

Fase 3-onderzoek naar ibrutinib in combinatie met venetoclax bij proefpersonen met mantelcellymfoom

Gepubliceerd: 16-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling: Veiligheidsinloophase: Het beoordelen van het optreden van het tumorlysesyndroom (TLS) en dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) bij gelijktijdige toediening van ibrutinib en venetoclax. Randomisatie Fase: Om te evalueren of de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52949

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PCYC-1143-CA

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Mantelcellymfoom, non-Hodgkin lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pharmacyclics

Overige ondersteuning: pharmaceutical company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: mantelcellymfoom, non-Hodgkin lymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Randomisatie Fase:

Het beoordelen of de combinatie van ibrutinib en venetoclax leidt tot een langere progressievrije overleving in vergelijking met ibrutinib en placebo bij proefpersonen met recidief of refractair MCL.

Primair eindpunt voor de behandelingsnaïeve open-label behandelgroep

Het primaire werkzaamheidseindpunt voor de behandelingsnaïeve open-label behandelgroep is het percentage complete respons (CR) gebaseerd op de beste algehele respons volgens de Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2014) - om de 3 maanden tijdens het eerste jaar, te beginnen in week 13; om de 4 maanden tijdens het tweede en derde jaar, en daarna om de 6 maanden tot het optreden van ziekteprogressie (PD)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstelling:

Veiligheidsinloophase: Het beoordelen van de respons (gedeeltelijke en volledige respons), de progressievrije overleving (PFS), de duur van de respons (DOR) en de algehele overleving (OS).

Randomisatie Fase:

- Het beoordelen of de combinatie van ibrutinib en venetoclax leidt tot een

verhoging van het volledige responspercentage (CR), het objectieve responspercentage (ORR), het negatieve remissiepercentage van de minimale resterende ziekte (MRD) bij proefpersonen die MRD-positief waren bij screening en bij wie CR, OS, DOR is bereikt en de tijd tot de volgende behandeling (TTNT) in vergelijking met ibrutinib en placebo;

- Het beoordelen van de frequentie, de ernst en de samenhang van bijwerkingen; de frequentie, de ernst en het beheer van TLS; bijwerkingen waarvoor een dosisverlaging en/of stopzetting van het onderzoeksmiddel is vereist of die leiden tot overlijden;
- Het bepalen van de farmacokinetiek (PK) van ibrutinib en venetoclax;
- Het beoordelen of de combinatie van ibrutinib en venetoclax de kwaliteit van leven verbetert in vergelijking met ibrutinib en placebo aan de hand van een vragenlijst over gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (FACT-Lym).

Secundaire eindpunten voor de behandelingsnaïeve open-label behandelgroep

- Algehele responspercentage (ORR), gedefinieerd als CR of PR volgens de Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2014) - om de 3 maanden tijdens het eerste jaar, te beginnen in week 13; om de 4 maanden tijdens het tweede en derde jaar, en daarna om de 6 maanden tot PD
- Duur van de respons (DOR), voor onderzoeksdeelnemers met een algehele respons gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van de respons (CR of PR) tot ziekteprogressie of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet - om de 3 maanden tijdens het eerste jaar, te beginnen in week 13; om de 4 maanden tijdens het tweede en derde jaar, en daarna om de 6 maanden tot PD

