

Een gerandomiseerd, gecontroleerd fase 3-onderzoek om de geoptimaliseerde herbehandeling en verlengde therapie met bortezomib (VELCADE®) te evalueren bij patiënten met multipel myeloom en een eerste of tweede relaps

Gepubliceerd: 16-04-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De primaire doelstelling is om het effect op de PFS te beschrijven van een geoptimaliseerde herbehandeling met bortezomib in combinatie met dexamethason gevolgd door een verlengde therapie met bortezomib versus een standaard herbehandeling met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40386

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPTIMALE HERBEHANDELING

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Multipel Myeloom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: door de industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Multipel myeloom, Relaps, Velcade, Verlengde therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressie vrije overleving zal gemeten worden als de duur tussen de start van de randomizatie tot de timing van ziekteprogressie of overlijden.

De respons, TTP, DOR, TTNT, ECOG-prestatiestatus, QoL-metingen en MRU-gegevens worden ook beoordeeld. De totale overleving en gegevens over de eerste andere therapie voor multipel myeloom worden geëvalueerd.

Secundaire uitkomstmaten

Respons op therapie zal gemeten worden aan de hand van wijzigingen in de M-proteïne waarden in serum en urine, zoals bepaald door SPEP en UPEP.

Bevestiging door immunofixatie en beenmergassessments zal gedaan worden bij CR.

Respons en progressie zullen bepaald worden volgens de IMWG criteria.

Duur van de respons zal gemeten worden.

Tijd tot progressie, algemene overleving, tijd tot nieuwe therapie zullen gemeten worden.

Verschil in ECOG performantie status zal worden bepaald tov randomizatie en tov screening

Levenskwaliteit zal bepaald worden aan de hand van EORTC QLQ-C30 vragenlijst en de EQ-5D-5SL vragenlijst.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een gerandomiseerd, gecontroleerd fase 3-onderzoek om de geoptimaliseerde herbehandeling en verlengde therapie met bortezomib (VELCADE®) te evalueren bij patiënten met multipel myeloom en een eerste of tweede relaps (OPTIMIZED-RETREAT)

VELCADE® (bortezomib voor injectie) is een kleinmoleculaire proteasoomremmer, die is goedgekeurd voor de behandeling van multipel myeloom. Er wordt gedacht dat het werkzaam is bij multipel myeloom vanwege de remming van de activering van nucleaire factor kappaB (NF-kB), de vermindering van de door interleukine-6 (IL-6) gemedieerde celgroei, een direct apoptotisch effect, en mogelijk anti-angiogene en andere effecten.

Dit onderzoek is ontworpen om te bestuderen of een geoptimaliseerde herbehandeling met bortezomib in combinatie met dexamethason gevolgd door een verlengde therapie met bortezomib de progressievrije overleving (PFS) en dientengevolge de totale overleving (OS) van patiënten met multipel myeloom en een eerste of tweede relaps kan verbeteren.

De uitgangshypothese is dat een standaard herbehandeling met bortezomib bij een relaps van multipel myeloom zal leiden tot een mediane PFS van 11 maanden,. De hypothese is dat een geoptimaliseerde herbehandeling met bortezomib gevolgd door een verlengde therapie met bortezomib een mediane PFS van 17 maanden zal opleveren. Omwille van de lager dan geplande totale inclusie van de studie, zal het aantal evalueerbare patientenonvoldoende zijn om de hypothese formeel te testen en zal alleen een descriptieve analyse worden uitgevoerd.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is om het effect op de PFS te beschrijven van een geoptimaliseerde herbehandeling met bortezomib in combinatie met dexamethason gevolgd door een verlengde therapie met bortezomib versus een standaard herbehandeling met bortezomib in combinatie met dexamethason.

secundaire doelstellingen zijn om de volgende parameters te beschrijven:

