

(ADMYRE: Aplidine - Dexamethason in REcidief/Refractair MYeloom) Een gerandomiseerd, open-label, fase 3 onderzoek in meerdere centra, naar Plitidepsine in combinatie met Dexamethason versus enkel Dexamethason bij patiënten met Recidief/Refractair Multipel Myeloom.

Gepubliceerd: 22-04-2010 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het primaire doel van het onderzoek is het vergelijken van de effectiviteit van plitidepsine in combinatie met dexamethason versus dexamethason alleen, gedefinieerd door progressie-vrije overleving (PFS) in patiënten met recidief/refractair multipel...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39027

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ADMYRE

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

Multipel myeloom, ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pharma Mar

Overige ondersteuning: PharmaMar S.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dexamethason, plitidepsine, recidief/refractair multipel myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidsparameter voor deze studie is PFS (progressie-vrije overleving).

Veiligheidsparameters voor deze studie zijn:

- nadelige effecten/gebeurtenissen
- ECG
- LVEF (linker ventrikel ejectie fractie), bepaald via echocardiogram of multiple gated acquisition scan (MUGA)
- laboratoriumonderzoek
- fysiek onderzoek
- vitale functies

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidsparameters zijn:

- objectieve respons (RR)
- beste algehele respons inclusief minimale respons (MR) of beter
- respons op combinatiebehandeling bij patienten die overgestapt zijn na

ziekteprogressie tijdens behandeling met dexamethason

- time-t-event eindpunt: duur van respons (DR) en algemene overleving (OS)

- intra-patient respons en progressievrije overleving vergelijking tussen

patienten die zijn overgestapt van dexamethason (groep B) naar plitidepsine

plus dexamethason (groep A).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks recente ontwikkelingen in de behandeling van multipel myeloom (MM), recidiveert de ziekte uiteindelijk bij de meeste patienten. De ziekte blijft ongeneeslijk en het ontwikkelen van nieuwe therapeutische opties, waaronder nieuwe geneesmiddelen, blijft zeer noodzakelijk. Toevoegen van corticosteroiden aan actieve nieuwe geneesmiddelen is een belangrijke manier om het verloop van MM te verbeteren. De sponsor is toegewijd aan het ontwikkelen van nieuwe medicatie om het spectrum van huidige antitumor therapieën te verbreden. Ondanks dat het belangrijkste werkingsmechanisme waarmee plitidepsine celgroei remt en celdood induceert nog niet geheel is opgehelderd, suggereren diverse pre-klinische modellen dat het grootste deel van de farmacologische activiteit van plitidepsine in ieder geval deels kan worden verklaard door een combinatie van een pro-apoptotische en anti-angiogenetische werking. De toxiciteit van plitidepsine in normaal hematopoietisch weefsel is vele malen lager dan in tumorcellen. Plitidepsine kan in combinatie met andere chemotherapeutische agentia een positief profiel laten zien terwijl overlappende toxiciteit vermeden wordt.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van het onderzoek is het vergelijken van de effectiviteit van plitidepsine in combinatie met dexamethason versus dexamethason alleen, gedefinieerd door progressie-vrije overleving (PFS) in patienten met recidief/refractair multipel myeloom.

Secundaire doelen van de studie zijn:

- evaluatie van tumor respons volgens de IMWG (International Myeloma Working Group) criteria.
- vaststellen van responsduur (DR) en algemene overleving (OS).
- vaststellen van werkzaamheid in patienten die wisselen van dexamethason alleen naar een combinatie van dexamethason en plitidepsine.
- karakteriseren en vergelijken van veiligheidsprofielen van beide groepen in

de studiepopulatie.

- karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) en farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD) relatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, open-label studie met twee groepen waar patienten in een verhouding van 2:1 in gerandomiseerd worden. De werkzaamheid van plitidepsine in combinatie met dexamethason versus dexamethason alleen zal worden bestudeerd door middel van PFS (overleving zonder progressie) zoals bepaald middels de IMWG uniforme responscriteria en de evaluatie van secundaire eindpunten voor werkzaamheid. Aan patienten in de controlegroep (groep B, dexamethason alleen) die gedocumenteerde ziekteprogressie hebben (zoals bepaald door de onderzoeksarts) moet minimaal 8 weken na randomisatie een overstapmogelijkheid naar de combinatiegroep (plitidepsine + dexamethason, groep A) worden aangeboden, na goedkeuring van de sponsor.