- Duur van de CR, voor onderzoeksdeelnemers met een CR gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van CR tot ziekteprogressie of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet - om de 3 maanden tijdens het eerste jaar, te beginnen in week 13; om de 4 maanden tijdens het tweede en derde jaar, en daarna om de 6 maanden tot PD
- Minimale residuele ziekte (MRD)-negatief remissiecijfer bij onderzoeksdeelnemers met een CR. MRD-negatieve remissie wordt op dezelfde manier gedefinieerd als beschreven in paragraaf 10.2.3 van het protocol - om de 3 maanden tijdens het eerste jaar, te beginnen in week 13; om de 4 maanden tijdens het tweede en derde jaar, en daarna om de 6 maanden tot PD
- Progressievrije overleving (PFS), gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis onderzoeksbehandeling tot ziekteprogressie, vastgesteld aan de hand van de Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson 2014), of overlijden ongeacht de oorzaak, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet - om de 3 maanden tijdens het eerste jaar, te beginnen in week 13; om de 4 maanden tijdens het tweede en derde jaar, en daarna om de 6 maanden tot PD
- Algehele overleving (OS), gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis onderzoeksbehandeling tot overlijden ongeacht de oorzaak - na progressie om de 12 weken tot overlijden
- Tijd tot de volgende therapielijn (TTNT), gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis onderzoeksbehandeling tot de startdatum van elke andere anti-lymfoombehandeling na de onderzoeksbehandeling - na progressie om de 12 weken tot overlijden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In ongeveer 6-9% van alle gevallen van non-Hodgkin-lymfoom (NHL) in de westerse wereld gaat het om mantelcellymfoom (MCL). De jaarlijkse incidentie van MCL is in de afgelopen decennia gestegen van 1 naar 2 per 100.000. MCL komt vaker voor bij oudere volwassenen. De meeste patiënten met MCL zijn mannen (gemiddelde leeftijd: 65 jaar) met een gevorderd stadium van de ziekte (d.w.z. fase III of IV). Hoewel het klinische verloop van MCL ten tijde van de diagnose enigszins traag kan zijn, verloopt de ziekte daarna steeds agressiever. Anders dan andere NHL's wordt MCL beschouwd als ongeneeslijk met standaardtherapieën en wordt het in verband gebracht met een slechte prognose en een relatief korte gemiddelde algehele overleving.

De huidige initiële therapie voor de behandeling van MCL omvat cyclofosfamide, doxorubicine, vincristine en prednison (CHOP) of hypergefractioneerde cyclofosfamide, vincristine, doxorubicine en dexamethason afgewisseld met methotrexaat en cytarabine (Hyper-CVAD), vaak in combinatie met rituximab (R-CHOP of R-Hyper CVAD). In de afgelopen jaren is behandeling met bendamustine en rituximab steeds meer toegepast nadat uit onderzoeken bleek dat de progressievrije overleving aanzienlijk werd verlengd door deze combinatie en er een positief veiligheidsprofiel werd behouden bij patiënten die niet eerder waren behandeld voor MCL.

Bij vroege recidieve of patiënten met refractaire ziekte moet het gebruik van nieuwere, doelgerichte therapieën worden overwogen. In de Verenigde Staten zijn drie niet-cytotoxische geneesmiddelen, ibrutinib, bortezomib en lenalidomide, door de FDA (Food and Drug Administration) goedgekeurd voor eerder behandelde patiënten met MCL. In de Europese Unie mocht voor de behandeling van recidief en refractair MCL alleen temsirolimus worden gebruikt totdat ibrutinib in 2014 werd goedgekeurd. Op basis van registratieonderzoeken is het responspercentage 68% (21% CR) met ibrutinib, 33% (8% CR) met bortezomib, 28% (8% CR) met lenalidomide en 22% (2% CR) met temsirolimus.

Deze geneesmiddelen worden gecombineerd met rituximab en opgenomen in standaard therapie- en onderhoudsregimes, waardoor de werkzaamheid enigszins wordt verbeterd. Ondanks het feit dat de resultaten van ibrutinib verbetering ten opzichte van temsirolimus weergaven, geeft de progressievrije overleving van ongeveer 14 maanden het belang aan van een verdere verbetering van de slechte resultaten voor patiënten met MCL-recidieven, met een gemiddelde progressievrije overleving van respectievelijk 13,9, 6,5, 4 en 4,8 maanden.

Op basis van de eerste gegevens, met een CR van 70% met een acceptabel veiligheidsprofiel in een lopend onderzoek met ibrutinib en venetoclax bij

patiënten met recidief of refractair MCL (Tam 2016) in combinatie met de duurzaamheid van responsen bij het gebruik van ibrutinib als monotherapie en venetoclax als monotherapie bij patiënten met recidief of refractair MCL bij wie CR werd bereikt met beide (Rule 2016, Gerecitano 2015), zal de combinatie van ibrutinib en venetoclax naar verwachting leiden tot diepgaande, duurzame responsen bij patiënten met recidief of refractair MCL.

