

Een fase 1-/2-onderzoek naar het dosisbereik, de veiligheid en werkzaamheid van Ibrutinib bij pediatrische proefpersonen met chronische graft-versus-host-ziekte (cGVHD)

Gepubliceerd: 22-08-2019 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507330-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deel A - Dosisbepaling/veiligheid
Primaire doelstelling: • Het bepalen van de aanbevolen pediatrische equivalente dosis (RPED,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54762

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PCYC-1146-IM

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Chronische graft-versus-host-ziekte

Aandoening

Chronic Graft Versus Host Disease

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pharmacyclics
Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: allo-immuniteit, graft-versus-host-ziekte, ontstekingsreactie, stamceltransplantaties

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

Deel A: PK (oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve [AUC]) om de RPED van ibrutinib voor gebruik bij pediatrische proefpersonen (leeftijd ≥ 1 tot < 12 jaar) met cGVHD te bepalen.

Deel B: De PK (AUC) en de veiligheid (tijdens de behandeling optredende bijwerkingen en afwijkende laboratoriumwaarden) van ibrutinib bij pediatrische proefpersonen (leeftijd ≥ 1 tot < 22 jaar) met cGVHD.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Deel A:

- Veiligheid, waaronder tijdens de behandeling optredende bijwerkingen, afwijkende laboratoriumwaarden en andere eindpunten van veiligheid.
- Farmacodynamiek (Bruton's tyrosine kinase-bezetting)
- Voor die proefpersonen die de behandeling voortzetten na een dosisverhoging (deel A Voortzettingscohort), zijn de secundaire eindpunten dezelfde als

hieronder beschreven in deel B.

Deel B:

- Responspercentage na 24 weken
- Duur van respons
- Totale overlevingskans
- Groei en ontwikkeling
- Immuunreconstitutie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel cGVHD minder vaak voorkomt bij kinderen dan bij volwassenen, vertegenwoordigen kinderen een aanzienlijk deel van de totale cGVHD-populatie, en is er bij hen een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit geassocieerd met de ziekte (Baird 2010). Op basis van pediatrische gegevens lijkt de pathogenese van cGVHD, hoewel nog niet volledig begrepen, in wezen hetzelfde te zijn bij volwassenen en kinderen. Recente informatie laat zien dat zowel B-cellen als T-cellen betrokken zijn bij de pathogenese van cGVHD (Sarantopoulos 2015, Allen 2014, Flynn 2014, Johnston 2014).

Dit was voor het eerst gezien/ontdekt in volwassen populaties en bevestigd in een biomarkerstudie van kinderen met cGVHD door de Children's Oncology Group. Onderzoek heeft aangetoond dat plasma biomarkers die zowel de B-cel- als de T-celfunctie beïnvloeden, in grote maten aanwezig waren in vergelijking met kinderen die een transplantatie zonder cGVHD hadden doorgemaakt (Fujii 2008, She 2007). Kinderen en adolescenten ontwikkelen cGVHD-symptomatologie op een manier die overeenkomstig is aan die van volwassenen. Klinische manifestaties van cGVHD zijn vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen, en uit zich in de huid, ogen, mondholte, gastro-intestinale (GI) tractus, lever en longen (Baird 2010).

Het primaire verschil tussen de pediatrische en volwassen populatie is dat cGVHD voorkomt bij kinderen die nog steeds groeien en zich ontwikkelen en die over het algemeen een langere levensverwachting hebben. CGVHD van het maagdarmkanaal kan leiden tot ondervoeding, verminderde gewichtstoename en lineaire groei, terwijl sclerotische huidveranderingen en gewrichtscontracturen kunnen resulteren in musculoskeletale misvormingen als een kind groeit. cGVHD bij kinderen kan leiden tot aanzienlijke morbiditeit op de lange termijn.

Chronische GVHD-behandeling bij kinderen:

Momenteel zijn er geen therapieën geïndiceerd voor de behandeling van kinderen met cGVHD. Ibrutinib is de enige therapie geïndiceerd voor volwassen patiënten met cGVHD (na het falen van één of meerdere lijnen van systemische therapie). Bij een aanzienlijk deel van de kinderen wordt de ziekte niet voldoende onder controle gehouden met de huidige behandelingen en therapieën of zijn deze dusdanig toxisch dat de effectiviteit ervan beperkt is (Jacobsohn 2010). Keuze van de behandeling bij kinderen is meestal gebaseerd op ervaring bij volwassenen en omvat vaak prednison en cyclosporine in de eerstelijns therapie (Baird 2010, Zecca 2002).