- Totale respons (ORR)
- Tijd tot progressie (TTP)
- Duur van respons (DOR)
- Tijd tot volgende myeloomtherapie (TTNT)
- Totale overleving (OS)
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status
- Kwaliteit van leven (QoL: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 [EORTC QLQ-C30] en European Quality of Life-5 Dimensions Questionnaire [EQ-5D])
- Veiligheid

De verkennende doelstellingen zijn:

- de werkzaamheid en veiligheid te ontdekken van 2 verschillende schema's van verlengde therapie met bortezomib (eenmaal per week in de eerste 4 weken in cycli van 35 dagen versus om de week)

gegevens te verzamelen over het gebruik van medische voorzieningen (MRU) om de impact te evalueren van een geoptimaliseerde herbehandeling met bortezomib gevolgd door verlengde therapie met bortezomib op het gebruik van voorzieningen (met uitzondering van de kosten van de geneesmiddelen).

Onderzoeksopzet

Dit is een interventioneel, gerandomiseerd, open-label, event-driven, internationaal, multicentrisch fase 3-onderzoek met parallelle groepen om een geoptimaliseerd herbehandelingsschema van bortezomib te evalueren gebruikt in combinatie met dexamethason gevolgd door een verlengde therapie met bortezomib in monotherapie bij patiënten met multipel myeloom ten tijde van de eerste of tweede relaps. Het onderzoek bestaat uit een pretherapeutische fase, een behandel fase (die bestaat uit een geoptimaliseerde herbehandelingsperiode gevolgd door een verlengde therapie of een standaard herbehandelingsperiode gevolgd door een posttherapeutische periode) en een follow-upfase op lange termijn voor de overleving tot aan het eind van het onderzoek. Voor de vroegtijdige stopzetting, was het eind van het onderzoek event-driven (gebeurtenisgestuurd), gedefinieerd als 1 jaar nadat er 186 voorvallen (progressie van de aandoening of overlijden) zijn opgetreden. Ten gevolge van de voortijdige stopzetting van de inclusie, daadwerkelijk gebeurd op 20 juni 2014, is het eind van het onderzoek gedefinieerd als een maximum van 18 maanden na inclusie van de laatste patient in de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn 2 randomisaties in dit onderzoek; bij de eerste worden patiënten willekeurig toegewezen aan een geoptimaliseerde of standaard herbehandeling met bortezomib en dexamethason in de verhouding 2:1 en bij de tweede worden de patiënten die in aanmerking

