

Een fase II studie met LBH589, oraal toegediend, bij volwassen patiënten met Multipel Myeloom (MM) die tenminste twee eerdere behandelingen gehad hebben, waarbij de ziekte niet meer reageert op laatste behandeling.

Gepubliceerd: 14-05-2007 Laatst bijgewerkt: 08-05-2024

Primaire doel: het onderzoeken van de hematologische respons (compleet / partieel per Bladé criteria) na een behandeling met LBH589 (oraal; 20 mg per dag, 3 x per week), in patiënten met MM die tenminste 2 eerdere behandelingen hebben doorlopen bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Plasmacelneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON30969

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LBH589 voor behandeling van refractair Multipel Myeloom

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata
- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

Multipel Myeloom; ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Financiering door de sponsor (Novartis Pharma)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: LBH589, Multipel Myeloom, oraal

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vast stellen van het percentage patiënten met een hematologische response middels Bladé criteria: het gehalte M-proteïne in bloed, FreeLite(TM) test in bloed, Bence-Jones eiwit in urine, response in been merg, op osteolytische laesies in het skelet (op indicatie) evenals radiologisch onderzoek in geval van extramedullaire ziekte.

Secundaire uitkomstmaten

Bepalen en berekenen van de ziektegraad middels de criteria beschreven door Bladé (1998) en Durie (2006), waarbij dezelfde parameters worden bekeken als in de primaire onderzoeksvariabelen.

De veiligheid wordt geëvalueerd door het onderzoeken van de frequentie van (ernstige) bijwerkingen en laboratorium data (het ontstaan, verslechteren of verbeteren hiervan) middels de CTCAE graderingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipel myeloom (MM), ook wel ziekte van Kahler genoemd, is een tot nu toe

ongeneeslijke woekering van plasmacellen. MM neemt ongeveer 10% van de de hematologische maligniteiten voor rekening. In de meerderheid van de gevallen produceren klonale myeloma plasmacellen een overvloedig monoklonaal immunoglobuline. In zeldzame gevallen, in oligo- of non-secernerende myeloma, zijn slechts kleine hoeveelheden of helemaal geen lichte of zware ketens gedetecteerd in het bloed of urine.

De behandelingsmogelijkheden zijn de laatste jaren sterk verbeterd, hetgeen heeft geleid tot verlenging van de levensduur, maar niet tot genezing. Daarom is er behoefte aan klinisch onderzoek met nieuwe middelen.

De woekering van plasmacellen resulteert in skeletaafbraak (door lytische laesies of osteoporose) gecombineerd met andere voorkomende klinische symptomen als anemie, nierinsufficiëntie en hypercalcemie.

LBH589 behoort tot een nieuwe klasse antikanker middelen. Het is een oraal toegediend (histon) deacetylase remmer, afgekort tot (H)DACi. Het grijpt aan op chromatine en transcriptie factoren en verandert specifiek genregulatie inclusief tumor suppressie genen. Preklinische studies tonen aan dat LBH589 apoptose of differentiatie induceert in MM cellijnen inclusief welke ongevoelig zijn voor conventionele therapieën.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: het onderzoeken van de hematologische respons (compleet / partieel per Bladé criteria) na een behandeling met LBH589 (oraal; 20 mg per dag, 3 x per week), in patiënten met MM die tenminste 2 eerdere behandelingen hebben doorlopen bij wie de ziekte niet meer reageert op de laatste behandeling.

Secundair:

1. Vaststellen van de ziekte per Bladé criteria (1998)
 - a. percentage algemene (complete, partiele of minimale) respons
 - b. klinisch nut (complete, partiele of minimale response of stabiele ziekte)
 - c. duur van de complete/partiele respons
 - d. tijd tot respons (CR/PR)
 - e. progressievrije overleving
2. Vaststellen van de ziekte per Durie criteria (2006)
3. Evalueren van veiligheid en verdraagbaarheid van LBH589 (oraal ingenomen)
4. Farmacokinetiek van LBH589
5. Verzamelen van correlatieve wetenschappelijke gegevens, inclusief voor algemene chromosomale afwijkingen van MM, Cycline D1 eiwit expressie , bot markers, en angiogenese markers welke verband zouden kunnen hebben met werkzaamheid en respons.

Onderzoeksopzet

Een fase II, éénarmige, open-label, multicenter studie met LBH589, oraal toegediend.

De onderzoeksopzet gaat uit van gefaseerde inclusie in 3 fases om de nul hypothese dat het respons percentage 10% of minder is te testen tegen de alternatieve hypothese dat het respons percentage groter is dan 10%.

