

Een fase III-onderzoek naar marizomib in combinatie met standaardbestraling met temozolomide versus alleen standaardbestraling met temozolomide bij patiënten met pas gediagnosticeerd glioblastoom- de MIRAGE studie

Gepubliceerd: 30-04-2018 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is de totale overleving vergelijken tussen patiënten die marizomib krijgen in combinatie met standaardbehandeling (temozolomide (TMZ)) met gelijktijdige bestraling (RT), gevolgd door onderhoudstherapie met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52595

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EORTC-1709-BTG

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

glioblastoom / hersentumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: EORTC

Overige ondersteuning: Celgene

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Glioblastoma, Marizomib, Phase III, Temozolomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van dit onderzoek is de totale overleving vergelijken tussen patiënten die marizomib krijgen in combinatie met standaardbehandeling.

De standaard termijn overleving is ongeveer 16 maanden, de verwachting winst in overleving is 5 maanden. De Fu-duur zal naar gelang de overleving zijn.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstelling is progressievrije overleving (PFS) vergelijken in de twee behandelingsgroepen bij de hele populatie

Verdere secundaire doelstellingen zijn:

- De veiligheid en verdraagbaarheid beoordelen van marizomib in combinatie met TMZ/RT*TMZ;
- De neurocognitieve functie en kwaliteit van leven beoordelen van patiënten die met deze benadering behandeld worden;

- Beschrijvend en correlatief translationeel onderzoek.
- Farmacokinetiek in de marizomib behandelarm..

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een fase III-onderzoek naar marizomib in combinatie met standaardbestraling met temozolomide versus alleen standaardbestraling met temozolomide bij patiënten met pas gediagnosticeerd glioblastoom- de MIRAGE studie

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is de totale overleving vergelijken tussen patiënten die marizomib krijgen in combinatie met standaardbehandeling (temozolomide (TMZ)) met gelijktijdige bestraling (RT), gevolgd door onderhoudstherapie met TMZ: TMZ/RT*TMZ) en patiënten die enkel standaardbehandeling krijgen (TMZ/RT*TMZ). De toetsingsstrategie is gedefinieerd om deze doelstelling met een adequaat statistisch onderscheidingsvermogen te beoordelen bij zowel de hele populatie als de subgroep van patiënten met niet-gemethyleerd MGMT (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase).

Secundaire doelstelling is progressievrije overleving (PFS) vergelijken in de twee behandelingsgroepen bij de hele populatie.

Verdere secundaire doelstellingen zijn:

- De veiligheid en verdraagbaarheid beoordelen van marizomib in combinatie met TMZ/RT*TMZ;
- De neurocognitieve functie en kwaliteit van leven beoordelen van patiënten die met deze benadering behandeld worden;
- Beschrijvend en correlatief translationeel onderzoek.
- Farmacokinetiek in de marizomib behandelarm

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label fase III superioriteitsonderzoek met een regel van vroegtijdige beëindiging voor

futiliteit.

Wanneer ze het informatie- en toestemmingsformulier ondertekend hebben en het in aanmerking komen van de patiënt bevestigd is, worden patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar de experimentele groep (toevoeging van marizomib aan de standaardbehandeling) of naar de standaardgroep.

Experimentele groep: Standaard bestraling (60 Gy in 30 fracties over 6 weken) + TMZ 75 mg/m² p.o. dagelijks gedurende 6 weken (tijdens bestraling) en dosis marizomib (MRZ) van 0,8 mg/m² i.v. op dag 1, 8, 15, 29 en 36.

Dat wordt na een pauze van 4 weken gevolgd door maximaal 6 cycli onderhoud met TMZ 150-200 mg/m² p.o. op dag 1-5 van een 28-daagse cyclus en maximaal 18 cycli onderhoud met MRZ-behandeling (0.8 mg/m² i.v.) op dag 1, 8, 15 van een 28-daagse cyclus tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of intrekking van de toestemming

Standaardgroep: Standaard bestraling (60 Gy in 30 fracties over 6 weken) + TMZ 75 mg/m² p.o. dagelijks gedurende 6 weken (tijdens bestraling), en daarna (na een pauze van 4 weken) maximaal 6 cycli onderhoud met TMZ 150-200 mg/m² p.o. op dag 1-5 van een 28-daagse cyclus.

Alle patiënten hebben regelmatige opvolging met MRI, 4 weken na het einde van de bestraling, en daarna om de 8 weken tot progressie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Experimentele groep: Standaard bestraling (60 Gy in 30 fracties over 6 weken) + TMZ 75 mg/m² p.o. dagelijks gedurende 6 weken (tijdens bestraling) en dosis marizomib (MRZ) van 0,8 mg/m² i.v. op dag 1, 8, 15, 29 en 36. Na een pauze van 4 weken gevolgd door maximaal 6 cycli onderhoud met TMZ 150-200 mg/m² p.o. op dag 1-5 van een 28-daagse cyclus en maximaal 18 cycli onderhoud met MRZ-behandeling (0.8 mg/m² i.v.) op dag 1, 8, 15 van een 28-daagse cyclus tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of intrekking van de toestemming

Standaardgroep: Standaard bestraling (60 Gy in 30 fracties over 6 weken) + TMZ 75 mg/m² p.o. dagelijks gedurende 6 weken (tijdens bestraling), en daarna (na een pauze van 4 weken) maximaal 6 cycli onderhoud met TMZ 150-200 mg/m² p.o. op dag 1-5 van een 28-daagse cyclus. Alle patiënten hebben regelmatige opvolging met MRI, 4 weken na het einde van de bestraling, en daarna om de 8 weken tot progressie.

