

Een open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek naar carfilzomib, melfalan en prednison versus bortezomib, melfalan en prednison bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor transplantatie

Gepubliceerd: 17-05-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair doel: Vergelijking van de progressievrije overleving (PFS: progression-free survival) bij proefpersonen met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor transplantatie en die worden behandeld met carfilzomib,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44957

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLARION

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

multipel myeloom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Onyx Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: multipel myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair doel:

Vergelijking van de progressievrije overleving (PFS: progression-free survival) bij proefpersonen met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor transplantatie en die worden behandeld met carfilzomib, melfalan en prednison (CMP) versus proefpersonen behandeld met bortezomib (Velcade), melfalan en prednison (VMP).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelen:

Vergelijking van de behandelgroepen wat betreft:

1. totale overleving (OS: overall survival)
2. Status van totale respons (overall response, OR)
3. Status van complete respons (CR)
4. Neuropathievoorvallen
5. Algemene gezondheidstoestand/kwaliteit-van-leven-schaal van de EORTC QLQ-C30
6. Veiligheid en verdraagbaarheid

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie studie protocol sectie 1.6 "Study rationale"

Doel van het onderzoek

Primair doel:

Vergelijking van de progressievrije overleving (PFS: progression-free survival) bij proefpersonen met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor transplantatie en die worden behandeld met carfilzomib, melfalan en prednison (CMP) versus proefpersonen behandeld met bortezomib (Velcade), melfalan en prednison (VMP).

Secundaire doelen:

Vergelijking van de behandelgroepen wat betreft:

1. totale overleving (OS: overall survival)
2. Totaal responspercentage (overall response rate, ORR; gedefinieerd als de proportie van de beste totale respons van een stringente complete respons [sCR], complete respons [CR], zeer goede partiële respons [very good partial response, VGPR] of partiële respons [PR])
3. Complete respons ratio (complete response rate, CRR; gedefinieerd als de proportie van de beste totale respons van een stringente complete respons [sCR] of complete respons [CR])
4. Neuropathievoorvallen (gedefinieerd als de incidentie van voorvallen van perifere neuropathie [PN] van graad 2 of hoger)
5. European Organization for Research and Treatment of Cancer [EORTC] Quality of Life Questionnaire (QLQ) C30 Global Health Status/QoL scale (algemene gezondheidstoestand/kwaliteit-van-leven-schaal van de QLQ-C30-vragenlijst van de EORTC)
6. Veiligheid en verdraagbaarheid

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek bij proefpersonen met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor transplantatie.

De proefpersonen worden gerandomiseerd naar 1 van 2 behandelingen (CMP of VMP), zoals beschreven in de paragraaf Onderzoeksbehandeling.

De randomisering wordt gestratificeerd op basis van de volgende criteria:

het stadium volgens het International Staging System (ISS): stadium 1 versus stadium 2 of 3

de gekozen toedieningswijze van bortezomib (indien de proefpersoon bortezomib toegediend zou krijgen): intraveneus (i.v.) versus subcutaan (s.c.)

het gebied: (1) Noord-Amerika, (2) Europa, (3) Azië-Pacific of (4) overig

de leeftijd: < 75 jaar versus ≥ 75 jaar

Er wordt gerandomiseerd in gepermuteerde blokken om proefpersonen binnen elk stratum te randomiseren. De geschatte steekproef omvat 882 proefpersonen. De proefpersonen krijgen de door randomisering bepaalde behandeling toegediend tot bevestigde ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de instemming met deelname, overlijden of voltooiing van 9 behandelcycli van 6 weken (wat zich het eerst voordoet). Cross-over tussen de 2 behandelarmen is niet toegestaan. De proefpersonen in beide behandelarmen worden beoordeeld op de respons van multipel myeloom in overeenstemming met de International Myeloma Working Group (IMWG) Uniform Response Criteria (URC) elke 3 weken, aan de hand van de testresultaten afkomstig van een centraal laboratorium, ongeacht uitstel van de behandeling of het tijdstip van de behandelcyclus, gedurende de eerste 54 weken van het onderzoek. Nadien zullen de beoordelingen van de ziekterespons verlengd worden naar elke 6 weken tot bevestigde progressieve ziekte (PD: progressive disease).

Voor proefpersonen die de behandeling staken vóór er sprake is van PD (bijvoorbeeld vanwege een ongewenst voorval, ontbreken van therapietrouw), wordt de ziekterespons gedurende de eerste 54 weken van het onderzoek elke 3 weken aan de hand van de resultaten van het centrale laboratorium beoordeeld en vervolgens elke 6 weken, tot bevestigde PD.