Een onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC), bestaand uit medisch specialisten die direct bij de behandeling van patienten met MM betrokken zijn maar die niet deelnemen aan deze studie als onderzoeksarts/sub-onderzoeksarts, zal alle werkzaamheidsgegevens beoordelen en zal de progressiedatum en objectieve respons aanduiden volgens haar onafhankelijk oordeel. Deze IRC is geblindeerd voor behandelgroep-toewijzing en identiteit van de beoordeelde patienten. Een onafhankelijke commissie voor monitoring van de resultaten (IDMC), waarin specialisten in MM en medische statistiek zitting hebben, zal de resultaten beoordelen van de analyses die uitgevoerd worden door een onafhankelijke statisticus, zoals gespecificeerd in het protocol. Ook zullen werkzaamheids- en veiligheidsinformatie afkomstig van onderzoeksartsen en IRC worden beoordeeld. Vervolgens geeft de IDMC advies over verdere uitvoering van de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep A zal worden behandeld met een combinatie van plitidepsine infusen en oraal dexamethason, groep B zal alleen oraal dexamethason krijgen. Behandeling groep A: - Dexamethason: 40 mg p.o. op dag 1, 8, 15 en 22 elke vier weken (q4wk), minstens 1 uur vooroafgaand aan plitidepsine infuus - Plitidepsine: 5mg/m² intraveneus via een centrale veneuze catheter of via een perifere ader, gedurende drie uur, op dag 1 en 15 van elke cyclus (een cyclus is vier weken). Behandeling groep B: Dexamethason: 40 mg oraal op dag 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus (een cyclus is vier weken).

Inschatting van belasting en risico

Plitidepsine kan een aantal bijwerkingen veroorzaken, deze zijn gebruikelijk matig ernstig en omkeerbaar. Gebaseerd op gegevens van voorgaand klinisch onderzoek zijn de volgende bijwerkingen bekend:

Waarschijnlijk (waargenomen in meer dan 10% van de patienten)

- spierpijn, spierzwakte, langdurige spierpijn voornamelijk in schouders en heupen, verhoogde bloedwaarden gerelateerd aan spierschade
- vermoeidheid, verlies van eetlust, misselijkheid en braken, diarree, verhoogde leverwaarden in het bloed

Redelijk vaak voorkomend (waargenomen in meer dan 1% maar minder dan 10% van de patienten)

- allergische reactie
- gastrointestinale problemen

Zeldzaam (minder dan 1% van de patienten maar potentieel ernstig)

- neutropenie en thrombocytopenie

Minder vaak waargenomen:

- hartproblemen (vooral aritmie, hartkloppingen en versnelde pols)
- veneuze thrombo-embolie
- longembolie

Risico's t.a.v. het reproductieve systeem:

Omdat de effecten van plitidepsine tijdens zwangerschap nooit formeel zijn onderzocht in dieren of mensen, kunnen schadelijke effecten op dit moment niet worden uitgesloten en worden patienten geacht niet zwanger te worden of borstvoeding te geven tijdens deelname aan de studie en tenminste 6 maanden na stoppen met studiemedicatie.

Dexamethason heeft de volgende bijwerkingen:

Algemeen:

- musculaire atrofie, spierpijn of -zwakte, vertraagde wondgenezing
- osteoporose, vertebrale compressiefracturen, pathologische breuken van lange beenderen
- verhoogde gevoeligheid voor infecties
- zwelling, hypertensie
- cataract (staar)
- toename van glucosegehalte van het bloed
- misselijkheid, braken, verlies van eetlust leidend tot gewichtsverlies, of verhoogde eetlust leidend tot gewichtstoename, diarree of constipatie, pancreatitis, geïrriteerde maag
- hoofdpijn of migraine, duizeligheid, slapeloosheid, rusteloosheid en verhoging van motorische activiteit, convulsies. Stemningswisselingen, van euforie naar slecht humeur, depressie en angstigheid, persoonlijkheidsveranderingen en psychose.
- vernaderingen in wondgenezing, geatrofieerde en dunne fragiele huid, acne, meer zweten, excessief en verhoogd haarverlies bij vrouwen, roodheid in het gelaat en hematomen

Risico's en bijwerkingen van de combinatie van plitidepsine en dexamethason:

The combinatie van plitidepsine en dexamethason is ge-evalueerd in een voorgaande kleine klinische studie. De resultaten van deze studie lieten een vergelijkbaar algemeen veiligheidsprofiel zien, desondanks was deze combinatie van middelen geassocieerd met een lichte verhoging in ernstige

spierbijwerkingen en een kleine verlaging in het aantal voorbijgaande en reversibele transaminase verhogingen in het bloed (indicatief voor leverschade).

Risico's van studieprocedures:

Op de plaats van de catheter/centrale veneuze lijn is er een risico op infectie, bloeding en/of zwelling. Risico's van bloedafnames en beenmerg monsters zijn lokaal pijn, blauwe plekken, of infectie op de prikplek.

Vrder zijn er risico's geassocieerd met de stralingsdosis gebruikt voor MUGA scans, rontgenfoto's voor botevaluatie en CT.

