

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbel geblindeerd, placebo-gecontroleerd Fase 2 onderzoek van Tabalumab in combinatie met bortezomib en dexamethason bij patiënten met reeds eerder behandeld Multipel Myeloom (*ziekte van Kahler*)

Gepubliceerd: 09-07-2012 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het primaire doel is om PFS te vergelijken na behandeling met tabalumab, bortezomib en dexamethason in vergelijking met placebo, bortezomib en dexamethason in patiënten met recidief/refractair MM. Secundaire doelstellingen omvatten de vergelijking...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Plasmacelneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39345

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

H9S-MC-JDCG

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Multipel Myeloom, ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: combinatie, Multipel Myeloom, recidief, Tabalumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Interim Analyse: 2 cycli nadat de laatste patiënt is ingeschreven en ten minste

70 progression-free-survival (PFS) events zijn waargenomen.

Eindpunt: PFS; veiligheid

Finale analyse: 140 PFS events

Eindpunt: PFS (primair)

Secundaire uitkomstmaten

N/A

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de vorderingen in de behandeling van de ziekte van Kahler (multipel myeloom; MM) in het laatste decennium, blijft deze maligniteit ongeneeslijk. Bortezomib is een gevestigde fundamentele therapie als enkelvoudig middel en in combinatie met dexamethason, en lijkt veelbelovend in combinatie met andere middelen, waaronder melfalan en prednison, in de eerstelijnssetting. Er zijn nieuwe middelen nodig tegen nieuwe targets (met name die waarvan men denkt dat zij de behandelingsweerstand mediëren), en verdere verbeteringen in de MM-therapie vereisen het aanpakken van meerdere pathways om de respons te verbeteren en de ziektebeheersing te verlengen. Stimulering van B-cel activating factor (BAFF) via zijn receptoren resulteert in NFkappaB (NF- κ B)

pathway activering, en veroorzaakt resistentie tegen de apoptose die door kankertherapieën wordt gemedieerd. De BAFF niveaus lijken verhoogd bij patiënten met MM. Data uit een preklinisch model van MM leken te suggereren dat targeting van BAFF kan leiden tot antimyeloïdactiviteit en remming van osteoclastogenese. De data uit het Fase 1 onderzoek H9S MC-JDCF (JDCF) lijken erop te wijzen dat de combinatie van bortezomib en LY2127399 (tabalumab) goed wordt verdragen en actief is bij recidief. Het farmacokinetische profiel (PK) van tabalumab stabiliseert bij doses van ongeveer 100 mg en hoger, hoewel een aanbevolen dosis nog niet is bepaald. In onderzoek H9S-MC-JDCG (JDCG) wordt de aanbevolen dosis tabalumab bepaald die gebruikt moet worden in combinatie met standaarddoses bortezomib en dexamethason bij patiënten met MM. Vervolgens zal vastgesteld worden of de toevoeging van tabalumab aan bortezomib en dexamethason de progressievrije overleving (PFS) verbetert bij patiënten met recidief of refractair MM die met ten minste 1 maar met niet meer dan 3 eerdere therapielijnen behandeld zijn.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is om PFS te vergelijken na behandeling met tabalumab, bortezomib en dexamethasone in vergelijking met placebo, bortezomib en dexamethasone in patiënten met recidief/refractair MM.

Secundaire doelstellingen omvatten de vergelijking tussen behandeling en placebo bij het beoordelen van:

- Kwaliteit van respons (quality of response; QoR)
- Beste overall respons (BOR)
- Totale overleving (overall survival; OS)
- Tijd tot progressie (TTP)
- Tijd tot volgende behandeling (TNT)
- Duur van de respons (duration of response; DOR)
- Tijd tot eerste skelet-gerelateerde event (SRE)
- Incidentie van klinisch significante pijnrespons
- Beschrijving van de populatie PK van tabalumab bij patiënten met MM
- Evaluatie van immunogeniteit van tabalumab bij patiënten met MM

De verkennende doelen van het onderzoek zijn als volgt:

