

Multicenter gerandomiseerd open-label fase 2 onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van 3 behandelsschema*s met capsules met panobinostat in combinatie met onderhuidse injecties met bortezomib en tabletten met dexamethason bij proefpersonen met een teruggekeerd multipel myeloom dat al dan niet op behandeling reageert, die tevoren behandeld zijn met middelen die het afweersysteem van het lichaam beïnvloeden

Gepubliceerd: 12-05-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primair: Evaluatie van het totale responspercentage (ORR) tot en met kuur 8. Secundair: ORR, complete respons (CR), zeer goede partiële respons (VGPR), progressievrije overleving (PFS), totale overleving (OS), veiligheid, PK, relatie tussen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50473

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Non-Hodgkin B-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Multipel Myeloom, ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Secura Bio

Overige ondersteuning: Novartis Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BTZ - bortezomib, DACi-Pan-deacetylase remmer, multipel myeloom, PAN - panobinostat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

ORR tot en met kuur 8.

Secundaire uitkomstmaten

ORR, CR, VGPR, PFS, OS, bijwerkingen, PK, relatie tussen blootstelling en respons, TTP, TTR, DOR, QoL.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het multipele myeloom (MM) is een kwaadaardige woekering van plasmacellen en is verantwoordelijk voor 10 tot 15% van alle hematologische maligniteiten en voor 20% van de overlijdensgevallen ten gevolge van maligniteiten van het bloed en beenmerg bij volwassenen. Ondanks een overlevingswinst van 45 tot 60 maanden na de introductie van nieuwe behandelingen in de afgelopen 10 jaar (proteasoom-remmers en immunomodulatoren, die vaak met dexamethason

gecombineerd worden) treedt bij alle patiënten uiteindelijk progressie op. Karakteristieke complicaties van MM zijn falen van beenmerg en nieren en botziekte.

Panobinostat (PAN) (handelsnaam Farydak) is een histondeacetylase (HDAC)-remmer die de enzymatische activiteit van HDAC*s onderdrukt. HDAC*s katalyseren de verwijdering van acetylgroepen van lysineresiduen van histonen en bepaalde niet-histoneiwitten. Onderdrukking van de HDAC-activiteit leidt tot een verhoogde acetylering van histoneiwitten, een epigenetische verandering die leidt tot een afname van chromatine, wat transcriptionele activatie tot gevolg heeft. In vitro veroorzaakte PAN de accumulatie van geacetyleerde histonen en andere eiwitten, wat stilstand van de celcyclus en /of apoptose van sommige getransformeerde cellen veroorzaakte. Verhoogde spiegels van geacetyleerde histonen zijn waargenomen bij xenotransplantaten van muizen die met PAN werden behandeld. PAN vertoont een grotere cytotoxiciteit ten opzichte van tumorcellen dan van normale cellen. PAN is in 2015 in de EU en in de VS geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een MM, die minstens 2 eerdere schema*s hebben gehad, waaronder bortezomib (BTZ, een proteasoom-remmer) en een immunomodulator. Uit resultaten van een essentiële studie met de code LBH589D2308 blijkt de superioriteit van de combinatie van PAN + i.v. BTZ + dexamethason (DEX) in vergelijking met placebo + i.v. BTZ + DEX bij patiënten met het MM, die progressie vertoonden op minstens 1 eerder therapieschema. Ondanks deze effectiviteitswinst waren er bedenkingen over de veiligheid. Tot de meest gemelde bijwerkingen behoorden trombopenie en neutropenie. Gastro-intestinale bijwerkingen (in het bijzonder diarree, misselijkheid en braken) en moeheid kwam meer in de PAN- dan in de placebogroep voor. Daarom is verder onderzoek nodig om de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie te verbeteren. In deze studie werd gekozen voor de intraveneuze vorm van BTZ. Inmiddels is de subcutane vorm de standaard, omdat deze formulering minder bijwerkingen veroorzaakt op het gebied van maag, darmen en perifere zenuwen, zonder dat dit een negatieve impact heeft op de werkzaamheid.

Het doel van de huidige studie is de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van 3 schema*s van PAN (20 mg 3 keer per week, 20 mg 2 keer per week en 10 mg 3 keer per week) in combinatie met subcutaan BTZ en DEX, ten einde de beste dosering van PAN in de combinatie vast te stellen.

Doel van het onderzoek

Primair:

Evaluatie van het totale responspercentage (ORR) tot en met kuur 8.

Secundair:

ORR, complete respons (CR), zeer goede partiële respons (VGPR), progressievrije overleving (PFS), totale overleving (OS), veiligheid, PK, relatie tussen blootstelling en respons (werkzaamheid en veiligheid), tijd tot progressie (TTP), tijd tot respons (TTR), responsduur (DOR), kwaliteit van leven (QoL).