In het geval van behandelingsnaïef MCL bestaat de standaardzorg voor patiënten van 65 jaar of ouder die niet in aanmerking komen voor een transplantaat uit bendamustine-rituximab (BR) of een aantal andere mogelijkheden, afhankelijk van de lichamelijke conditie. De gerapporteerde algehele responspercentages van verschillende therapeutische benaderingen voor behandelingsnaïeve MCL-patiënten met een uiteenlopende lichamelijke conditie variëren van 75-94%, de overeenkomstige CR-percentages variëren van 35-72%; voor BR, een van de meest gebruikte therapieën in de niet voor transplantatie in aanmerking komende en minder fitte behandelingsnaïeve MCL-populatie, liggen deze percentages rond de 50%. Patiënten met een TP53-mutatie zijn niet gevoelig voor chemotherapie en hebben daarom beperkte behandelingsmogelijkheden.

Op basis van recente bemoedigende resultaten in een onderzoek naar ibrutinib en venetoclax bij 24 patiënten met een mediane leeftijd van 68 jaar (algeheel CR-percentage van 71% en CR-percentage van 50% bij patiënten met een TP53-mutatie), waaronder 1 behandelingsnaïeve MCL-patiënt met een TP53-mutatie met een respons (Tam2018), is het zinnig om de combinatie van ibrutinib en venetoclax te onderzoeken bij behandelingsnaïeve MCL-patiënten van 65 jaar of ouder die niet in aanmerking komen voor transplantatie en bij patiënten met een TP53-mutatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Veiligheidsinloophase:

Het beoordelen van het optreden van het tumorlysesyndroom (TLS) en dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) bij gelijktijdige toediening van ibrutinib en venetoclax.

Randomisatie Fase:

Om te evalueren of de combinatie van ibrutinib en venetoclax zal resulteren in prolongatie van de progressievrije overleving (PFS), vergeleken met ibrutinib en placebo in deelnemers met recidief of refractair MCL.

Behandelingsnaïeve open-label behandelgroep:

Evalueren van het percentage complete respons (CR) bij behandeling met de combinatie ibrutinib en venetoclax bij onderzoeksdeelnemers met behandelingsnaïef mantelcellymfoom (MCL)

Onderzoeksopzet

Dit internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-onderzoek is ontworpen voor het vergelijken van de werkzaamheid en de veiligheid van de combinatie van ibrutinib en venetoclax versus ibrutinib en placebo bij proefpersonen met MCL.

Er is een afzonderlijke open-label behandelgroep opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van de combinatie ibrutinib en venetoclax te onderzoeken bij onderzoeksdeelnemers met behandelingsnaïef MCL. Er worden ongeveer 50 onderzoeksdeelnemers van 65 jaar of ouder en ongeveer 25 onderzoeksdeelnemers jonger dan 65 jaar met een TP53 mutatie in het onderzoek opgenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ibrutinib • Eenmaal daags 560 mg ibrutinib oraal. Ibrutinib kan worden geleverd als 560 mg tablet (1 tablet eenmaal daags oraal) of als 140 mg capsules (4 capsules eenmaaldaags).
Venetoclax • Eenmaal daags een doeldosis van 400 mg venetoclax (4 x 100 mg) oraal.
Placebo (alleen in de inlooperperiode ten behoeve van de veiligheid en in de randomisatiefase)
• Eenmaal daags een doeldosis van 400 mg placebo voor venetoclax (4 x 100 mg) oraal.
Eenmaal daags wordt 560 mg ibrutinib (4 capsules van 140 mg) oraal toegediend. De capsules met ibrutinib en de tabletten met venetoclax/placebo moeten elke dag op ongeveer dezelfde tijd en met een maaltijd en water worden ingenomen. Voor de beoordeling van het tumorlysesyndroom (TLS) en de dosisbeperkende toxiciteit (DLT) worden er in eerste instantie 6 patiënten behandeld met 560 mg ibrutinib per dag en venetoclax met een startdosis van 20 mg die in een periode van 5 weken geleidelijk wordt verhoogd tot een doeldosis van eenmaal daags 400 mg.

Inschatting van belasting en risico

Uit verscheidene in-vitro-onderzoeken is gebleken dat ibrutinib en venetoclax een actieve combinatie vormen. In één onderzoek werden MCL-cellijnen en cellen van leukemiepatiënten 72 uur lang blootgesteld aan ibrutinib, venetoclax en de combinatie. De combinatie leidde tot een aanzienlijke verhoging in de opwekking van apoptose in vergelijking met elk middel afzonderlijk (combinatie: 23%, ibrutinib: 3,8%, venetoclax: 3.0%).