- Doelen voor biologische merkstoffen kunnen een combinatie van het volgende omvatten, afhankelijk van de ontwikkeling van de wetenschap:
 - o bepalen of er een verband bestaat tussen de BAFF spiegels in serum en/of van een proliferatie-veroorzakend ligand (APRIL) en een procentuele wijziging vanaf de baseline in het verschil tussen betrokken en niet-betrokken vrije lichte ketens in serum (SFLC), de doelrespons, en de responsduur.
 - o Bepalen of mutaties in genen, waaronder maar niet beperkt tot, de NF- κ B pathway in beenmergcellen voorspellend zijn voor de respons op therapieën die tabalumab omvatten
 - o Bepalen of de RNA-expressie van genen geïncubeerd in, maar niet beperkt tot,

de BAFF en NF- κ B pathways in beenmergcellen voorspellend is voor de respons op therapieën die tabalumab omvatten

- o Bepalen of SNPs nabij verschillende genen waarvan is gemeld dat deze de respons van het multipel myeloom beïnvloeden, waaronder BAFF, B-cel activerende factor receptor (BAFF-R), transmembraan activator en calcium-modulator en cyclofiline ligand interactor (TACI), of B-cel maturatie (BCMA) in germline of beenmergcel DNA voorspellend zijn voor de respons op een therapie die tabalumab omvat

- o Bepalen of de oppervlakte-expressie van BAFF-R, TACI of BCMA op beenmergplasmacellen voorspellend is voor de respons op een therapie die tabalumab omvat

- o Bepalen of de procentuele verandering in het verschil tussen de betrokken en niet-betrokken SFLC de respons sneller nauwkeurig voorspelt dan standaard tests

- Doelen gezondheidsuitkomsten

- o Vergelijken van de gezondheidsstatus, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en het voorzieningsgebruik tussen de behandelarmen

Onderzoeksopzet

Dit is een in meerdere centra te verrichten, gerandomiseerd, dubbelgeblindeerd, placebogecontroleerd 3-armig, Fase 2 onderzoek van bortezomib en dexamethason met placebo of tabalumab (100 mg of 300 mg) bij patiënten met recidief/refractaire MM die eerder behandeld zijn met 1 tot 3 behandelingslijnen.

Het onderzoek is opgezet om na te gaan wat het effect is van tabalumab in combinatie met bortezomib en dexamethason voor bij patiënten met recidief/refractair MM. Ongeveer 213 patiënten worden willekeurig toegewezen aan 1 van de 3 behandelingsarmen in een verhouding van 1:1:1.

Patiënten ontvangen een behandeling voor 8 cycli tenzij zij aan een voorwaarde voldoen voor beëindiging van de behandeling. De werkzaamheid wordt voor aanvang van elke nieuwe therapiecyclus gemeten. Patiënten die meetbaar baat hebben bij cyclus 8 kunnen maximaal 2 extra cycli ontvangen. De definitieve database lock vindt plaats nadat 140 PFS gevallen zijn waargenomen zodat de definitieve overlevingsanalyse verricht kan worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Referentietherapie, dosis en wijze van toediening: Arm A: Dexamethason 20 mg oraal (po) toegediend op dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 en 12 gedurende 8 cycli Placebo intraveneus (IV) toegediend in 30 minuten om de 21 dagen gedurende 8 cycli Bortezomib 1,3 mg/m² op dag 1, 4, 8 en 11 subcutaan (SQ) toegediend om de 21 dagen gedurende 8 cycli.

Onderzoeksproduct, dosering en wijze van toediening: Arm B: Dexamethason 20 mg oraal (po) toegediend op dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 en 12 om de 21 dagen gedurende 8 cycli Tabalumab 100 mg intraveneus (IV) toegediend in 30 minuten om de 21 dagen gedurende 8

cycli Bortezomib 1,3 mg/m² op dag 1, 4, 8 en 11 subcutaan (SQ) toegediend om de 21 dagen gedurende 8 cycli. Arm C: Dexamethason 20 mg oraal (po) toegediend op dag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 en 12 om de 21 dagen gedurende 8 cycli Tabalumab 300 mg intraveneus (IV) toegediend in 30 minuten om de 21 dagen gedurende 8 cycli Bortezomib 1,3 mg/m² op dag 1, 4, 8 en 11 subcutaan (SQ) toegediend om de 21 dagen gedurende 8 cycli.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn risico's verbonden aan het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel tabalumab en de vergelijkingsgeneesmiddelen bortezomib en dexamethason. Een overzicht hiervan treft u in bijlage 3 van de patienteninformatiebrochure.

