

Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in fase 3 van siltuximab (anti-IL-6 monoklonaal antilichaam) of placebo in combinatie met VELCADE en dexamethason voor de behandeling van patiënten met recidiverend of resistent multipel myeloom

Gepubliceerd: 15-03-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is te bepalen of er een verbetering is in progressievrije overleving (PFS, progression-free survival) wanneer siltuximab wordt toegevoegd aan VELCADE®*(bortezomib) en dexamethason bij patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Plasmacelneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36750

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CNT0328MMY3001

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata
- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

Multipele myelomen, ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen Biologics B.V. (voordien gekend als Centocor B.V)
vertegenwoordigd door Global Clinical Operations

Overige ondersteuning: Janssen Biologics B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dexamethason, multipele myelomen, Siltuximab, velcade

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid van dit onderzoek is PFS volgens de criteria van de EBMT.

Secundaire uitkomstmaten

De eindpunten voor de secundaire werkzaamheidsmetingen omvatten:

- *Algemene overleving
- *Algemeen responspercentage volgens de criteria van de International Myeloma Working Group (IMWG) en EBMT
- *Proportie van patiënten met een stijging in hemoglobine van $\geq 2\text{g/dl}$ t.o.v. het begin zonder gebruik van erytropoëtestimulerend middel of bloedtransfusies
- *Duur van de respons

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Preklinisch en voorlopig beschikbaar klinisch onderzoek ondersteunt de combinatie siltuximab, VELCADE en dexamethason in deze patiëntenpopulatie. Daarenboven is siltuximab veilig bevonden wanneer gegeven in combinatie met

VELCADE/melfalan/prednison.

De therapie VELCADE+ lage dosis dexamethason geselecteerd als vergelijking is een veel gebruikte standaardtherapie voor recidiverend en refractair multipel myeloom . Deze therapie laat een aangroeiend voordeel zien tov enkel VELCADE als therapie.

VELCADE+ lage dosis dexamethason wordt goed verdragen in doseerregimes die langer duren dan 1 jaar continue behandeling. Hierbij worden ook studies in rekening gehouden waar VELCADE als re-treatment wordt gegeven aan patiënten die voordien een respons hadden.

Deze studie is opgemaakt om een volledige evaluatie te maken van de ratio voordeel/risico van siltuximab wanneer toegevoegd aan de standaardtherapie VELCADE+ lage dosis dexamethason.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is te bepalen of er een verbetering is in progressievrije overleving (PFS, progression-free survival) wanneer siltuximab wordt toegevoegd aan VELCADE®*(bortezomib) en dexamethason bij patiënten met recidiverend of resistent multipel myeloom.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn de evaluatie van de veiligheid, aanvullende maatregelen met klinische voordelen, door de patiënt gemelde resultaten (PRO's, patient-reported outcomes), farmacokinetiek van dexamethason en siltuximab, antilichamen tegen siltuximab (immunogeniciteit), verkenning van biologische markers en gezondheidseconomische resultaten.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek in fase 3. Ongeveer 500 patiënten met recidiverend of resistent multipel myeloom worden 1:1 gerandomiseerd op siltuximab, VELCADE en dexamethason of placebo, VELCADE en dexamethason. Het primaire eindpunt is PFS volgens de Criteria van de European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) (Blade et al, 1998). De eindanalyse van het primaire eindpunt PFS wordt uitgevoerd wanneer 312 voorvallen (progressie van de ziekte of dood) geregistreerd zijn. De eindanalyse van algemene overleving wordt uitgevoerd na 280 geregistreerde sterfgevallen. Naar verwachting zal dat plaatsvinden na ongeveer 5 jaar van het begin van de eerste patiënt met de onderzoeksbehandeling.

De farmacokinetiek van dexamethason alleen met VELCADE toegediend, en in combinatie met VELCADE en siltuximab zal worden bepaald bij ongeveer 60 patiënten (ongeveer 30 per behandelingsarm) in geselecteerde klinische centra. Circulerende multipel myeloomcellen (CMMC) worden geëvalueerd bij minstens 200 patiënten in geselecteerde klinische centra.

Een onafhankelijke commissie voor opvolging van de gegevens (IDMC) wordt opgezet voor continu toezicht op de veiligheid van de patiënten gerekruteerd voor dit onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ongeveer 500 patiënten zullen 1:1 worden gerandomiseerd met behulp van een IVRS in 1 van de volgende blinde behandelingsarmen: •>Arm A: Siltuximab, VELCADE en dexamethason - om de 21 dagen herhaald - Siltuximab: 11 mg/kg, IV infusie over 1 uur, dag 1 - VELCADE: 1,3 mg/m² IV push, dagen 1, 4, 8, 11 voor cycli 1 tot 8; dan dagen 1 en 8 voor cyclus 9 en later - Dexamethason: 20 mg oraal, de dag van en de dag na toediening van VELCADE •>Arm B: placebo, VELCADE en dexamethason - om de 21 dagen herhaald - Placebo: 1 uur durende IV infusie, dag 1 - VELCADE: 1,3 mg/m² IV push, dagen 1, 4, 8, 11 voor cycli 1 tot 8; dan dagen 1 en 8 voor cyclus 9 en hoger - Dexamethason: 20 mg oraal, de dag van en de dag na toediening van VELCADE. De behandelingsarmen zullen niet gekruist mogen worden.