De langetermijnfollow-up (LTFU) op het gebied van overleving en PFS2 wordt voor iedere proefpersoon na progressie van hun ziekte ongeveer elke 12 weken (± 1 week) voortgezet tot de proefpersoon zijn/haar instemming met verdere deelname heeft ingetrokken, niet meer beschikbaar is voor follow-up, is overleden, als zich in totaal 400 sterfgevallen hebben voorgedaan, of tot het onderzoek wordt afgesloten, wat zich het eerst voordoet. Voor iedere proefpersoon die niet meer voor follow-up beschikbaar is, zal de onderzoekslocatie trachten informatie over overleving via vrij toegankelijke gegevensbestanden te achterhalen.

Dit onderzoek wordt opgezet om een verbetering van 35% in de PFS waar te nemen (hazard ratio [HR] = 0,74) voor CMP ten opzichte van VMP met een power van 85% en een 1-zijdig significantieniveau van 0,025. Aangenomen wordt dat de PFS voor de controlearm (VMP-behandeling) 21 maanden bedraagt. Wanneer 75% (302) van de in totaal 403 gevallen van PFS is bereikt, wordt er één interim-analyse uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksbehandelschema's

Behandelschema CMP: negen cycli van 42 dagen

Cycli	Dagen	Onderzoeksgeneesmiddel	Dosis
1	1, 2	Carfilzomib	20 mg/m ²
8, 9, 22, 23, 29, 30		Carfilzomib	36 mg/m ²
2-9	1, 2, 8, 9, 22, 23, 29, 30	Carfilzomib	36 mg/m ²
1-9	1-4	Melfalan	9 mg/m ²
1-9	1-4	Prednison	60 mg/m ²
1, 8, 9, 22, 23, 29, 30		Dexamethason	4 mg

Behandelschema VMP: negen cycli van 42 dagen

Cycli	Dagen	Onderzoeksgeneesmiddel	Dosis
1-4	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32	Bortezomib	1,3 mg/m ²
5-9	1, 8, 22, 29	Bortezomib	1,3 mg/m ²
1-9	1-4	Melfalan	9 mg/m ²
1-9	1-4	Prednison	60 mg/m ²

Inschatting van belasting en risico

Patiënten kunnen drugsgelateerde bijwerking ondervinden. Voor de volledige lijst van bijwerkingen wordt verwezen naar Bijlage III van de patiënteninformatie en toestemmingsformulier van.

Naast de bijwerkingen kunnen patiënten ongemakken en risico's verbonden aan de studie procedures zoals bloed afnames, beenmerg afnames, ECHO, blootstelling aan röntgenstraling.

Carfilzomib beschikt over een adequaat veiligheidsprofiel zonder duidelijke toxiciteit op lange termijn, met inbegrip van patiënten met een verminderde nierfunctie, en zij die worden gedialyseerd. De baten / risico-verhouding van Carfilzomib schijnt gunstig te zijn en kan de voorkeur hebben boven andere beschikbare medicamenten, waardoor een betere therapie voor patiënten met multipel myeloom en mogelijk andere neoplastische aandoeningen gegenereerd kan worden.

De resultaten van preklinische en klinische studies tot op heden wijzen erop dat een klinische studie naar de werkzaamheid en veiligheid van Carfilzomib bij patiënten met multipel myeloom aan te raden en te rechtvaardigen is met betrekking tot de risico / baten-verhouding.

Contactpersonen

Publiek

Onyx Therapeutics, Inc.

One Amgen Center Drive NA
Thousand Oaks CA 91320
US

Wetenschappelijk

Onyx Therapeutics, Inc.

One Amgen Center Drive NA
Thousand Oaks CA 91320
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)

- Nieuw gediagnosticeerd symptomatisch multipel myeloom
- Niet in aanmerking komend voor transplantatie
- Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar
- Linkerventrieklejectiefraction (LVEF) $\geq 40\%$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- POEMS-syndroom (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonaal eiwit en huidveranderingen)
- Plasmacelleukemie
- Ziekte van Waldenström (macroglobulinemie)
- Bekende amyloidose
- Significante neuropathie (graad ≥ 2) binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisering

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 05-06-2014
Aantal proefpersonen: 19
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Alkeran
Generieke naam: Melfalan
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NA
Generieke naam: Carfilzomib
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Prednison HEXAL
Generieke naam: Prednison
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Velcade
Generieke naam: Bortezomib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-05-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-12-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 19-07-2016
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	EUCTR2012-005283-97-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01818752
CCMO	NL44557.078.13