Risico's die verband houden met de onderzoeksprocedures: rontgenstraling, CT (reactie op contrastvloeistof), MRI (metalen objecten in het lichaam; claustrofobie), evt complicaties of infecties door puncties, IV injectie, onderhuidse injectie, beenmergbiopsie en beenmeraspiratie. Deze worden verder toegelicht in bijlage 3 van de informatiebrochure. Daarnaast kunnen de combinaties van geneesmiddelen en onderzoeksprocedures andere, onbekende risico's met zich meebrengen.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Lilly Corporate Center N/A
Indianapolis IN46285
US

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Lilly Corporate Center N/A
Indianapolis IN46285
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)

- patiënten met actieve MM die eerder behandeld is met ten minste 1 en niet meer dan 3 eerdere therapielijnen.
- Patiënten dienen een meetbare ziekte te hebben
- patiënten zijn ten minste 18 jaar oud
- hebben hun schriftelijke toestemming gegeven voorafgaand aan enige studie-specifieke procedures
- hebben een adequate orgaanfunctie.
- Eerdere therapie met autologe transplantatie is toegestaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- patiënten zijn geïncludeerd in of gestopt met een klinische trial van enig medicijn of hulpmiddel binnen 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis studie medicatie
- deelnemers mogen geen progressieve ziekte hebben gehad binnen 60 dagen na, of minder dan een minimale respons hebben gehad op, de meest recente therapie met een proteasoomremmer.
- deelnemers zijn van plan om behandeling te vervolgen met autologe transplantatie voor consolidatie na behandeling tijdens studie JDCG
- deelnemers hebben een actieve infectie of lopende behandeling voor systemische infecties (lopende behandeling omvat geen profylactische anti-infectieuze middelen), rontgenfoto's van de borst die suggereren dat er sprake is van tuberculose of een geschiedenis/risico van chronische/latente infectie die zou kunnen reactiveren in de aanwezigheid van de studie medicatie.
- deelnemers hebben een van de volgende kenmerken:
 - positieve testresultaten voor HIV
 - positieve testresultaten voor hepatitis B
 - positieve testresultaten voor hepatitis C virus (HCV) gedefinieerd als positief voor hepatitis C antilichaam (HepCAb) EN bevestigd als positief via het hepatitis c recombinante immuno-blot

assay.

- deelnemers hebben een significante allergie voor humane/gehumaniseerde monoklonale antilichamen, die volgens de onderzoeker een onacceptabele risico voor de patient inhouden
- bekende hypersensitiviteit of contraindicatie voor een of meerdere studietherapieën of excipiëns.
- eerdere allogene hematopoietische stamceltransplantatie
- eerdere therapie met experimentele middelen die gericht zijn op BAFF, waaronder LY2127399
- deelnemers hebben een gecorrigeerd QT (QTc) interval >500 msec bij een baseline 12-lead electrocardiogram (ECG)
- deelnemers met de ziekte van Waldenström (macroglobulinemie)
- geschiedenis van kwaadaardigheden waarvoor de proefpersoon niet ziektevrij is geweest gedurende ten minste 3 jaren. Uitzonderingen: patienten met van adequaat behandelde basaalcel of plaveiselcel huidkanker, in situ baarmoederhalskanker, in situ borstkanker, of in situ prostaatkanker, zijn geschikt voor deelname onafhankelijk van de tijd van diagnose/behandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-06-2013
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke 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:	Tabalumab
Generieke naam:	Tabalumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Velcade
Generieke naam:	Bortezomib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2014
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	EUCTR2011-005103-32-NL
CCMO	NL40292.078.12