

Een multi*center, open*label, fase II studie waarbij Zanubrutinib wordt onderzocht in combinatie met de standaardbehandeling (Rituximab) bij patiënten met een MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance) in combinatie met anti*MAG (Myelin Associated Glycoproteine) neuropathie.

Gepubliceerd: 08-08-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Het doel is om de neuropathieklachten te verbeteren bij IgM-gerelateerde MGUS patiënten.

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Wittebloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52317

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAGNAZ

Aandoening

- Wittebloedcelaandoeningen

- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

Neuropathie (zenuwpijn)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, BeiGene Switzerland GmbH, Dr. C.J. Vaillantfonds

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-MAG (myeline geassocieerde glycoproteïne), IgM-gerelateerde neuropathie, MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance), Zanubrutinib

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het neurologisch verschil tussen baseline en aan het einde van kuur 12 volgens een neurologische klinische uitkomst maat, de iRODS.

Secundaire uitkomstmaten

Het belangrijkste secundaire eindpunt is het beoordelen van de veiligheid van de behandeling met Zanubrutinib bij IgM-gerelateerde PNP, gemeten aan de hand van Adverse Events (CTCAE), versie 5.0.

- Veranderingen in andere neurologische uitkomstparameters naast de iRODS, zoals ONLS

(Overall Neuropathy Limitations Scale), 10 meter looptest, ataxie score, gemodificeerde INCAT (The Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment) sensorische sum score (mISS) en gripsterkte (kracht)

- Percentage patiënten met >4 punten verschil gemeten met iRODS na 12 cycli van de behandeling

- Hematologische en immunologische respons
- Moleculaire profilering en relatie met respons en hematologische en immunologische parameters
- Relatie tussen neurologische , hematologische en immunologische uitkomstparameters
- Kwaliteit van leven beoordeling (EQ*5D) voor, tijdens en na behandeling
- Patiënten globale indruk van verandering (PGIC) tijdens en na de behandeling
- Algehele overleving (OS)
- Progressievrije overleving (PFS) (hematologisch)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met een MGUS (monoclonal gammopathy of unknown significance) gebaseerd op een IgM-monoklonale eiwit, hebben vaak last van neuropathie klachten. In 70% van de gevallen blijkt het het IgM-eiwit anti-myeline geassocieerde glycoproteïne (MAG) bindings eigenschappen te hebben waardoor patiënten last krijgen van progressieve neuropathie klachten. De standaardbehandeling voor de IgM-gerelateerde neuropathie bestaat op uit 4 giften Rituximab. Op deze behandeling wordt bij ongeveer 30% van de patiënten verbetering van de klachten bereikt. IgM-gerelateerde neuropathie komt ook voor bij de ziekte van Waldenström.

Doel van het onderzoek

Het doel is om de neuropathieklachten te verbeteren bij IgM-gerelateerde MGUS patiënten.

Onderzoeksopzet

40 proefpersonen zullen behandeld worden met Rituximab in combinatie met Zanubrutinib. Rituximab zal 1x per week toegediend worden, 4 weken lang. Zanubrutinib zal tegelijkertijd starten met 4x 80 mg capsules per dag, 28 dagen lang. Elke kuur duurt 28 dagen. Zanubrutinib gaat minimaal 6 maanden en maximaal 12 maanden (en bij sterke verbetering van klachten nog langer) door.

Evaluaties vinden op verschillende momenten plaats en evaluatie van effectiviteit na 6 kuren en 12 kuren. Bij het behalen van een minimale hematologisch respons of beter na 6 kuren zal de behandeling met Zanubrutinib doorgaan tot 12 kuren. Na 12 kuren en het behalen van een zeer goede of beter hematologisch respons kan Zanubrutinib voortgezet worden. Zo niet dan stopt Zanubrutinib na 12 kuren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen behandeld worden met Rituximab in combinatie met Zanubrutinib. Rituximab zal 1x per week toegediend worden, 4 weken lang, zoals de standaardbehandeling. Het verschil is dat naast Rituximab, Zanubrutinib zal starten met 4x 80 mg capsules per dag, per kuur van 28 dagen lang. Zanubrutinib gaat minimaal 6 maanden en maximaal 12 maanden (en bij sterke verbetering van klachten nog langer) door.

Inschatting van belasting en risico

Met deelname aan dit onderzoek krijgt de patiënt een behandeling die normaal gesproken niet aan patiënten met een IgM-gerelateerde neuropathie bij MGUS wordt gegeven. De behandeling verbetert mogelijk de neuropathie-klachten waardoor de kwaliteit van leven voor deze patiënten kan verbeteren. Er is geen garantie op een direct voordeel voor de patiënt.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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)

- In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven

Aanvullende voorwaarden:

- Demyelinerende polyneuropathie gedefinieerd door elektrofysiologische criteria volgens

EFNS/PNS PDN richtlijn, 201018

- Enige functionele beperking; gedefinieerd als een iRODS-* 44 bij aanvang

- Leeftijd * 18 jaar

- IgM MGUS, gedefinieerd als de aanwezigheid van een IgM M*eiwit (detecteerbaar maar < 30 g/L) EN verhoogd totaal IgM-gehalte in serum

- Aanwezigheid van anti MAG-antilichamen * 10.000 titereenheden, gemeten met de ELISA Bühlmann

