

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo gecontroleerde fase III studie in meerdere centra waarin panobinostat in combinatie met bortezomib en dexamethason wordt onderzocht bij patiënten met teruggekeerde multipel myeloom (*ziekte van Kahler*)

Gepubliceerd: 23-11-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Gezien de medische noodzaak van betere behandelingsstrategieën voor patiënten met eerder behandelde en recidiverende MM is het doel van dit fase-III-onderzoek de vergelijking van behandeling met bortezomib/dexamethason + panobinostat met bortezomib/...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38264

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PANORAMA-1

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Multipel Myeloom, ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: combinatieherapie, Multipel Myeloom (Kahler), panobinostat (LBH589), teruggekeerd of teruggekeerd-refractair

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving (PFS).

Secundaire uitkomstmaten

Algehele overleving, duur van respons, percentage (bijna) complete responsen, veiligheid van de combinatiebehandeling, aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en symptomen van MM.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipel myeloom (MM) is een systemische maligne aandoening die het laatste differentiatiestadium van de B-celijn, de plasmacellen, aantast. De introductie van nieuwere behandelingen zoals thalidomide, bortezomib (BTZ), of intensieve behandeling die is gered door autologe stamceltransplantatie, heeft de uitkomst voor patiënten verbeterd, maar de ziekte blijft ongeneeslijk.

Doel van het onderzoek

Gezien de medische noodzaak van betere behandelingsstrategieën voor patiënten met eerder behandelde en recidiverende MM is het doel van dit fase-III-onderzoek de vergelijking van behandeling met bortezomib/dexamethason + panobinostat met bortezomib/dexamethason + placebo bij patiënten met eerdere behandelde MM bij wie de ziekte weer is opgetreden of bij wie sprake is van

ziekteprogressie. Het is de bedoeling dat dit onderzoek wordt opgenomen bij de registratie-aanvraag voor panobinostat voor MM.

Onderzoeksopzet

Dit is een multinationalaal, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek in meerdere centra met een zogenaamd *group sequential design* met twee tussentijdse analyses.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelingsfase 1: 24 weken gecombineerde behandeling met panobinostat of placebo + bortezomib/dexamethason (8 cycli die elk 21 dagen duren). Behandelingsfase 2: 24 weken gecombineerde behandeling met panobinostat of placebo + bortezomib/dexamethason (4 cycli die elk 42 dagen duren). Alle patiënten krijgen behandeling in het kader van het onderzoek tot het eind van week 24 (acht cycli van 21 dagen). Patiënten met klinisch gunstige effecten in fase 1 zullen behandeling in het kader van het onderzoek voortzetten tot week 48 (vier extra cycli van 42 dagen).

Inschatting van belasting en risico

- * Elke mogelijke bijwerking van panobinostat, bortezomib en dexamethason
- * Lichamelijke onderzoeken waaronder regelmatige observaties, beenmergaspiraats, standaardskeletonderzoek, MUGA, vragenlijsten over kwaliteit van leven, ECG, bloed voor regelmatige controle van hematologie (met inbegrip van stollingsparameters), bloedchemie, zwangerschapstest met bloed/urine.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem

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. Patiënt heeft eerder de diagnose multipel myeloom (MM) gehad, op basis van de definities van IMWG uit 2003. Aan de volgende drie criteria moet worden voldaan:
 - a. Monoklonaal immunoglobuline (M-component) bij elektroforese en bij immunofixatie op basis van serum of op basis van totale 24-uursurine
 - b. (Klonale) plasmacellen in beenmerg $\geq 10\%$ of met biopsie aangetoond plasmacytoom
 - c. Gerelateerde verstoorde orgaan- of weefselfunctie (CRAB-symptomen: anemie, hypercalciëmie, lytische botlaesies, nierinsufficiëntie, hyperviscositeit, amyloïdose of recidiverende infecties)
2. Patiënt die eerder eerste- tot derdelijnsbehandeling hebben ondergaan en die herbehandeling van myeloom (conform IMWG 2003) nodig hebben voor een van de twee hieronder genoemde aandoeningen:
 - a. Recidiverend, gedefinieerd door ziekte die opnieuw bij een patiënt optrad en die reageerde op een eerdere behandeling met een MR of beter en zonder progressie gedurende deze behandeling, en ook niet 60 dagen na de laatste dosis van deze behandeling. Patiënten die eerder met bortezomib (BTZ) zijn behandeld, komen in aanmerking.
 - b. Recidiverend en niet reagerend op behandeling, mits aan beide voorwaarden wordt voldaan:
 - i. patiënt recidiveerde bij minstens één eerderelijnsbehandeling
 - ii. en patiënt reageerde niet op een anderelijnsbehandeling (buiten bortezomib), doordat hij geen MR bereikte, of doordat progressie optrad tijdens deze behandeling, of binnen 60 dagen na de laatste dosis.
 - iii. Patiënt had meetbare ziekte op grond van M-proteïne bij screening voor het onderzoek, gedefinieerd als minstens een van de volgende metingen, volgens de grenzen die zijn bepaald in de definities van IMWG uit 2003 (Kyle et al, 2003) met betrekking tot deze ziekte:
 - M-proteïne in serum ≥ 1 g/dl (≥ 10 g/L)