komen en de geoptimaliseerde herbehandeling met bortezomib en dexamethason hebben voltooid willekeurig toegewezen aan 1 van 2 behandelgroepen met een verlengde behandeling met bortezomib in monotherapie in de verhouding 1:1. De eerste randomisatie wordt gestratificeerd op basis van de eerdere kuren: 1 of 2. Voor de vroegtijdige stopzetting van de studie werd ernaar gestreefd om 240 patiënten in te schrijven in dit onderzoek (160 patiënten in de groep van de geoptimaliseerde herbehandeling en 80 patiënten in de groep van de standaard herbehandeling); omwille van de herziene overeenkomst aangaande inclusie van patienten, zal dit aantal niet worden gehaald binnen een aanvaardbare tijdspanne. Nadat de patiënten schriftelijk toestemming na voorlichting hebben gegeven, wordt tijdens een screeningperiode van 14 dagen geëvalueerd of ze in aanmerking komen. De evaluaties van de werkzaamheid en veiligheid bij de nulmeting moeten beschikbaar zijn op dag 1 van cyclus 1 vóór toediening van de onderzoeksmedicatie. Alle patiënten die in aanmerking komen worden willekeurig toegewezen aan 1 van 2 verschillende herbehandelingsschema's met bortezomib: • Groep A: geoptimaliseerde herbehandeling gevolgd door een verlengde therapie die begint met een herbehandeling met 6 cycli van bortezomib en dexamethason (twee cycli van 21 dagen gevolgd door vier cycli van 35 dagen) gevolgd door een tweede randomisatie naar 1 van 2 schema's voor verlengde therapie met bortezomib in monotherapie (groep A1: eenmaal per week in de eerste 4 weken in cycli van 35 dagen; of groep A2: om de week) • Groep B: een standaard herbehandeling met acht cycli van 21 dagen bortezomib en dexamethason, gevolgd door een posttherapeutische follow-up om de 6 weken. De ziektestatus en respons op de therapie worden geëvalueerd op dag 1 van elke cyclus tijdens de geoptimaliseerde/standaard herbehandeling met bortezomib en dexamethason (groep A en groep B). De behandeling wordt voortgezet tot het einde van de herbehandelingsperiode of tot bevestiging van progressie van de aandoening, onaanvaardbare toxiciteit ondanks wijziging of uitstel van de dosis, de start van een andere therapie voor multipel myeloom, terugtrekking uit het onderzoek, overlijden of het einde van het onderzoek (maximum 18 maanden na de inclusie van de laatste patient in de studie), afhankelijk van welke gebeurtenis het eerst optreedt. De patiënten die de geoptimaliseerde herbehandeling in groep A hebben voltooid (6 cycli) en de standaard herbehandeling in groep B (8 cycli) en die hebben gereageerd op de behandeling (minimale respons [MR], partiële respons [PR] of volledige respons [CR]) of die een stabiele ziekte (SD) hebben en bij wie er geen progressie van de aandoening is, die niet vroegtijdig zijn gestopt met bortezomib of met een andere therapie voor multipel myeloom zijn begonnen, beginnen met de periode van verlengde therapie (groep A1 of groep A2) of de posttherapeutische periode (groep B) tot een maximum van 18 maanden nadat de laatste patient werd geïnccludeerd in de studie.. Tijdens de verlengde therapie met bortezomib in monotherapie worden de ziektestatus en respons op de therapie om de 6 weken geëvalueerd in zowel groep A1 als groep A2. De behandeling in de periode van verlengde therapie gaat door tot bevestiging van progressie van de aandoening, onaanvaardbare toxiciteit ondanks wijziging of uitstel van de dosis, de start van een andere therapie voor multipel myeloom, terugtrekking uit het onderzoek, overlijden of het einde van het onderzoek, afhankelijk van welke gebeurtenis het eerst optreedt. Tijdens de posttherapeutische periode wordt de ziektestatus van de patiënten in groep B verder geëvalueerd om de 6 weken (na het bezoek bij het einde van de behandeling [EOT] in week 28 [d.w.z. 30 tot 35 dagen na de laatste dosis bortezomib in de herbehandelingsperiode]) tot bevestiging van progressie van de aandoening, de start van een andere therapie voor multipel myeloom, intrekking van de toestemming voor deelname aan het onderzoek, overlijden of het einde van het onderzoek (maximum 18 maanden na de laatste inclusie van

