

Een gerandomiseerd, multicenter, fase 3-onderzoek ter vergelijking van carfilzomib, lenalidomide en dexamethason (CRd) met lenalidomide en dexamethason (Rd) bij proefpersonen met teruggekeerd multipel myeloom

Gepubliceerd: 06-07-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

In dit gerandomiseerde onderzoek wordt de progressie vrije overlevingskans (PFS) van proefpersonen met gerecidiveerd Multipel Myeloom vergeleken tussen proefpersonen die CRd behandeling krijgen versus PFS bij proefpersonen die alleen Rd behandeling...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38201

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onyx PX-171-009

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

bloedkanker, ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Onyx Therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutisch industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Carfilzomib, Dexamethason, Gerecidiveerd multipel myeloom, Lenalidomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressie vrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

- algehele overlevingskans
- algehele respons uitkomst: strict complete respons, complete respons, zeer goed redelijke respons, gedeeltelijke respons
- gecontroleerde ziekte uitkomst: algehele respons + minimale response (MR) + stabiele ziekte met een duur van minstens 8 weken
- duur van de respons
- verandering t.o.v. baseline van bepalingen van Kwaliteit van Leven (EORTC QLQ-C30 en QLQ-MY20)
- veiligheid
- de duur tot progressie (exploratief)
- Kwaliteit van Leven Subscales van EORTC QLQ-C30 en QLQ-MY20
- de duur tot de volgende behandeling (exploratief)
- klinisch voordeel respons (exploratief)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek vergelijkt progressie vrije overlevingskans bij proefpersonen met gerecidiveerd multipel myeloom die een CRd behandeling krijgen versus een enkele Rd behandeling.

Op basis van de therapeutische index van carfilzomib, niet overlappende toxiciteit tussen carfilzomib en lenalidomide, en de ogenschijnlijke vermindering van de perifere neuropathie in vergelijking met bortezomib, is de combinatie van CRd naar verwachting zeer effectief in het behandelen van multipel myeloom. De resultaten van de fase 1b studie met gebruik van dit regime (PX-171-006) ondersteunt dit voorstel qua verdraagzaamheid en activiteit in gerecidiveerd en refractair multipel myeloom.
met veelbelovend bewijs

Doel van het onderzoek

In dit gerandomiseerde onderzoek wordt de progressie vrije overlevingskans (PFS) van proefpersonen met gerecidiveerd Multipel Myeloom vergeleken tussen proefpersonen die CRd behandeling krijgen versus PFS bij proefpersonen die alleen Rd behandeling krijgen.

Onderzoeksopzet

Dit phase 3 onderzoek is gerandomiseerd met open label en wordt uitgevoerd bij meerdere onderzoeksinstellingen. Twee behandelingsschema's worden vergeleken bij patiënten met multipel myeloom.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen volgens randomisatie 28 daagse behandelings cycli ondergaan totdat de verergering van de ziekte of de toxiciteit onacceptabel is. De algemene behandeling voor de Rd arm en de CRd arm zijn als volgt: Rd arm . Cyclus 1 en verder (elk 28 dagen): lenalidomide (dag 1-21) en dexamethason (dag 1, 8, 15 en 22) CRd arm . Cycli 1 tot en met 12 (elk 28 dagen): carfilzomib (dag 1, 2, 8, 9, 15 en 16), lenalidomide (dag 1-21) en dexamethason (1, 8, 15 en 16) . Cylci 13 tot en met 18 (elk 28 dagen): carfilzomib (dag 1, 2, 15 en 16.), lenalidomide (dag 1-21) en dexamethason (dag 1, 2, 15 en 16) . Cycli 19 en verder (elk 28 dagen): lenalidomide (dag 1-21) en dexamethason (dag 1, 8, 15 en 22) (geen carfilzomib)

Inschatting van belasting en risico

Carfilzomib:

Waarschijnlijke bijwerkingen: bijwerkingen die optreden bij meer dan 20%,

oftewel bij meer dan 20 op de 100 personen die carfilzomib krijgen: vermoeidheid, misselijkheid, bloedarmoede.

Minder waarschijnlijke bijwerkingen: bijwerkingen die optreden bij 5-20%, oftewel bij 5-20 op de 100 personen die carfilzomib krijgen: verlaagd aantal bloedplaatjes, diarree, licht verzwakte nierfunctie, overgeven, kortademigheid, koorts, koude rillingen, verminderde eetlust, verlaagd aantal witte bloedcellen (dit kan uw vermogen om infecties te bestrijden verminderen), hoofdpijn, verstopping, zwelling van de armen of benen, hoesten, veranderingen in bloedchemie en elektrolytenhuishouding, pijn of irritatie op de injectieplaats, duizeligheid, lichte leverontsteking, huiduitslag en/of jeuk.