In een afzonderlijk onderzoek met MCL-cellijnen werd het synergetische effect van ibrutinib en venetoclax op proliferatieremming en apoptose bevestigd door verstoring van de paden van BTK, AKT en BCL2 voor een verdere mechanistische rationale voor een gelijktijdige aanpak van deze twee oncogene paden.

Er zijn ondersteunende in-vivogegevens verkregen uit een CCMCL1/NSG-muizenmodel waarbij de combinatie van ibrutinib en venetoclax werd getest. Door de combinatie werd apoptose van MCL-tumorcellen veroorzaakt, die in verband werd gebracht met een lagere regulering van SOX11 en PAX5. Er werd een hypothese opgesteld voor een gelijktijdige lagere regulering van MCL1 via ibrutinib en

aanpak van BCL2 om bij te dragen aan het in-vitrosynergisme en de in-vivo-activiteit die in dit rapport werden beschreven.

De activiteit van venetoclax als monotherapie werd in klinisch onderzoek M12-175 met doeldoses van 200 tot 1200 mg getest bij 28 proefpersonen met recidief of refractair MCL. De ORR was 75% met een CR van 21% (Gerecitano 2015). Op basis van deze gegevens en eerdere onderzoeken met ibrutinib wordt in het lopende AIM-onderzoek (ABT-199 en ibrutinib bij MCL) de combinatie van 560 mg ibrutinib en een doeldosis van 400 mg venetoclax beoordeeld bij proefpersonen met recidief of refractair MCL. In dit onderzoek wordt de dosis venetoclax in een periode van 4 weken verhoogd na eerst 4 weken ibrutinib als monotherapie. Eenentwintig onderzoeksdeelnemers hebben responsbeoordelingen afgerond bij het meetpunt van 16 weken voor het primaire eindpunt; 10 onderzoeksdeelnemers bereikten een bevestigde CR (inclusief klaring van MRD), 4 onderzoeksdeelnemers bereikten niet-bevestigde CR, en 4 onderzoeksdeelnemers bereikten PR (Tam 2017). Deze resultaten geven een hoog responspercentage weer voor de combinatie van ibrutinib en venetoclax

Contactpersonen

Publiek

Pharmacyclics

1000 Gateway Boulevard .
South San Francisco CA 94080
US

Wetenschappelijk

Pharmacyclics

1000 Gateway Boulevard .
South San Francisco CA 94080
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)

Voor SRI en randomisatiefase

Ziektegerelateerd

- Pathologisch bevestigd MCL (in tumorweefsel) met documentatie van overexpressie van cycline D1 in verband met andere relevante markers (bijv. CD19, CD20, PAX5, CD5) of bewijs van t(11;14) zoals beoordeeld met cytogenetica, fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH) of polymerasekettingreactie (PCR);
- Ten minste 1 meetbare ziektelocatie op dwarsdoorsnedebeelden waarvoor de langste diameter $\geq 2,0$ cm is en die meetbaar is in 2 loodrecht op elkaar staande afmetingen per CT;
- Ten minste 1, maar niet meer dan 5, eerdere behandelingsregimes voor MCL inclusief ten minste 1 rituximab/anti-CD20 bevattend regime.
- Het niet behalen van ten minste een gedeeltelijke respons (PR) met of gedocumenteerd ziekteverloop na het recentste behandelingsregime;
- Proefpersonen moeten voldoende vers of in paraffine ingebed weefsel hebben., Laboratorium
- Adequate hematologische functie;
- Adequate lever- en nierfunctie., Demografisch
- Mannen en vrouwen van ≥ 18 jaar;
- Eastern Cooperative Oncology Group-prestatiestatus (ECOG PS) van ≤ 2 .

Voor behandelingsnaïeve open-label behandelgroep:

1. Pathologisch bevestigd behandelingsnaïef MCL (tumorweefsel), met documentatie van ofwel overexpressie van cycline D1 in combinatie met andere relevante markers (bijv. CD19, CD20, PAX5, CD5) of bewijs van t(11;14), bepaald door middel van cytogenetisch onderzoek, fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH), of polymerase-kettingreactie (PCR)
 - Een verslag van het lokale laboratorium is aanvaardbaar, indien beschikbaar; dit moet echter wel worden beoordeeld en goedgekeurd door het centrale pathologisch laboratorium ter verificatie van bovengenoemde criteria, voorafgaand aan insluiting
 - Als er geen verslag van het lokale laboratorium beschikbaar is, moeten een tumorblok of -glasjes naar het centrale pathologisch laboratorium worden

opgestuurd ter bevestiging van de diagnose MCL, diagnose voorafgaand aan insluiting.

2. Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar, met een TP53-mutatie
3. Meetbare ziekte op ten minste 1 locatie met een afmeting $\geq 2,0$ cm langs de langste diameter en die meetbaar is in 2 loodrecht op elkaar staande dimensies door middel van een CT-scan
4. Er moet voldoende vers of in paraffine ingebed weefsel beschikbaar zijn van de onderzoeksdeelnemers
5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus (PS) ≤ 2
6. Adequate hematologische functie, niet afhankelijk van ondersteuning door middel van transfusie of groeifactor gedurende ten minste 7 dagen vóór de eerste dosis, met uitzondering van gepegyleerd G-CSF (pegfilgrastim) en darbepoëetine, waarvoor een limiet van ten minste 14 dagen voor de eerste dosis geldt. Adequaet is gedefinieerd als:
 - Absoluut aantal neutrofielen (ANC) > 1000 cellen/mm³ ($1,0 \times 10^9/l$)
 - Aantal bloedplaatjes > 50.000 cellen/mm³ ($50 \times 10^9/l$)
 - Hemoglobine $> 8,0$ g/dl
7. Adequate lever- en nierfunctie gedefinieerd als:
 - Aspartaataminotransferase (ASAT) of alanine-aminotransferase (ALAT) in serum $\leq 3,0 \times$ de bovengrens van normaal (ULN)
 - Geschatte creatinineklaring (CrCl) ≥ 30 ml/min (Cockcroft-Gault)
 - Bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN (tenzij de toename in bilirubine te wijten is aan het syndroom van Gilbert of van niet-hepatische oorsprong is)
8. Protrombinetijd (PT) of internationaal genormaliseerde ratio (INR) $< 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) en PTT (geactiveerde partiële tromboplastinetijd [aPTT]) $< 1,5 \times$ ULN (tenzij de afwijkingen geen verband houden met een coagulopathie of bloedingsstoornis). INR $\leq 3,0$ in geval van behandeling met warfarine of andere vitamine K-antagonisten
9. Mannelijke en vrouwelijke onderzoeksdeelnemers die kinderen kunnen krijgen en instemmen met het gebruik van zowel een zeer effectieve anticonceptiemethode (bijv. implantaten, injecteerbare middelen, gecombineerde orale anticonceptiva, sommige spiraaltjes [IUD*s], volledige onthouding, of sterilisatie van de partner) als een barrièremethode (bijv. condooms, cervicale ring, spons, etc.) tijdens de behandelingsperiode en gedurende 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Voor SRI en randomisatiefase

Ziektegerelateerd

- Voorgeschiedenis of huidig bewijs van aandoeningen die samengaan met lymfoom in het centrale zenuwstelsel;
- Gelijktijdige insluiting in een ander experimenteel geneeskundig onderzoek of

eerdere therapie met ibrutinib of andere BTK-remmers;

- Eerdere behandeling met venetoclax of andere BCL2-remmers;
- Antikankertherapie inclusief chemotherapie, radiotherapie, kleinmoleculaire en experimentele middelen ≤ 21 dagen voorafgaand aan de ontvangst van de eerste dosis onderzoeksmiddel;
- Behandeling met een van de volgende middelen binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel;
- matige of sterke cytochroom P450 3A-remmers (CYP3A-remmers);
- matige of sterke CYP3A-inducers.