Onderzoeksopzet

Multicenter fase II open-label studie. 3 schema's van oraal panobinostat (PAN) in combinatie met subcutaan bortezomib en oraal dexamethason. Kuren van 3 weken. Geen behandeling in week 3 van elke kuur.

Randomisatie 1:1:1 naar:

- PAN 20 mg 3 keer per week
- PAN 20 mg 2 keer per week
- PAN 10 mg 3 keer per week.

BTZ injecties (1.3 mg/m²): Eerste 4 kuren: 2 keer per week; daarna: 1 keer per week (bij leeftijd ≤75 jaar) of 1 keer per week vanaf de start van de behandeling (bij leeftijd >75 jaar).

DEX tabletten (10 [>75 j] -20 [≤ 75 j] mg/dag): op de dag van en de dag na een BTZ injectie.

Behandeling tot ziekteprogressie of onaanvaardbare bijwerkingen.

Follow-up voor overleven.

240 proefpersonen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met panobinostat, bortezomib en dexamethason.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van de combinatie van PAN, BTZ and DEX.

Belasting: Kuren van 3 weken. Kuur 1-4: 4 bezoeken per kuur, vanaf kuur 5: 2 bezoeken per kuur. Duur meestal 2 uur.

Subcutane injecties (1 ml): 1 of 2 keer per week tijdens kuren 1-4 (afhankelijk van leeftijd), daarna 1 keer per week voor alle proefpersonen.

Lichamelijk onderzoek: 1 keer per kuur.

Bloedonderzoek (max. 40 ml/keer): elk bezoek.

24 uren urine verzamelen: 1 keer per kuur.

ECG: 1 keer per kuur.

Vragenlijsten (QLQ-C30 en FACT/GOG): dag 1 van kuur 1, 3, 5 en 7 en elke 4e kuur daarna.

CT-/MRI scan: baseline, vaker indien geïndiceerd.

Botsan:

Elektronische dagboekjes voor het managen van diarree en inname van medicatie thuis.

Beenmergpunctie: 2 keer, vaker indien geïndiceerd.

Contactpersonen

Publiek

Secura Bio

1995 Village Center Cir -
Las Vegas NV 89134
US

Wetenschappelijk

Secura Bio

1995 Village Center Cir -
Las Vegas NV 89134
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)

- Eerdere diagnose multipel myeloom, gebaseerd op de IMWG 2014 definitie. Zie protocol pagina 36 voor details.
- Meetbare ziekte gebaseerd op eiwitanalyse. Definitie zie protocol pagina 37.
- 1 tot 4 eerdere therapielijnen. Nu noodzaak tot hernieuwde behandeling van teruggekeerd myeloom of teruggekeerd en refractair myeloom. Definities: zie protocol pagina 36
- Eerdere blootstelling aan immunomodulator (thalidomide, lenalidomide en/of pomalidomide)
- ECOG performance status 0-1-2.

- ≥ 18 jaar.
- Meetbare ziekte vastgesteld op basis van centrale lab bepaling tijdens screening
- Acceptabele lab waarden voorafgaand aan de start met de studie behandeling, zie protocol pagina 37 for details.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Primair refractair myeloom, zie protocol pagina 38 voor details.
- Refractair voor bortezomib.
- Elke vorm van extra antikanker behandeling (anders dan BTZ/Dex; bifosfonaten zijn alleen toegestaan indien gestart voor het begin van de screening).
- Nog bestaande diarree $\geq$ CTCAE graad 2 of aanwezigheid van Medische aandoening die verband houdt met diarree.
- Allogene stamceltransplantatie met graft versus host ziekte (actief of met noodzaak tot immuunsuppressie).
- Graad ≥ 2 perifere neuropathie of graad 1 perifere neuropathie met pijn bij lichamelijk onderzoek bij screening.
- Eerdere behandelingen: zie protocol pagina 38-39 voor details (DAC remmers, chemotherapie tegen het myeloom, biologicals, stamceltransplantatie).
- Grote operatie in de laatste 2 weken.
- Klinisch relevante ongecontroleerde hartziekte en recente cardiale gebeurtenissen. Andere klinisch relevante en ongecontroleerde aandoeningen. Zie protocol pagina 39 voor details.
- HIV, hepatitis B-C: actief of in het verleden.
- Zwangerschap, borstvoeding, onvoldoende anticonceptie voor vrouwen die zwanger kunnen worden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	10-02-2017
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2016
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement

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	EUCTR2015-001564-19-NL
CCMO	NL56070.029.16

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 02-02-2024

Datum eerste publicatie onderzoek
15-12-2023