Inschatting van belasting en risico

Duur van deelname aan het onderzoek

Selectieperiode: De selectie moet optreden binnen 21 dagen vóór de eerste toediening van onderzoeksmiddel.

Behandelingsperiode: De behandeling wordt volgehouden tot progressie van de ziekte, dood, onaanvaardbare toxiciteit ondanks dosisaanpassingen of uitstel van toediening, of intrekking van toestemming voor de onderzoeksbehandeling, wat het eerst optreedt. De patiënten die een bevestigde CR bereiken moeten ten minste 2 aanvullende cycli van het toegewezen behandelingsschema krijgen.

Follow-upperiode: Alle patiënten ondergaan controlebezoeken na 4 weken (bezoek aan het einde van de behandeling), 8 weken en 12 weken na de laatste toediening van onderzoeksmiddel, en daarna volgt om de 3 maanden een opvolging voor overleving tot het einde van onderzoek. Voor patiënten die stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel voordat de aandoening progresseert, moeten de evaluaties voortgezet worden zoals gepland tot bevestiging van progressie van de ziekte, dood, het begin van een nieuwe behandeling voor multipel myeloom, intrekking van toestemming voor deelname aan het onderzoek, of het einde van onderzoek, wat het eerst optreedt. Patiënten met progressie van de ziekte moeten opgevolgd worden voor latere behandelingen tegen multipel myeloom en overleving.

Definitie van einde van het onderzoek: Het onderzoek zal eindigen op het tijdstip van de eindanalyse, dit is na registratie van 280 overlijdens. Naar verwachting zal dat ongeveer 5 jaar na het begin van de eerste patiënt met de onderzoeksbehandeling plaatsvinden. Patiënten die baat hebben bij de behandeling (volledig respons [CR] of partiële respons [PR]) aan het einde van het onderzoek kunnen in aanmerking komen voor toediening van siltuximab in een afzonderlijk protocol.

Voor het risico: kijk bij punt E 9

Contactpersonen

Publiek

Janssen Biologics B.V. (voordien gekend als Centocor B.V) vertegenwoordigd door Global Clinical Operations

Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
Nederland

Wetenschappelijk

Janssen Biologics B.V. (voordien gekend als Centocor B.V) vertegenwoordigd door Global Clinical Operations

Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
Nederland

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)

- Mannen en vrouwen van 18 jaar of ouder
- De patiënten moeten een geconfirmeerde diagnose hebben van multipel myeloom die behandeling vraagt.
- De patiënten moeten een meetbare secretore aandoening hebben
- De patiënten moeten 1 tot 3 eerdere behandelingslijnen hebben gekregen voor multipel

myeloom met een respons (minimaal [MR] of beter) op ten minste 1 eerdere kuur, en
-De patiënten moeten progressie vertonen of resistent zijn voor de meest recente behandelingslijn.
-De patiënten hoeven niet resistent te zijn tegen proteasoomremmer
Zie ook protocol pg 30

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Diagnosis van primaire amyloidose, plasmacel leukemie of andere condities waarbij een paraproteïne aanwezig is in afwezigheid van een klonale plasmacelinfiltratie met lytische been laesies.
- Graad 1 perifere neuropathie met pijn of Graad 2 of hoger perifere neuropathie
- Allogene beenmerg transplantatie binnen 28 dagen voor de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie. Patienten met een beenmergtransplantatie binnen de 12 maanden na de start van de studie mogen ook niet meedoen
- chemo- of radiatietherapie binnen 21 dagen voor de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie
- klinisch significante infectie, incl gekende HIV of hepatitis C infectie, of gekende hepatitis B positief oppervlakte antigen
- significante hartziekten gekarakteriseerd door significante ischemische coronaire ziekte, significante arrhythmieën, or congestief hartfalen (NYHA Klasse III of IV) of myocardinfarct binnen 6 maanden voor de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie
- gekende ernstige infuus-gerelateerde reactie op monoklonale antilodien of op murine, chimere of humane proteïnen
- voordien blootgesteld aan stoffen die IL-6 of hun receptor als doel hadden

Zie ook protocol pg 31

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Zal niet starten
(Verwachte) startdatum: 31-03-2011
Aantal proefpersonen: 12
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: dexamethason
Generieke naam: dexamethason
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Siltuximab (CNTO328)
Generieke naam: Siltuximab (CNTO328)
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Velcade
Generieke naam: bortezomib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-03-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)
Goedgekeurd WMO
Datum: 09-05-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Isala Klinieken (Zwolle)

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	EUCTR2009-017237-22-NL
CCMO	NL35314.075.11