- ECOG-prestatiescore 0, 1 of 2

- Adequate hematologische laboratoriumwaarden gedefinieerd als hemoglobine * 5.0 mmol/L neutrofielen > $1,0 \times 10^9/L$ en bloedplaatjes > $100 \times 10^9/L$

- Adequate laboratoriumwaarden voor lever- en nierfunctie, gedefinieerd als ASAT/ALAT < $3 \times ULN$, bilirubine < $1,5 \times ULN$ en creatinineklaring * 30 ml/min

- Geen voorgeschiedenis van ernstige bloedingsstoornis zoals hemofilie A, hemofilie B, von Willebrand of voorgeschiedenis van spontane bloedingen die bloedtransfusie of andere medische interventie

- Eerdere behandeling met intraveneuze immunoglobulinen is toegestaan als > 3 maanden voor opname

- Eerdere behandeling voor PNP met Anti CD20 MoAb en/of cyclofosfamide is alleen toegestaan als gegeven > 6 maanden voor opname

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Hematologische maligniteit, bijv. multipel myeloom of bevestigde Waldenstrom's Macroglobulinemie op basis van beenmerganalyse
- Elke voorgeschiedenis van maligniteit van een orgaansysteem (met andere dan gelokaliseerde basale of plaveiselcel carcinoom van de huid, oppervlakkige blaaskanker of carcinoom in situ van de baarmoederhals of borst), behandeld of onbehandeld in de afgelopen 3 jaar
- Voorgeschiedenis van ischemische beroerte binnen 180 dagen voor de eerste dosis Zanubrutinib
- Geschiedenis van CZS bloeding
- Voorgeschiedenis van erfelijke of verworven hemorragische aandoening
- Eerdere behandeling met purine-analogen (fludarabine of cladribine)
- Voorafgaande behandeling met een BTK-remmer
- Grote operatie binnen 4 weken na studiebehandeling
- Deelname aan een andere interventionele klinische studie
- Vrouwen met een vruchtbaar potentieel (WOCBP) die niet in staat of bereid zijn om zwangerschap te zogende vrouwen ook. WOCBP zal ermee instemmen om zeer effectieve anticonceptie te gebruiken voor de duur van de proefbehandeling en gedurende 120 dagen na de behandelingsstop
- Andere bekende gelijktijdige oorzaken van chronische (demyelinerende) PNP, waaronder Charcot Marie tandziekte, andere erfelijke neuropathieën, diabetes mellitus, gebruik van amiodaron, afhankelijkheid van alcohol, ander lymfoom of kwaadaardige bloeddyscrasie, Syndroom van Guillain* Barré
- Actieve, klinisch significante hart- en vaatziekten zoals ongecontroleerde aritmie, congestief hartfalen, elke hartziekte van klasse 3 of 4 (congestief hartfalen) zoals gedefinieerd door de New York Heart Association (NYHA) Functional Classification, of geschiedenis van myocard infarct binnen 6 maanden na screening
- Een voorgeschiedenis van klinisch significante ECG-afwijkingen, of een van de volgende ECG-afwijkingen bij screening:
 - o QTcF >450 msec (man)
 - o QTcF >460 msec (vrouw)
 - o Geschiedenis van genetisch lang QT-syndroom of bekende familiegeschiedenis van Torsades de Pointes
 - o Gebruik van middelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, tenzij ze permanent

stopgezet voor de duur van het onderzoek

o tweedegraads atrioventriculair (AV) blok Type II, of derdegraads AV-blok

* Gecontroleerd atriumfibrilleren is toegestaan

- Niet in staat om capsules of ziekte te slikken die de gastro-intestinale functie aanzienlijk beïnvloedt,

zoals malabsorptiesyndroom, resectie van de maag of dunne darm, symptomatische inflammatoire

darmziekte, of gedeeltelijke of volledige darmobstructie

- Ongecontroleerde actieve systemische infectie of recente infectie die parenterale antimicrobiële

behandeling die werd voltooid * 14 dagen vóór de eerste dosis studiegeneesmiddel. Actieve tuberculose

- Bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV), of serologische status die actieve

hepatitis B- of hepatitis C-infectie als volgt: aanwezigheid van hepatitis

B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of anti-hepatitis B kernantilichaam (anti-HBc).

Patiënten met anti-HBc, maar afwezigheid van

HBsAg, in aanmerking komen als hepatitis B-virus (HBV) DNA niet detecteerbaar is en als ze bereid

zijn om maandelijks monitoring voor HBV-reactivering

- Aanwezigheid van hepatitis C-virus (HCV) antilichaam. Patiënten met de aanwezigheid van HCV-

antilichamen zijn in aanmerking komen als HCV ribonucleïnezuur (RNA) niet detecteerbaar is

- Op het moment van binnenkomst van de studie, het nemen van medicijnen die sterk cytochroom P450, familie 3, onderfamilie A (CYP3A) remmers of sterke CYP3A-inductoren

- Intolerantie voor eerdere Anti CD20 MoAb of andere anti CD20 MoAb behandeling

- Voorgeschiedenis van intolerantie voor de werkzame bestanddelen of andere bestanddelen van

Zanubrutinib

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zanubrutinib
Generieke naam:	Brukinsa

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Afgewezen	
Datum:	14-12-2022
Soort:	Eerste indiening
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
EudraCT	EUCTR2021-003066-12-NL
CCMO	NL78826.041.22