Inschatting van belasting en risico

extra belastend zijn de extra visits, meer MRI's (a 8 weken in plaats van elke 12 weken), QoL vragen (2 vragenlijsten elke 16 weken), extra bloedafnames naast het standaard bloedafnames voor de veiligheid en extra intraveneuze toedieningen in de experimentele arm .

Contactpersonen

Publiek

EORTC

Avenue E. Mounier 83/11
Brussels 1200
BE

Wetenschappelijk

EORTC

Avenue E. Mounier 83/11
Brussels 1200
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)

- Histologisch bevestigd pas gediagnosticeerd glioblastoom (WHO graad IV);
- Tumorresectie (volledig of gedeeltelijk), of enkel open biopsie (stereotactisch biopsie is niet toegelaten);
- Beschikbaarheid van een FFPE tumorblokje of 24 ongekleurde objectglaasjes voor MGMT-analyse;
- Patiënt moet geschikt zijn voor standaard TMZ/RT*TMZ;
- Karnofsky performance-score (KPS) ≥ 70 ;

- Hersteld van de effecten van chirurgie, postoperatieve infectie en andere (eventuele) complicaties van een operatie;
- De patiënt is minstens 18 jaar op de dag dat hij/zij het informatie- en toestemmingsformulier ondertekent;
- Stabiele of dalende dosis steroïden sinds minstens 1 week vóór inclusie;
- De patiënt heeft een levensverwachting van minstens 3 maanden
- Patiënt heeft een MRI van de hersenen gehad binnen 14 dagen vóór randomisatie maar na de interventie (resectie of biopsie);
- Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest op urine of serum hebben binnen 7 dagen vóór de randomisatie;
- Vruchtbare patiënten moeten akkoord gaan om in de periode met onderzoeksbehandeling en minstens 6 maanden na de laatste onderzoeksbehandeling adequate anticonceptiemaatregelen te gebruiken, zoals gedefinieerd door de onderzoeker. Een zeer effectieve methode voor anticonceptie is gedefinieerd als die methoden die leiden tot een laag faalpercentage (d.w.z. minder dan 1% per jaar) wanneer deze consequent en correct gebruikt wordt; Patiënten moeten akkoord gaan met het niet doneren van sperma tijdens de studie en tot 6 maanden na de laatste dosering van studie medicatie.
- Vrouwen die borstvoeding geven, moeten ermee akkoord gaan de borstvoeding stop te zetten vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling en tot 6 maanden na de laatste onderzoeksbehandeling;
- Het vermogen om de vereisten voor het onderzoek te begrijpen, het vermogen om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven evenals toestemming tot gebruik en verspreiding van beschermde gezondheidsinformatie, en ermee akkoord gaan de onderzoeksbeperkingen na te leven en naar de verplichte beoordelingen te komen;
- Schriftelijke informatie en toestemming in overeenstemming met ICH/GCP en nationale/lokale regelgeving moet voorafgaand aan registratie/randomisatie van de patiënt worden gegeven.

, *

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met aanwezige isocitraat dehydrogenase (IDH)-mutatie (IDH-mutatietest dient gedaan te worden bij jongere patiënten (<55jaar oud) of bij patiënten met tumoren met atypische kenmerken, of bij patiënten met een voorgeschiedenis van of synchroon gediagnostiseerde lagere graad gliomen);
- Eerdere behandeling voor glioblastoom, behalve chirurgie; eerdere RT op de hersenen en/of eerdere chemotherapie voor glioom van een lagere graad.

Plaatsing van een BCNU-wafel tijdens de operatie is niet toegestaan;

- Bekende overgevoeligheid voor één van de bestandsdelen van het IV infuus
- Voorgeschiedenis van trombotische of hemorragische beroerte of myocardiinfarct in de afgelopen 6 maanden;
- Congestief hartfalen (New York Heart Association klasse III tot IV), symptomatische ischemie, geleidingsafwijkingen die niet onder controle geraken met conventionele ingrepen, en myocardiinfarct binnen 6 maanden vóór de eerste dosis;
- Gelijktijdige ernstige of ongecontroleerde medische ziekte (bv. actieve systemische infectie, diabetes, hypertensie, kransslagaderandoening, psychiatrische aandoening) die naar de mening van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in het gedrang zou brengen of waardoor de patiënt het onderzoek niet zou kunnen afronden;
- Bekende geschiedenis van een actieve Hepatitis B (positief voor HBV oppervlakte antigenen) of Hepatitis C (HCV RNA wordt aangetoond [kwalitatieve PCR])
- Bekend met Humaan Immunodeficiëntie virus (HIV) (positief voor HIV-1/2 antilichamen).
- Diagnose van een eerdere of tweede invasieve kwaadaardigheid, behalve niet-melanome huidkanker, volledig geresceerde baarmoederhalskanker in situ, laag risico prostaatkanker (cT1-2aNO en Gleason score ≤ 6 en PSA < 10 ng/mL), of volledige bestraald, dan wel volledige geresceerd met curatie als doel (met PSA minder dan of gelijk aan 0,1 ng/mL) of onder actieve bewaking volgens ESMO richtlijnen.. Het hebben van een andere kanker is toegelaten, mits deze meer dan drie jaar geleden voor start van studiedeelname genezend behandeld is geweest.;
- Aanwezigheid van een psychologische, sociologische, geografische of familieomstandigheid die de naleving van het onderzoeksprotocol en het opvolgingsschema kan belemmeren; dergelijke omstandigheden moeten met de patiënt worden besproken vóór registratie in het onderzoek.

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 gestopt
(Verwachte) startdatum: 03-08-2018
Aantal proefpersonen: 98
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Marizomib
Generieke naam: Marizomib
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Temozolomide
Generieke naam: Temodar
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-04-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 27-06-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 27-08-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 29-08-2018
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2017-003908-50-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03345095
CCMO	NL64398.041.18