De gegevens van volwassenen, die worden gebruikt voor het evalueren van behandelingen, zijn vaak verkregen uit studies met alleen één behandel arm en geen controle groep, waarvan de responscriteria tevens slecht gedefinieerd zijn (Martin 2015). Echter zijn prospectieve studies met het gebruik sirolimus, mycofenolaat mofetil, pentostatine of extracorporale fotochemotherapie bij kinderen met cGVHD nog beperkter (Baird 2010).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507330-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deel A - Dosisbepaling/veiligheid

Primaire doelstelling:

- Het bepalen van de aanbevolen pediatrie equivalente dosis (RPED, gebaseerd op farmacokinetische [PK] en, indien van toepassing, farmacodynamische gegevens) voor gebruik bij pediatrie proefpersonen (leeftijd ≥ 1 tot < 12 jaar) met cGVHD, zoals gedefinieerd in de NIH-criteria van het consensusontwikkelingsprogramma 2014 (zie bijlage K, bijlage L en bijlage M, Jagasia 2015).

Secundaire doelstellingen:

- Het bepalen van de veiligheid van ibrutinib bij pediatrie proefpersonen met cGVHD.
- Het evalueren van de farmacodynamiek (Bruton's tyrosine kinase -bezetting) van ibrutinib bij pediatrie proefpersonen met cGVHD.

Deel A Voortzettingcohort

- Voor die proefpersonen die de behandeling voortzetten na een dosisverhoging (deel A Voortzettingcohort), zijn de secundaire eindpunten dezelfde als hieronder beschreven in deel B.

Deel B - Farmacokinetiek en onderzoek naar veiligheid

Primaire doelstelling:

- Het evalueren van de PK en de veiligheid van ibrutinib bij pediatrie proefpersonen (leeftijd ≥ 1 tot < 22 jaar) met cGVHD.

Secundaire doelstellingen:

- Het evalueren van de werkzaamheid van een ibrutinib-behandeling na 24 weken bij pediatrie proefpersonen met cGVHD.
- Het evalueren van de duur van respons op de ibrutinib-behandeling bij pediatrie proefpersonen met cGVHD.

- Het evalueren van de totale overlevingskans bij pediatrische proefpersonen met cGVHD, behandeld met ibrutinib
- Het evalueren van de veiligheid door het beoordelen van de mogelijke invloed van ibrutinib op late effecten (inclusief effecten op de groei en ontwikkeling en immuunreconstitutie) bij pediatrische proefpersonen met cGVHD.

Onderzoeksopzet

Een open-label fase 1-/2-onderzoek in meerdere centra naar het dosisbereik, de veiligheid en werkzaamheid van oraal ibrutinib bij pediatrische proefpersonen met matige of ernstige cGVHD.

Het onderzoek bestaat uit 2 delen:

Deel A - dosisbepaling en veiligheidsonderzoek voor proefpersonen van ≥ 1 tot < 12 jaar en deel B - PK-, veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek voor proefpersonen van ≥ 1 tot < 22 jaar.

De inschrijving zal gelijktijdig plaatsvinden in deel A (alleen voor proefpersonen < 12 jaar) en in deel B (alleen voor proefpersonen ≥ 12 jaar).

Zodra de RPED (voor proefpersonen < 12 jaar) is vastgesteld in deel A, gaat de inschrijving voor alle proefpersonen (leeftijd ≥ 1 tot < 22 jaar) door in deel B.

De RPED voor proefpersonen van ≥ 1 tot < 12 jaar met cGVHD is de dosis die bij benadering de equivalente blootstelling bereikt als die wordt waargenomen bij volwassen proefpersonen met cGVHD die 420 mg ibrutinib per dag kregen.

Proefpersonen ≥ 12 jaar krijgen in deel B van het onderzoek de volwassen vaste dagelijkse orale dosis van 420 mg.

Deel A - Dosisbepaling/veiligheidsonderzoek

Er zal een minimum van 12 proefpersonen van ≥ 1 tot < 12 jaar met matige of ernstige cGVHD na falen van 1 of meer lijnen van systemische behandeling worden ingeschreven. De proefpersoon zal een dosisverhoging krijgen om de RPED te bepalen. De proefpersonen krijgen eenmaal daags oraal ibrutinib, beginnend met een dosis van 120 mg/m² (equivalent aan ongeveer 50% van de cGVHD-dosis voor volwassenen, berekend met behulp van mg/m²), die na 14 dagen behandeling op het lagere dosisniveau wordt verhoogd tot 240 mg/m² (ongeveer 100% van de cGVHD-dosis voor volwassenen), op voorwaarde dat er geen veiligheidsrisico's zijn. De doses kunnen een absolute dosis van 420 mg overschrijden.