een patient in de studie), afhankelijk van welke gebeurtenis het eerst optreedt. De ziektestatus van patiënten die stoppen met bortezomib voor er progressie van de aandoening optreedt tijdens de behandelingsfase (bijv. vanwege onaanvaardbare toxiciteit ondanks wijziging of uitstel van de dosis) wordt verder geëvalueerd na het bezoek bij het einde van de behandeling tijdens een posttherapeutisch bezoek om de 6 weken tot bevestiging van progressie van de aandoening, de start van een andere therapie voor multipel myeloom, intrekking van de toestemming voor deelname aan het onderzoek, overlijden of het einde van het onderzoek, afhankelijk van welke gebeurtenis het eerst optreedt. Voor een volledige lijst van evaluaties van de werkzaamheid en continue evaluaties van de patiënten die worden uitgevoerd bij elk posttherapeutisch bezoek, en de andere procedures die moeten worden uitgevoerd bij deze bezoeken indien klinisch geïndiceerd, zie het Tijdschema van de handelingen - verlengde therapie/posttherapeutische periode. Alle patiënten leggen een bezoek bij het einde van de behandeling af 30 tot 35 dagen na de laatste toediening van bortezomib, of zo spoedig mogelijk nadat de behandeling met bortezomib is stopgezet bij patiënten die een andere therapie voor multipel myeloom krijgen. Na bevestiging van progressie van de aandoening of de start van de eerste andere behandeling voor multipel myeloom, afhankelijk van welke gebeurtenis het eerst optreedt, beginnen de patiënten met de follow-upfase op lange termijn van het onderzoek dit tot maximum 18 maanden na de laatste inclusie van een patient in de studie. Tijdens deze fase wordt er ten minste om de maand telefonisch contact opgenomen met de patiënten die worden gevolgd voor de eerste andere therapie voor multipel myeloom en overleving. De uiteindelijke analyse zal gebeuren na het einde van de studie (maximum 18 maanden na de laatste inclusie van een patient in de studie) en zal alle parameters aangaande werkzaamheid en veiligheid omvatten, inclusief algemene overleving waar mogelijk. Vanaf het einde van het onderzoek in landen waar bortezomib niet op de markt verkrijgbaar is voor verlengde therapie of niet toegankelijk is (via een nationaal programma of toegangsprogramma) op dat moment, krijgen de patiënten die naar de mening van de onderzoeker baat blijven hebben van een Bortezomib verlengde therapie met bortezomib, dit geneesmiddel verder tot het verkrijgbaar is in dat land of gedurende een periode van 2 jaar, afhankelijk van welke gebeurtenis het eerst optreedt.

Inschatting van belasting en risico

De risico's van de behandeling en de procedures voor deze studie zijn opgenomen in de patienteninformatie. Behandeling met Velcade is een standaardbehandeling voor multiple myeloom. De studie is opgesteld om zo goed als mogelijk gelijk te lopen met de normale praktijk. Al het mogelijke is gedaan om de verdere risico's en ongemakken tot het minimum te beperken binnen deze studie.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Antwerpseweg 17-19
Beerse 2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Antwerpseweg 17-19
Beerse 2340
BE

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)

Hebben een bortezomib bevattend regime ontvangen in een van de voorgaande behandelingslijnen en hebbten minste PR vertoond in de vorige bortezomib therapie.;Een relaps/ progressief multipel myeloom na 1 of 2 eerdere behandelingslijnen, zoals gedefinieerd in het protocol.;Meetbare secretorische multipel myeloom: meetbare ziekte voor secretorisch multipel myeloom wordt gedefinieerd door ten minste een van de volgende metingen: serum M proteïne groter dan of gelijk aan 1 g / dL (≥ 10 g / L], urine M-proteïne van ≥ 200 mg / 24 uur.;een ECOG-score van ≤ 2 .;een geschatte levensverwachting bijscreening van ≥ 6 maanden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Heeft meer dan 2 eerdere behandelingslijnen voor multiple myeloma ontvangen of heeft geen eerdere bortezomib-bevattende behandeling ontvangen.;Resistent aan Bortezomib, gedefinieerd als ofwel progressief geworden tijdens bortezomib therapie of recidiverend / progressief binnen de 6 maanden na de laatste dosis van bortezomib.;Heeft oligosecretory of nonsecretory multipel myeloom.;Heeft een geschiedenis van een myocardinfarct binnen de 6 maanden voor start van de studie of heeft New York Heart Association (NYHA) klasse III of IV hartfalen, ongecontroleerde angina pectoris, ernstige ongecontroleerde ventriculaire aritmieën of bewijs via ECG van acute ischemie of actieve geleidingsstoornissen.;Heeft perifere neuropathie of neuropathische pijn van graad 2 of meer intensiteit, zoals gedefinieerd door het National Cancer Institute Common Terminology Criteria van ongewenste voorvallen (NCI CTCAE), versie 4.0.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-12-2013
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Velcade
Generieke naam:	Bortezomib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC St Elisabeth Ziekenhuis (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC St Elisabeth Ziekenhuis (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC St Elisabeth Ziekenhuis (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2011-004795-11-NL
CCMO	NL43247.008.13