- In fase 1 zullen 36 patiënten worden ingesloten. Ten minste 4 patiënten dienen te worden gezien die op de behandeling reageren om fase 2 te kunnen openen. Indien dit niet wordt bewerkstelligd zal de inclusie worden gesloten en de nul hypothese niet worden verworpen.
- In fase 2 zullen 36 nieuwe patiënten worden ingesloten. Ten minste 9 patiënten (uit de totale groep van 72 patiënten) dienen te worden gezien die op de behandeling reageren om fase 3 te kunnen openen. Indien dit niet wordt bewerkstelligd zal de inclusie worden gesloten en de nul hypothese worden verworpen.
- In fase 3 zullen 72 nieuwe patiënten worden ingesloten. Ten minste 22 patiënten (uit de totale groep van 144 patiënten) dienen te worden gezien die op de behandeling reageren om de nul hypothese te kunnen verwerpen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit betreft een open-label studie. Alle patiënten zullen hetzelfde behandelingsschema krijgen. LBH589 zal oraal worden ingenomen: 20mg één maal daags op maandag, woensdag en vrijdag, iedere week.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van LBH589.

Er zullen extra controlevisites en onderzoeken nodig zijn gedurende de behandelingsfase Deze aanvullende onderzoeken (inclusief de ECG monitoring) zijn omwille van de veiligheid of het testen van de werkzaamheid. Extra bloedafnames vinden plaats omwille van evaluatie van de farmacokinetiek en het monitoren van de schildklierfunctie. Aanvullende MUGA scans, (echo)cardiografie en ECG's worden genomen voor het meten van de cardiale veiligheid. Mogelijk zijn er voor het meten van de werkzaamheid aanvullende beenmergbiopsies en radiologische beeldvorming nodig. Het afnemen van bloed en beenmerg kan pijn, een blauwe plek of bloeding veroorzaken op de prikplaats en/of op de plaats van de biopsie.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
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)

1. Symptomatische Multipel Myeloom (Kyle, et al 2003). De volgende drie criteria moet aan voldaan worden:
 - a). Monoklonale immunoglobuline (piek op elektroforese of een band op immunofixatie) in serum of in 24-uurs urine (of aantonen van M proteïne in cytoplasma van plasma cellen voor niet secernerende myeloma)
 - b). (Klonale) plasma cellen in been merg of plasmocytoma
 - c). Gerelateerde orgaan- of weefselbeschadiging (anemie, hypercalcemie, lytische botlaesies, nierinsufficiëntie, hyperviscositeit, amyloïdose or terugkerende infecties)
2. Patiënten moeten ten minste twee eerdere behandeling voor MM hebben afgerond (waaronder bortezomib of lenalidomide) en de ziekte dient op de meest recente behandeling niet meer te reageren.

3. ECOG ≤ 2
4. Patiënten moeten aan de volgende bloedwaarden voldoen:
 - ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - Hemoglobine $\geq 8 \text{ g/dl}$
 - Trombocyten $\geq 75 \times 10^9/L$
 - 24 -uurs kreatinine klaring $\geq 50 \text{ mL/min}$ (of serum kreatinine $< 2 \times$ normaal)
 - ASAT en ALAT $\leq 2.5 \times$ normaal
 - bilirubine $\leq 1.5 \times$ normaal
 - Albumine $\geq 2.5 \text{ g/dl}$
 - Kalium, fosfaat, calcium en magnesium $\geq$ normaal,
 - Normale schildklier functie (TSH en vrij T4) (hypothyreoïdie gecorrigeerd door supplementen is toegestaan)
5. Baseline LVEF $\geq$ laagste normal waarde

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met een (H)DAC remmer
2. Verminderde hartfunctie, inclusief screening ECG met QTc $> 450 \text{ msec}$, aangeboren verlengde QT, bekend met ventriculaire tachycardie, ventrikel fibrillatie of torsades de pointes, bradycardie (< 50 slagen per minuut), myocard infarct of instabiele angina binnen maanden voor start studiemedicatie, hartfalen (NYHA klasse III of IV), rechter bundeltakblok of linker anterior hemiblok en niet gecontroleerde hypertensie
3. Gebruik van medicatie met een verhoogd risico op verlenging van het QT interval of op torsades de pointes
4. Gebruik van CYP3A4 remmers
5. Verminderde functie van het maagdarmsstelsel waardoor de opname van LBH589 beïnvloed kan worden (inclusief diarree $> \text{CTCAE graad } 1$)
6. Andere ongecontroleerde en ernstige aandoening
7. Bestraling, chemotherapie, experimentele medicatie, immunomodulatoren of immunotherapie ≤ 3 weken voor start studiemedicatie
8. Grote operatie ≤ 4 weken voor start studiemedicatie
9. Hoge dosis steroiden ≤ 2 weken voor start studiemedicatie
10. Hoge dosis corticosteroiden als enige component van de meest recente behandelingsplan

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	04-06-2007
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	geen
Generieke naam:	geen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2007
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2007
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2008
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2006-004087-31-NL
CCMO	NL16664.029.07