

Een fase 1/2 multicenter, open-label studie om de aanbevolen dosis en schema te bepalen van Durvalumab (MEDI4736) in combinatie met Lenalidomide met en zonder lage-dosis Dexamethason (DEX) in patienten met nieuw gediagnosticeerd multiple myeloom.

Gepubliceerd: 21-04-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Hoofddoel: De aanbevolen dosis durvalumab in combinatie met len +/- dex voor patienten met MM bepalen. Secundaire doelen: - De veiligheid en preliminaire werkzaamheid van durvalumab in combinatie met len +/- dex bij patienten met NDMM- De...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Plasmacelneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47210

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MEDI-4736-MM-002

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

Multiple myeloom - ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: Celgene Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: durvalumab, fase 1/2, multiple myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aanbevolen dosering

Zie ook tabel 2 van het protocol op pagina 27.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid, algemene respons ratio voor cohorten A en B, respons verbetering ratio voor cohort C, tijd tot respons voor cohorten A en B, duur van respons voor cohorten A en B, farmacokinetiek, immunogeniciteit, progressie vrije overleving, algemene overleving.

Zie ook tabel 2 van het protocol op pagina 27-29.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipel Myeloom is een zeldzame en ongeneeslijke neoplastische ziekte die verantwoordelijk is voor 10% van alle hematologische maligniteiten. Er is geschat dat 24,050 nieuwe gevallen en 11,090 doden door MM voorkwamen in de Verenigde Staten in 2014, en dat 62,469 nieuwe gevallen en 43,091 doden door MM voorkwamen in de hele wereld in 2012.

Durvalumab (MEDI4736) is een humaan immunoglobuline (Ig) G1 kappa monoklonaal antilichaam (mAb) gericht tegen humaan geprogrammeerd cel dood ligand (PD-L1). Durvalumab bindt selectief aan humaan PD-L1 met hoge affiniteit en blokkeert zijn vermogen om te binden aan geprogrammeerd cel dood 1 eiwit en cluster differentiatie.

Lenalidomide (LEN) is een middel in de klasse van immunomodulatoire middelen bekend als IMiDs® compounds, welke structureel gelijk zijn aan thalidomide. Een ander IMiD compound is pomalidomide. Alle drie (thalidomide, lenalidomide en pomalidomide) zijn goedgekeurd voor de behandeling van MM, en worden geëvalueerd voor een aantal andere hematologische maligniteiten.

Wanneer gecombineerd, lenalidomide en een anti-PD-L1 antilichaam demonstreren een synergistisch antitumor effect door het vergroten van de T-cel gemedieerde immuun respons tegen MM tumor cellen.

Doel van het onderzoek

Hoofddoel:

De aanbevolen dosis durvalumab in combinatie met len +/- dex voor patienten met MM bepalen.

Secundaire doelen:

- De veiligheid en preliminaire werkzaamheid van durvalumab in combinatie met len +/- dex bij patienten met NDMM
- De farmacokinetiek van durvalumab en len met of zonder dex evalueren bij patienten met NDMM.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, open-laben, fase 1/2 studie om de aanbevoel dosis en schema van durvalumab in combinatie met len met of zonder dex bij patienten met NDMM te bepalen. De studie zal bestaan uit een dosis-bepalende fase en een parallel dosis-uitbreiding fase om het optimale regime to bepalen.

De dosis-bepalende fase zal de aanbevolen dosis voor durvalumab in combinatie met len met of zonder dex in een 28-dagen behandel cyclus bepalen. Drie behandel cohorten (A, B en C) zullen in parallel includeren:

Cohort A: durvalumab + len + dex bij hoog risico TNE NDMM patienten

Cohort B: durvalumab + len + dex (tot 12 cycli) bij oud TNE patienten van 65 jaar of ouder, NDMM niet hoog-risico