Contactpersonen

Publiek

Pharma Mar

Avenida de los Reyes , Poligono Industrial "La Mina" 1
Colmenar Viejo, Madrid 28770
ES

Wetenschappelijk

Pharma Mar

Avenida de los Reyes , Poligono Industrial "La Mina" 1
Colmenar Viejo, Madrid 28770
ES

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)

Een patient komt in aanmerking voor het onderzoek als aan de volgende criteria wordt voldaan:

1. Leeftijd 18 of ouder
2. ECOG performance status score lager of gelijk aan 2.
3. Levensverwachting groter of gelijk aan drie maanden.
4. Patient al eerder gediagnosticeerd met multipel myeloom, gebaseerd op IMWG diagnostische criteria.
5. Patienten hebben recidief of recidief en refractair multipel myeloom na minstens 3, maar niet meer dan 6 voorafgaande therapeutische behandelingen voor MM. Inductietherapie en stamceltransplantatie wordt gerekend als 1 behandeling).
6. Patienten moeten al eerder behandeld zijn met bortezomib-bevattende en lenalidomide-bevattende (of thalidomide als lenalidomide niet beschikbaar) therapie, tenzij intolerant voor een van deze middelen.
7. Patienten met meetbare ziekte, gedefinieerd als: a) voor secretoire MM: kwantificeerbare serum monoclonale eiwitwaarden en, waar van toepassing, lichte keten-uitscheiding in urine gelijk aan of meer dan 200 mg/24u. b) voor oligo- of non-secretoire MM: aanwezigheid van zacht weefsel (niet in bot) plasmacytomen, bewezen door klinisch onderzoek of radiografie, en/of door aanwezigheid van abnormale serum-vrije lichte ketens (sFLC): betrokken FLC niveaua gelijk aan of higher dan 10mg/dl als de serum FLC ratio abnormaal is.
8. Een periode van minstens 2 weken wash-out na het eind van de laatste therapie.
9. Voldoende beenmerg-, nier-, lever-, en metabole functie als bepaald ten hoogste 7 dagen voor de studie.
10. Normale LVEF (linker ventrikel ejectie fractie) (boven de laagste limiet van normaal), bepaald door echocardiogram of MUGA scan.
11. Negatieve zwangerschapstest (voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen). Mannen en vrouwen die deelnemen moeten een medisch geaccepteerd anticonceptiemiddel gebruiken gedurende de studie en gedurende 6 maanden na stoppen met de studiemedicatie.
12. Vrijwillig getekend en gedateerd toestemmingsformulier voorafgaand aan studieprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een patient komt niet in aanmerking voor de studie als een van de volgende criteria geldt:

1. Gelijktijdige ziekten/condities:
 - a) een geschiedenis van of aanwezigheid van angina, myocard infarct, klinisch relevant kleplijden, amyloidose van het hart of hartfalen geassocieerd met stuwing.
 - b) symptomatische aritmie (exclusief aan anemie gerelateerde sinusaritmie klasse 2 of lager), of enige aritmie die doorlopende behandeling behoeft, en/of verlengd QT-QTc intervals klasse 2 of hoger), of aanwezigheid van instabiele atriumfibrillatie. Patienten met stabiele atriumfibrillatie die onder behandeling staan mogen geïncludeerd worden mits ze niet voldoen

- aan een ander hartgerelateerd exclusie criterium of verboden medicatie nemen.
- c) actieve ongecontroleerde infectie
 - d) morfologische of cytologische kenmerken van myelodysplasie en/of post-chemotherapie aplasie in beenmergbeoordeling.
 - e) myopathie > grade 2 of enige klinische situatie die significante en volhardende verhoging van de CPM (>2.5 xULN) teweegbrengt, op twee meetmomenten met 1 week tussenruimte.
 - f) bekende HIV (humaan immunodeficientie virus) infectie (testen op HIV is niet noodzakelijk behalve als infectie klinisch wordt vermoed).
 - g. bekende actieve hepatitis B of C (HBV or HCV) virus infectie
 - h. beperkingen van de mogelijkheden van de patient om te voldoen aan de behandelings- of follow up eisen
 - i) belangrijke andere aandoeningen die het risico voor de patient in de studie substantieel verhogen, volgens beoordeling van de onderzoeksarts.
 - j) perifere neuropathie hogere dan klasse 2
2. Vrouwen die borstvoeding geven of zwanger zijn.
 3. Gelijktijdige medicatie als corticosteroiden, chemotherapie, of andere therapie die actief is of kan zijn tegen MM, binnen 2 weken voorafgaand aan cyclus 1 dag 1. Gelijktijdige corticosteroiden zijn alleen toegestaan als ze gegeven worden in een (prednison equivalente) dosis van minder dan of gelijk aan 10 mg per dag, als pre-medicatie voor bloedproducten.
 4. bekende geschiedenis van maagzweer en/of belangrijke maag-darmbloeding optredend tijdens het jaar voorafgaand aan de studie en/of gerelateerd aan voorafgaande therapie gebaseerd op steroïden.
 5. Relevante geschiedenis van stemmingsproblemen/veranderingen geassocieerd met voorafgaande therapie gebaseerd op steroïden.
 6. ziektegerelateerde symptomatische hypercalcemie ondanks optimale medische behandeling.
 7. bekende overgevoeligheid voor betrokken studiemedicatie of een onderdeel daarvan.

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: 21-12-2010
Aantal proefpersonen: 10
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Aplidine
Generieke naam: Plitidepsine
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Fortecortin
Generieke naam: Dexamethason
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-04-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-10-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-01-2011
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-04-2015
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	EUCTR2009-016138-29-NL
CCMO	NL32138.078.10