werkzaamheid, zoals gemeten door de volgende zaken:
- Progressievrije overleving bepaald door evaluatie van de onderzoeker

- Totaal responspercentage (ORR), zoals bepaald door onafhankelijke centrale beoordeling en door evaluatie van de onderzoeker
- Duur van de respons (DOR), zoals bepaald door onafhankelijke centrale beoordeling en door evaluatie van de onderzoeker
- Totale overleving (OS)
- Percentage complete respons (CR) of complete metabole respons zoals bepaald door onafhankelijke centrale beoordeling en door evaluatie van de onderzoeker
- Tijd tot respons, zoals bepaald door onafhankelijke centrale beoordeling en door evaluatie van de onderzoeker
- Door de patiënt gerapporteerde resultaten
- Evaluatie van veiligheid en verdraagbaarheid

Verkenkend:

- Evalueren van de farmacokinetiek (PK) van zanubrutinib (alleen behandelgroep zanubrutinib plus rituximab) bij gelijktijdige toediening met rituximab
- Evalueren van de correlatie van bepaalde pathologische kenmerken (bijv. Ki-67) en moleculaire kenmerken (waaronder, maar niet beperkt tot, mutaties in genen en routes van de celcyclus en senescentie, reactie op DNA-schade en celoverleving) met percentage van CR of complete metabole respons, ORR, DOR en PFS.
- Evalueren van de resistentiemechanismen tegen zanubrutinib

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal, multicenter, fase 3-, open-label, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek naar zanubrutinib plus rituximab, gevolgd door zanubrutinib als monotherapie versus bendamustine plus rituximab, gevolgd door observatie bij ongeveer 500 patiënten met niet eerder behandeld mantelcellymfoom (MCL) die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie door hun leeftijd of comorbiditeiten. Het primaire werkzaamheidseindpunt is PFS zoals bepaald door onafhankelijke centrale beoordeling. De ziekterespons wordt geëvalueerd volgens de Lugano-classificatie voor non-Hodgkin-lymfoom (NHL) (Cheson et al, 2014), hierna Lugano-classificatie voor NHL genoemd.

Centrale randomisatie (1:1) wordt gebruikt om patiënten toe te wijzen aan een van de volgende behandelingen met het onderzoeksgeneesmiddel:

- Groep A: zanubrutinib plus rituximab gedurende 6 cycli, gevolgd door zanubrutinib als monotherapie
- Groep B: bendamustine plus rituximab gedurende 6 cycli, gevolgd door observatie

De randomisatie zal worden gestratificeerd naar MCL International Prognostic Index (MIPI) -score (laag vs. middelhoog of hoog), leeftijd (≥ 70 jaar vs. < 70 jaar) en geografische regio (Noord-Amerika/Europa en de regio Azië-Pacific).

De onderzoeksbehandeling moet beginnen binnen 5 dagen na randomisatie. Elke cyclus zanubrutinib en rituximab of bendamustine en rituximab bestaat uit 28 dagen. De behandelingen met de onderzoeksgeneesmiddelen worden toegediend als volgt, afhankelijk van de toewijzing aan de behandeling:

In groep A wordt zanubrutinib toegediend als twee capsules van 80 mg oraal tweemaal per dag (160 mg tweemaal per dag) met of zonder voedsel. Rituximab wordt intraveneus toegediend in een dosis van 375 mg/m², alleen op dag 1 van cyclus 1 tot en met 6. Zanubrutinib wordt toegediend voorafgaand aan de start van het infuus met rituximab. Voor patiënten die volgens de onderzoeker een hoog risico lopen op een infusiereactie, kan rituximab worden toegediend door middel van gesplitste dosering gedurende meer dan één dag tijdens de eerste en/of daaropvolgende cycli overeenkomstig de richtlijnen van de instelling.

(OPMERKING: Rituximab split dosering is niet beschikbaar in Japan op basis van lokale

labelling). Na voltooiing van cyclus 6 gaan de patiënten in groep A verder met zanubrutinib als monotherapie tot ziekteprogressie, intrekking van toestemming, overlijden, verloren voor follow-up of het einde van het onderzoek, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Na ziekteprogressie worden de proefpersonen verder gevolgd voor overleving en daaropvolgende MCL-therapieën.

In groep B wordt bendamustine intraveneus toegediend in een dosis van 90 mg/m²/dag op dag 1 en dag 2 van cyclus 1 tot en met 6, en wordt rituximab intraveneus toegediend in een dosis van 375 mg/m² op dag 1 van cyclus 1 tot en met 6. Na voltooiing van cyclus 6 krijgen de patiënten in groep B geen verdere behandeling, maar worden ze blijvend geobserveerd (inclusief evaluaties van veiligheid en werkzaamheid) tot ziekteprogressie, intrekking van toestemming, overlijden, verloren voor follow-up of het einde van het onderzoek, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Na ziekteprogressie worden de proefpersonen verder gevolgd voor overleving en daaropvolgende MCL-therapieën.