Voor behandelingsnaïeve open-label behandelgroep:

1. Blastoïde variant van MCL
2. Voorgeschiedenis of huidige aanwijzing van een lymfoom van het centraal zenuwstelsel
3. Gelijktijdige deelname aan een ander therapeutisch experimenteel onderzoek of eerdere therapie, met inbegrip van ibrutinib of andere BTK-remmers
4. Eerdere behandeling met venetoclax of andere BCL2-remmers
5. Voorgeschiedenis van andere maligniteiten, met uitzondering van:
 - met curatief oogmerk behandelde maligniteit en afwezigheid van bekende actieve ziekte gedurende ≥ 3 jaar vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel, waarvan de behandelend arts het risico op een recidief als laag inschat
 - adequaat behandelde non-melanoma huidkanker of lentigo maligna zonder aanwijzingen van ziekte.
 - adequaat behandeld carcinoma in situ zonder aanwijzingen van ziekte.
6. Gevaccineerd met een levend, verzwakt vaccin in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel
7. Klinisch significante infectie waarvoor i.v. systemische behandeling nodig was die ≤ 14 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel is voltooid
8. Elke ongecontroleerde actieve systemische infectie
9. Bekende bloedingsstoornissen (bijv. ziekte van Von Willebrand of hemofilie)
10. Voorgeschiedenis van beroerte of intracraniële bloeding in de 6 maanden voorafgaand aan de opname in het onderzoek
11. Bekende voorgeschiedenis van infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of actieve infectie met hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV). Onderzoeksdeelnemers die positief zijn voor antilichamen tegen het hepatitis B-core-antigeen, of voor antilichamen tegen hepatitis C moeten een negatief resultaat hebben bij een polymerase-kettingreactie (PCR), vóór insluiting. Diegenen die een positief resultaat hebben voor het hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg) of bij PCR worden uitgesloten.
12. Een ingrijpende operatie in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.
13. Elke levensbedreigende ziekte of medische aandoening die, of orgaansysteemfalen dat, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de onderzoeksdeelnemer in het gedrang zou kunnen brengen of onnodig risico zou opleveren voor de resultaten van het onderzoek
14. Huidige actieve, klinisch significante cardiovasculaire ziekte, zoals ongecontroleerde aritmie of congestief hartfalen klasse 3 of 4 volgens de

functionele classificatie van de New York Heart Association; of een voorgeschiedenis van myocardinfarct, instabiele angina pectoris, of acuut coronair syndroom in de 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie

15. Niet in staat om capsules of tabletten te slikken, of malabsorptiesyndroom, ziekte die een significant effect heeft op de maag-darmfunctie, resectie van de maag of de dunne darm, symptomatische inflammatoire darmziekte, colitis ulcerosa, of een gedeeltelijke of volledige darmobstructie

16. Behandeling met een van de volgende middelen in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel:

- Matige of sterke remmers van cytochroom P450 3A (CYP3A)
- Matige of sterke inductoren van CYP3A

17. Toediening of consumptie van een van de onderstaande producten in de 3 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel:

- grapefruit of grapefruitproducten
- bittere sinaasappel (pomerans) (inclusief marmelade met bittere sinaasappel)
- sterfruit

18. Bekende allergie voor xanthine-oxidaseremmers en/of rasburicase bij proefpersonen met bekende risicofactoren (gedefinieerd aan de hand van een hoge tumorbelasting en/of verminderde nierfunctie, nader beschreven in de paragraaf *Opzet van het onderzoek* hierboven) voor TLS

19. Onderzoeksdeelnemers met chronische leverziekte met een verminderde leverfunctie gedefinieerd als Child-Pugh-klasse B of C

20. Vrouwelijke onderzoeksdeelnemer die zwanger is, borstvoeding geeft of overweegt zwanger te worden tijdens het onderzoek of gedurende ongeveer 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel

21. Mannelijke onderzoeksdeelnemer die overweegt een kind te verwekken of sperma te doneren tijdens het onderzoek of gedurende ongeveer 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel

22. Niet bereid of niet in staat om deel te nemen aan alle vereiste onderzoeksbeoordelingen en -handelingen

23. Niet in staat om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en om een ondertekend en gedateerd toestemmingsformulier (ICF) te verstrekken of goedkeuring te verlenen voor het gebruik van beschermde gezondheidsinformatie (in overeenstemming met landelijke en lokale wetgeving met betrekking tot de privacy van onderzoeksdeelnemers)

24. Bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of andere bestanddelen van een of meer onderzoeksmiddelen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	09-11-2018
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Imbruvica
Generieke naam:	Ibrutinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Venclexta
Generieke naam:	Venetoclax
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-10-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-10-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-11-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-05-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2023
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	ID
EudraCT	EUCTR2017-000129-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03112174
CCMO	NL63543.078.17