- M-proteïne in urine ≥ 200 mg/24 u
- 4. Patiënten die worden behandeld met plaatselijke radiotherapie met of zonder gelijktijdige blootstelling aan steroïden voor pijnbestrijding of behandeling van ruggenmerg-/zenuwwortelcompressie, komen in aanmerking. Er moeten twee weken zijn verstreken na de laatste radiotherapie, waarbij beperkte veldgrootte is aanbevolen. Patiënten die gelijktijdig radiotherapie moeten ondergaan, dienen zich pas aan het protocol te houden als de radiotherapie is afgerond, en er twee weken zijn verstreken na de laatste behandeling.
- 5. Performancesstatus van ECOG ≤ 2
- 6. Patiënt heeft binnen drie weken voor aanvang met de studiemedicatie de volgende laboratoriumwaarden:
 - a. Absolute neutrofielentelling $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - b. Trombocytentelling $\geq 100 \times 10^9/l$
 - c. Voor aanvang serumkalium, magnesium, fosfor binnen normale grenswaarden (WNL)
 - d. Totaal calcium (gecorrigeerd voor serumalbumine) of geïoniseerd calcium $\geq$ ondergrens van de normaalwaarde, en niet hoger dan CTCAE-graad 1 bij verhoogde waarde
 - e. AST/ASAT en ALT/ALAT $\leq 2,5$ x de bovengrens van de normaalwaarde
 - f. Totaal bilirubine in serum $\leq 1,5$ x de bovengrens van de normaalwaarde (of $\leq 3,0$ x de bovengrens van de normaalwaarde indien de patiënt het syndroom van Gilbert heeft)
 - g. Concentraties serumcreatinine $\leq 1,5$ x de bovengrens van de normaalwaarde, of berekende creatinineklaring ≥ 60 ml/min

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met ziekteprogressie bij alle eerderelijnsbehandelingen voor MM
2. Patiënten die eerder niet reageerden op bortezomib
3. Ontvanger van allogene stamceltransplantatie met graft-versus-hostaandoening die actief is of immunosuppressie vereist
4. Patiënt die bortezomib of dexamethason of bestanddelen van deze geneesmiddelen niet verdraagt, of een contra-indicatie heeft voor een van beide geneesmiddelen, conform het plaatselijke toepasselijke registratiedossier
5. Patiënt heeft perifere neuropathie graad ≥ 2 of perifere neuropathie graad 1 met pijn bij klinisch onderzoek binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie
6. Patiënt is eerder behandeld met deacetylaseremmers, zoals panobinostat
7. Patiënt die valproïnezuur nodig heeft voor een medische aandoening tijdens het onderzoek, of binnen 5 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van panobinostat/behandeling in het kader van het onderzoek
8. Patiënt die gelijktijdig een antikankermedicijn gebruikt (bisfosfonaten zijn uitsluitend toegestaan, indien daarmee voorafgaand aan het begin van de screeningperiode is begonnen)
9. Patiënt heeft een andere primaire maligne aandoening < 3 jaar vanaf de eerste behandeling in het kader van het onderzoek
10. Patiënt die het volgende hebben ondergaan:
 - a. eerdere chemotherapie met antimyeloongeneesmiddel of medicatie waaronder IMiD*s en dexamethason ≤ 3 weken voorafgaand aan het begin van het onderzoek;

- b. experimentele behandeling of biologische immunotherapie waaronder monoklonale antilichamen ≤ 4 weken voorafgaand aan het begin van het onderzoek;
- c. eerdere radiotherapie ≤ 4 weken of beperkte radiotherapie ≤ 2 weken voorafgaand aan het begin van het onderzoek.
- 11. Patiënt is niet hersteld van alle behandelingsgerelateerde toxiciteit die gepaard gaat met eerdergenoemde behandelingen tot $< \text{CTCAE-graad } 2$.
- 12. Patiënt heeft een zware operatie ondergaan ≤ 2 weken voorafgaand aan het instellen van de studiemedicatie, of is niet hersteld van bijwerkingen van een dergelijke behandeling tot $< \text{CTCAE-graad } 2$.
- 13. Patiënten met aanwijzingen van slijmvliesbloeding of inwendige bloeding
- 14. Patiënt heeft onopgeloste diarree $\geq \text{CTCAE-graad } 2$
- 15. Patiënt heeft verstoorde hartfunctie met inbegrip van het volgende:
 - a. Linkerventrikel-ejectiefraction $<$ ondergrens van de normaalwaarde of norm van de instelling, zoals vastgesteld aan de hand van een ECHO of MUGA-scan
 - b. verplicht gebruik van permanente pacemaker
 - c. aangeboren lang QT-syndroom
 - d. actuele ventriculaire tachyarritmieën, of in de geschiedenis
 - e. bradycardie in rust, gedefinieerd als < 50 slagen per minuut
 - f. QTcF > 450 msec op de screening-ECG
 - g. complete linkerbundeltakblok, bifasciculair block
 - h. klinisch significant ST-segment en/of T-golfafwijkingen
 - i. aanwezigheid van instabiele atriumfibrillatie. Patiënten met stabiele atriumfibrillatie kunnen worden geselecteerd mits zij niet voldoen aan andere cardiale exclusiecriteria
 - j. myocardiinfarct of instabiele angina pectoris ≤ 6 maanden voorafgaand aan het instellen van de studiemedicatie
 - k. symptomatische decompensatio cordis
 - l. andere klinisch significante hartziekte en vaatziekte
- 16. Patiënt die medicijnen gebruikt die een relatief risico met zich meebrengen dat die het QT-interval zouden kunnen verlengen, of Torsade de Pointes opwekken, indien die behandeling niet kan worden gestaakt of indien niet kan worden overgestapt op andere medicatie voorafgaand aan het instellen van de studiemedicatie

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:	04-10-2010
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	dexamethason
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	panobinostat
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Velcade
Generieke naam:	bortezomib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 08-07-2013
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	EUCTR2009-015507-52-NL
CCMO	NL30368.078.09