Onderzoeksproduct en/of interventie

• Groep A: zanubrutinib plus rituximab gedurende 6 cycli, gevolgd door zanubrutinib als monotherapie • Groep B: bendamustine plus rituximab gedurende 6 cycli, gevolgd door observatie Rituximab wordt toegediend via een intraveneus (IV) infuus.

Inschatting van belasting en risico

Zanubrutinib is een experimenteel middel en daarom is het niet bekend of zanubrutinib een direct voordeel voor heeft voor de patiënt. Deelnemen aan dit wetenschappelijke onderzoek kan wel of geen verbetering zijn voor de gezondheid van de patiënt. Ook al heeft de patiënt zelf geen direct voordeel, andere mensen kunnen wel voordeel hebben van wat we van dit onderzoek leren.

Nadelen van meedoen aan het onderzoek kunnen zijn:

- mogelijke bijwerkingen/complicaties van de interventie;
- mogelijke nadelige effecten/ongemakken van de metingen in het onderzoek.

Deelname aan het onderzoek betekent ook:

- extra tijd

- een extra of een langere ziekenhuisopname;
- extra testen;
- dat de patiënt zich aan afspraken moet houden;

Contactpersonen

Publiek

BeiGene Ltd.

Gateway Drive, 3rd Floor 1840
San Mateo CA 94404
US

Wetenschappelijk

BeiGene Ltd.

Gateway Drive, 3rd Floor 1840
San Mateo CA 94404
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)

- Leeftijd ≥ 70 jaar op het moment van het geven van geïnformeerde toestemming
OF leeftijd

>= 60 jaar en < 70 jaar met comorbiditeiten die autologe stamceltransplantatie uitsluiten

- Histologisch bevestigde diagnose van MCL gebaseerd op de classificatie van tumoren van hematopoëtisch en lymfoïd weefsel van de Wereldgezondheidsorganisatie van 2016
- Geen eerdere systemische behandelingen voor MCL
- Aanwezigheid van meetbare ziekte
- Beschikbaarheid van gearhiveerd weefsel ter bevestiging van de diagnose MCL, of bereid zijn een biopsie voor een vers biopt te ondergaan
- ECOG-performancestatus van 0, 1 of 2
- Levensverwachting van >= 3 maanden
- Een adequate orgaanfunctie (verwijs naar het Protocol voor meer details)
- Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen moeten zeer effectieve anticonceptiemethoden toepassen
- Mannelijke patiënten komen in aanmerking als ze seksuele onthouding toepassen, als ze een vasectomie hebben ondergaan of als ze instemmen met het gebruik van barrière-anticonceptie in combinatie met andere methodes
- In staat zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en in staat zijn de vereisten van het onderzoek te begrijpen en na te leven
- Voor alle patiënten ongeacht hun leeftijd, Creatinineklaring van >= 30 ml/min

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel bij lymfoom
- Een eerdere hematopoëtische stamceltransplantatie
- Eerdere blootstelling aan een BTK-remmer, rituximab of bendamustine
- Patiënten bij wie het doel van de behandeling tumordebulking is, voorafgaand aan een stamceltransplantatie
- Eerdere maligniteit in de afgelopen 3 jaar, met uitzondering van curatief behandeld basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, oppervlakkige blaaskanker, carcinoom in situ van de baarmoederhals of borst, of gelokaliseerde prostaatkanker met Gleason-score 6
- Een klinisch significante cardiovasculaire ziekte (Zie Protocol voor meer details)
- Voorgeschiedenis van een ernstige bloedingsstoornis zoals hemofilie A, hemofilie B, ziekte van von Willebrand, of voorgeschiedenis van spontane bloeding waarvoor een bloedtransfusie of andere medische interventie nodig was
- Voorgeschiedenis van een beroerte of intracraniale bloeding binnen de 6 maanden vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
- Niet in staat capsules in te slikken of ziekte die een aanzienlijke invloed heeft op de gastro-intestinale werking
- Actieve schimmelinfectie, bacteriële en/of virale infectie waarvoor een systemische behandeling nodig is
- Onderliggende medische aandoeningen die de toediening van het

- onderzoeksmiddel volgens de onderzoeker riskant maken of die de interpretatie van de veiligheids- of werkzaamheidsresultaten volgens de onderzoeker belemmeren
- Bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of serologische toestand wijzend op actieve hepatitis B- of C-infectie (Zie Protocol voor meer details)
 - Grote operatie binnen 4 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
 - Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
 - Vaccinatie met een levend vaccin binnen 35 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksmiddel
 - Aanwezige verslaving aan alcohol of drugs
 - Overgevoeligheid voor zanubrutinib, bendamustine of rituximab of een van de andere bestanddelen van de onderzoeksmiddelen
 - Heeft een voortdurende behandeling met een krachtige CYP3A-remmer of -inductor nodig
 - Gelijktijdige deelname aan een ander therapeutisch klinisch onderzoek
 - Patiënten die alleen in Duitsland zijn geïnccludeerd en die ernstig immuungecompromitteerd zijn

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	29-10-2021
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MabThera
Generieke naam:	Rituximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	Bendamustine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	Zanubrutinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-11-2023

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

CTIS

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

CTIS2023-509908-15-00

EUCTR2019-000413-36-NL

NCT04002297

NL75419.078.20