De farmacokinetische gegevens en, indien van toepassing, de farmacodynamische gegevens uit deel A zullen worden gebruikt om de RPED te bepalen die moet worden overgedragen voor patiënten van ≥ 1 tot < 12 jaar in deel B. Als de analyse van de PK-gegevens na de eerste 3 proefpersonen die werden behandeld op het 50% dosisniveau een subtherapeutische blootstelling bevestigt, kunnen de dosisniveaus vervolgens worden aangepast voor alle volgende proefpersonen die in deel A beginnen.

De RPED zal worden bepaald nadat de PK-gegevens (en, indien van toepassing, de farmacodynamische gegevens) zijn geëvalueerd op een minimum van 12 proefpersonen in deel A (≥ 1 tot < 12 jaar), waaronder een minimum van 3 proefpersonen in de jongere leeftijdsgroep (≥ 1 tot < 6 jaar). Als de oudere

leeftijdsgroep (leeftijd ≥ 6 tot < 12 jaar) 9 proefpersonen inschrijft voordat er 3 proefpersonen in de jongere leeftijdsgroep zijn ingeschreven, wordt de RPED bepaald op basis van de beschikbare gegevens en de daaropvolgende oudere leeftijdsgroep zal in deel B worden ingeschreven, terwijl de jongere leeftijdsgroep proefpersonen in deel A blijft werven. De veiligheid zal worden bewaakt tot 30 dagen na de laatste dosis ibrutinib.

Deel A Voortzettingsscohort:

Proefpersonen die deelnemen aan deel A mogen dagelijks ibrutinib blijven ontvangen in een dosis van 240 mg/m² (of de maximaal bereikte dosis) totdat de RPED is bepaald, op welk moment hun dosis kan worden aangepast. Dit cohort zal op dezelfde manier worden behandeld en geëvalueerd als voor proefpersonen uit deel B. De evaluatie van deze proefpersonen omvat de veiligheid en werkzaamheid zoals de proefpersonen in deel B.

Deel B - Farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid

Deel B zal een minimum van 10 en maximaal 32 proefpersonen inschrijven met matige of ernstige cGVHD, na falen van 1 of meer lijnen van systemische behandeling of met nieuw gediagnosticeerde matige of ernstige cGVHD. De werkzaamheidsbeoordelingen worden uitgevoerd in weken 5, 13, 25 en vervolgens om de 12 weken. De PK- en farmacodynamische gegevens zullen worden beoordeeld op week 3, dag 1.

De behandeling met ibrutinib zal doorgaan tot:

- De cGVHD van de proefpersoon vereist geen behandeling meer (de proefpersoon heeft ten minste 36 weken ibrutinib ontvangen en gebruikt gedurende ten minste 12 weken geen immunosuppressiva meer)
- De proefpersoon start een nieuw systemisch immunosuppressivum voor de behandeling van cGVHD
- Progressieve cGVHD
- Onaanvaardbare toxiciteit
- Herhaling van de onderliggende ziekte, of
- De proefpersoon overlijdt

Naast de regelmatige beoordelingen van de veiligheid en werkzaamheid, zullen de proefpersonen in deel A en B nog elke 12 maanden worden opgevolgd tot 60 maanden na inschrijving, om te beoordelen op mogelijke late effecten van ibrutinib, waaronder effecten op de groei en ontwikkeling, evenals immuunrestitutie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

zie sectie study design

Inschatting van belasting en risico

Chronische GVHD-behandeling bij pediatrische patiënten:

Momenteel zijn er geen therapieën geïndiceerd voor de behandeling van pediatrische patiënten met cGVHD en ibrutinib is de enige therapie geïndiceerd voor volwassen patiënten met cGVHD (na falen van één of meer lijnen van systemische therapie). Een aanzienlijk deel van de pediatrische patiënten onderhoudt niet voldoende ziektecontrole bij bestaande behandelingen, of ervaring met toxiciteiten die de effectiviteit ervan beperken (Jacobsohn 2010). Keuze van de behandeling bij pediatrische patiënten is meestal gebaseerd op ervaring bij volwassenen en omvat vaak prednison en cyclosporine in de frontlinie (Baird 2010, Zecca 2002).