Lenalidomide:

Bijwerkingen met elke mate van ernst die bij minstens 10% van de patiënten optreden: Vermoeidheid of moe gevoel, gebrek aan of vermindering van kracht, problemen met inslapen of doorslapen, bloedarmoede (afname in rode bloedcellen, wat vermoeidheid kan veroorzaken), neutropenie (afname in witte bloedcellen, waardoor u vatbaarder kan worden voor infecties), trombocytopenie (afname in bloedplaatjes, wat ervoor kan zorgen dat u sneller blauwe plekken of bloedingen krijgt), obstipatie (verstopping van het darmstelsel), diarree (dunne of frequente ontlasting), misselijkheid, verlies van eetlust, rugpijn, gewrichtspijn, spierkrampen, zwelling van de armen en benen, koorts, hoesten, kortademigheid (moeite met ademen), infectie van de bovenste luchtwegen, huiduitslag, jeukende en droge huid, duizeligheid, hoofdpijn.

Dexamethason

Tot de mogelijke bijwerkingen van dexamethason behoren: maagklachten, geïrriteerde maag of maagzweren; verhoogd bloedsuikergehalte; verhoogde bloeddruk en zwelling door het vasthouden van vocht; verminderde aanmaak van het lichaamseigen stresshormoon cortisol; toegenomen gevoeligheid voor infecties; slapeloosheid; stemmingswisselingen, depressie of angst; rusteloosheid; overgeven; diarree; koorts; verminderd aantal bloedplaatjes; vergroot risico van staar en glaucoom; afnemende botmassa (osteoporose); afnemende spiermassa; minder goede wondgenezing; acne; gewichtstoename; sneller krijgen van blauwe plekken; onregelmatige of uitblijvende menstruatie; hoofdpijn; duizeligheid; toegenomen haargroei.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u één van de volgende symptomen opmerkt: huiduitslag, zwelling van het gezicht of de onderbenen of de enkels, problemen met zien, een langdurige verkoudheid of infectie, spierzwakte of spierkrampen, zwarte of teerachtige ontlasting.

Verdere informatie over bijwerkingen en risico's worden uitgebreid beschreven in de patienteninformatie.

Contactpersonen

Publiek

Onyx Therapeutics Inc.

249 East Grand Avenue
South San Francisco, CA 94080
US

Wetenschappelijk

Onyx Therapeutics Inc.

249 East Grand Avenue
South San Francisco, CA 94080
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)

Inclusie

1. Symptomatisch multiple myeloma
2. Meetbare ziekte, gedefinieerd als één of meer van de volgende (gemeten binnen 21 dagen voor randomisatie):
 - Serum M-eiwit ≥ 0.5 g/dL
 - Urine Bence-Jones eiwit ≥ 200 mg/24 uur
 - Voor IGA patienten bij wie de ziekte alleen betrouwbaar gemeten kan worden m.b.v. serum

kwantitative immunoglobuline (qIgA) ≥ 750 mg/dl (0.75 g/dl)

3. Eerdere behandeling met tenminste één, maar niet meer dan drie, regimes voor multiple myeloma (zie Protocol sectie 5 voor conventies met betrekking tot eerdere regimens)
4. Gedocumenteerde terugkerende of progressieve ziekte tijdens of na elk regime (proefpersonen die ongevoelig zijn voor de meest recente lijn van therapie zijn toegestaan)
5. Een respons hebben gehad op tenminste één voorgaand regime (gedefinieerd als $\geq 25\%$ verlaging in M- eiwit)
6. Leeftijd ≥ 18 jaar
7. Levensverwachting ≥ 3 maanden
8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) resultaat van 0-2
9. Adequate leverfunctie, met serum ALT ≤ 3.5 keer de bovenste limiet van de normaalwaarden en serum direct bilirubine ≤ 2 mg/dL (34 μ mol/L) binnen 21 dagen voor randomisatie.
10. Absoluut neutrofiel aantal (ANC) $\geq 1.0 \times 10^9/L$ binnen 21 dagen voor randomisatie.
11. Hemoglobine ≥ 8 g/dL (80 g/L) binnen 21 dagen voor randomisatie (proefpersonen mogen rode bloedcel (RBC) transfusies ontvangen volgens de institutionele richtlijnen)
12. Plaatjes aantal $\geq 50 \times 10^9/L$ ($\geq 30 \times 10^9/L$ indien myeloma aanwezigheid in het beenmerg $> 50\%$) binnen 21 dagen voor randomisatie.
13. Creatine klaring (CRCl) ≥ 50 mL/minuut (gemeten of gecalculeerd met gebruik van de standaard formules zoals Cockcroft en Gault) binnen 21 dagen voor randomisatie
14. Getekende toestemmingsverklaring in overeenstemming met federale, lokale en institutionele richtlijnen.
15. Vrouwen die zwanger kunnen worden (FCBP) moeten toestemming geven om zwangerschapstesten te ondergaan en om anticonceptie middelen te gebruiken zoals wordt beschreven in Protocol Appendix F.
16. Mannelijke proefpersonen moeten toestemming geven om anticonceptie middelen te gebruiken zoals wordt beschreven in Protocol Appendix F. (alle andere deelnemers)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie

1. Indien voorheen behandeld met bortezomib (alleen of in combinatie met), en er sprake was van progressie tijdens behandeling.
2. Indien voorheen behandeld met een combinatie van lenalidomide en dexamethason (len/dex):
 - Progressie gedurende de eerste 3 maanden vanaf start behandeling
 - Elke progressie gedurende de behandeling indien de combinatie lenalidomide/dexamethason de meest recente lijn van behandeling was
3. Het stoppen van eerdere behandeling met lenalidomide of dexamethason vanwege intolerantie; proefpersonen die intolerant zijn voor bortezomib worden niet uitgesloten.
4. Eerdere behandeling met carfilzomib
5. POEMS syndroom (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoclonaal eiwit en huid veranderingen)
6. Waldenström's macroglobulinemia of IgM myeloma

7. Plasmacel leukemie ($>2.0 \times 10^9/L$ circulerende plasma cellen door standaard differentie)
8. Chemotherapie of onderzoeksgeneesmiddel binnen 3 weken voor randomisatie of antilichaam behandeling binnen 6 weken voor randomisatie.
9. Radiotherapie op meerdere lokaties of immunotherapy/antilichaam therapie binnen 28 dagen voor randomisatie; gelokaliseerde radiotherapie op een enkele lokatie binnen 7 dagen voor randomisatie.
10. Corticosteriode therapie met een dosis equivalent aan dexamethason > 4 mg/dag binnen 21 dagen voor randomisatie.
11. Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen
12. Grote operatie binnen 21 dagen voor randomisatie
13. Acute actieve infectie dat moet worden behandeld (systemische antibiotica, antivirale middelen of antischimmels) binnen 14 dagen voor randomisatie.
14. Bekend zijn met HIV infectie
15. Actieve hepatitis B of C infectie
16. Myocardinfarct binnen 4 maanden voor randomisatie, NYHA klasse III of IV hartfalen, ongecontroleerde agina, geschiedenis van ernstig kransslagader ziekte, ernstig ongecontroleerde ventrikel ritmestoornis, sick sinus syndroom, of electrocardiografisch bewijs van acute ischemie of abnormaal Graad 3 geleidingssysteem tenzij de proefpersoon een pacemaker heeft.
17. Ongecontroleerde hypertensie of ongecontroleerde diabetes binnen 14 dagen voor randomisatie
18. Andere kwaadaardige kankers waaronder myelodysplasie syndroom (MDS) binnen de afgelopen 3 jaar met uitzondering van a) adequaat behandelde basale cel carcinoma, plaveiselcelcarcinoom van de huid, of schildklierkanker; b) baarmoederhalskanker of borstkanker in situ; c) prostaatkanker of Gleason Score 6 of minder met stabiele prostaat-specifieke antigenen levels; d) kanker beschouwd als genezen door chirurgische verwijdering of welke waarschijnlijk geen invloed heeft op de overleving tijdens de duur van de studie, zoals gelokaliseerde transitionele celcarcinoom van de blaas of goedaardige gezwellen van de bijnieren of pancreas.
19. Significante neuropathie (Klasse 3-4, of Klasse 2 met pijn) binnen 14 dagen voor randomisatie
20. Bekend zijn met een allergie voor Captisol® (een cyclodextrin afgeleide gebruikt om carfilzomib op te lossen)
21. Contraindicatie van de vereiste concomitant medicijnen of ondersteunende behandelingen, met inbegrip van overgevoeligheid voor alle anticoagulatie en antiplaatjes middelen, antivirale medicijnen of onverdraagzaamheid van hydratatie te wijten aan bestaande long of hart problemen.
22. Voortgaande graft-versus-hostziekte
23. Proefpersonen met pleurale effusies die thoracentesis vereisen of ascites dat paracentesis vereist binnen 14 dagen voor randomisatie
24. Alle andere klinisch significante medische ziekten of condities die in de ogen van de onderzoeker, kunnen interferen met het volgen van het protocol of de bekwaamheid van de proefpersoon om toestemming te verlenen.

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:	12-05-2011
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	carfilzomib
Generieke naam:	carfilzomib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dexamethason
Generieke naam:	dexamethason
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Revlimid
Generieke naam:	lenalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-07-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-05-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-10-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-01-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-07-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	10-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2014
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:	15-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2015
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	EUCTR2009-016839-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01080391
CCMO	NL32749.078.10