Contactpersonen

Publiek

Pharmacyclics

Gateway Boulevard 1000
South San Francisco 94080
US

Wetenschappelijk

Pharmacyclics

Gateway Boulevard 1000
South San Francisco 94080
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Ziektegerelateerd

1. Deel A: Proefpersonen met matige of ernstige cGVHD na falen van 1 of meer lijnen van systemische behandeling.
2. Deel B: Proefpersonen met matige of ernstige cGVHD, na falen van 1 of meer lijnen van systemische behandeling of proefpersonen met nieuw begin van matige of ernstige cGVHD en die systemische immunosuppressie nodig hebben.
 - a. Proefpersonen met een nieuw begin van matige of ernstige cGVHD mogen geen eerdere systemische behandeling voor cGVHD hebben gehad, met uitzondering van corticosteroïden die binnen 72 uur voorafgaand aan de ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming zijn ontvangen.
 - b. Proefpersonen met nieuw gediagnosticeerde cGVHD kunnen andere immunosuppressiva krijgen voor profylaxe of behandeling van acute GVHD, maar als de proefpersoon prednison krijgt voor profylaxe of behandeling van acute GVHD, moet dit op het moment van inschrijving op een dosis van 0,5 mg/kg/d of minder zijn.
3. Voorgeschiedenis van allogene stamceltransplantatie
4. Leeftijd
 - Deel A: ≥ 1 tot < 12 jaar oud op het moment van inschrijving
 - Deel B: ≥ 1 tot < 22 jaar oud op het moment van inschrijving
5. Schriftelijke geïnformeerde toestemming of toestemming van ouder of voogd en instemming van kinderen die in staat zijn de aard van het onderzoek te begrijpen, per landspecifieke of centrumspecifieke normen.
6. De proefpersoon of, indien mineur, de ouder/voogd moet in staat zijn om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en een ondertekende en gedateerde ouderlijke toestemming te geven en toestemming te geven om beschermde gezondheidsinformatie te gebruiken (in overeenstemming met landelijke en plaatselijke voorschriften voor privacy van de proefpersoon); bereidheid van het kind om een instemming te geven, als dit op ontwikkelingsgebied hiertoe in staat is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van enkelvoudige orgaan genito-urinaire betrokkenheid als de enige manifestatie van cGVHD.
Gelijktijdige aandoeningen
2. Ontving een onderzoeksmiddel binnen 28 dagen vóór de inschrijving.
3. Ontving een donorlymfocyteninfusie (DLI) binnen 56 dagen vóór inschrijving.
4. Progressieve onderliggende kwaadaardige ziekte of actieve

lymfoproliferatieve ziekte na transplantatie.

5. Lopende anticoagulatiebehandeling met warfarine of een equivalente vitamine K-antagonist.

6. Voorgeschiedenis van andere maligniteiten (met uitzondering van de onderliggende maligniteit die de indicatie voor transplantatie was), met de volgende uitzonderingen:

- Maligniteit die behandeld is met curatieve opzet, waarbij geen bewijs van actieve ziekte aanwezig was voor meer dan 3 jaar voorafgaand aan de inschrijving, en waarvan de behandelend arts denkt dat er weinig kans op herhaling bestaat
- Afdoende behandelde niet-melanome vorm van huidkanker of lentigo maligne melanoom zonder huidige evidentie van ziekte
- Afdoende behandeld in situ cervixcarcinoom zonder bewijs van ziekte

7. Voorgeschiedenis van een zware operatie binnen 28 dagen vóór inschrijving of onvolledig herstel na een operatie.

8. Elke willekeurige levensbedreigende ziekte, medische aandoening of disfunctie van een orgaansysteem die naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de proefpersoon in gevaar zou kunnen brengen of een onnodig risico zou inhouden voor de resultaten van het onderzoek.

9. Een vrouwelijke proefpersoon die tijdens deelname aan dit onderzoek of binnen 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel zwanger is, borstvoeding geeft of zwanger wil worden. Een mannelijke proefpersoon die tijdens deelname aan dit onderzoek of binnen 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel van plan is om een kind te verwekken.

10. Niet bereid of niet in staat om aan alle vereiste evaluaties en procedures van het onderzoek deel te nemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 13-01-2020
Aantal proefpersonen: 2
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: ibrutinib
Generieke naam: ibrutinib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-08-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-11-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-11-2020
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	CTIS2023-507330-24-00
EudraCT	EUCTR2017-004558-41-NL
CCMO	NL67071.041.19