Cohort C: durvalumab + len als onderhoud bij posttransplantatie hoog risico NDMM patienten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden toegewezen aan verschillende behandel cohorten gebaseerd op de toelatingscriteria. Voor patienten in cohort C dient de behandeling geïnitieerd te worden na 100 dagen (+/- 14 dagen) na transplantatie. De initiële dosis van durvalumab zal 1500mg zijn op dag 1 van een 28-daagse behandel cyclus voor alle behandel cohorten. De dosis len zal 25mg zijn (aan te passen aan de CrCl waarde, voor details zie sectie 7.2.1.2, tabel 4) op dag 1 tot 21 van elke 28-daagse behandel cyclus voor behandeling in cohort A en B. De dosis len zal 10 mg zijn op dag 1 tot 21 van elke 28-daagse cyclus voor behandeling in cohort C. De dosis dex zal 40mg/dag zijn (75 jaar of jonger) of 20 mg/dag (ouder dan 75 jaar) op dag 1, 8, 15 en 22 van een 28-daagse cyclus voor behandeling in cohort A en B (tot en met 12 cycli). Voor een schematisch overzicht van alle studie procedures zie pagina's 40-45 in het protocol.

Inschatting van belasting en risico

De patienten zullen in het kader van het onderzoek vakder naar de polikliniek moeten komen en een aantal extra procedures moeten ondergaan, waaronder extra bloedafnames, ECGs, beenmerg bipten of aspiraten. De studiemedicatie kan bijwerkingen veroorzaken, maar de patienten worden regelmatig gemonitord.

Zie verder document: Benefit and Risk Assessment V1.0 dd 02Dec2015

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

Winthontlaan 2
Utrecht 3526 KV
NL

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

Winthontlaan 2
Utrecht 3526 KV
NL

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)

1. Patiënt is 18 jaar of ouder ten tijde van het tekenen van het informed consent.
2. Patiënt begrijpt en tekent vrijwillig het informed consent formulier voordat er studie gerelateerde testen of procedures worden gedaan.
3. Patiënt kan en is bereid zich te houden aan het studie visite schema en andere protocol voorwaarden.
4. Patiënt moet een gedocumenteerde diagnose met eerder onbehandelde (voor cohort C, de inductie en consolidatie behandeling met de eerste autologe stam cel transplantatie zijn toegestaan), symptomatische multipel myeloma hebben als gedefinieerd in het protocol.
5. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0, 1 of 2
6. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten:
 - a. 2 negatieve zwangerschapstesten geverifieerd door de onderzoeksarts hebben voordat de studie behandeling mag starten. Zij moet akkoord zijn om regelmatig zwangerschapstesten te ondergaan tijdens de studie en na het einde van de behandeling. Dit is ook van toepassing wanneer de patient volledige onthouding van heteroseksueel contact onderhoudt.
 - b. Zich algeheel onthouden van heteroseksueel contact (wat maandelijks besproken en gedocumenteerd moet worden in het patiënten dossier) of effectieve contraceptie gebruiken zonder onderbreking, 28 dagen voor de start van de studiebehandeling, tijdens de behandeling (zonder onderbreking) en voor 90 dagen na stoppen met de studie behandeling.
 - c. Zich onthouden van eikel donatie en bloeddonaatie tot 90 dagen na de laatste dosis durvalumab.
7. Mannelijke patiënten moeten:
 - a. Zich algeheel onthouden van heteroseksueel contact (wat maandelijks besproken en gedocumenteerd moet worden in het patiënten dossier) of een condoom gebruiken bij seksueel contact met een zwangere vrouw of vrouw die zwanger kan worden tijdens deelname aan de studie zonder onderbreking en tenminste tot 90 dagen na stoppen met de studie behandeling, zelfs wanneer er een succesvolle vasectomie heeft plaats gevonden.
 - b. Geen sperma of bloed doneren tot tenminste 90 dagen na de laatste dosis van durvalumab.
8. Voor Cohort A moet de patiënt niet in aanmerking komen voor transplantatie en tenminste aan 1 van de volgende hoogrisico factoren voldoen:
 - a. Cytogenetisch abnormale vindingen in kwaadaardig myeloom kloon met t(4; 14); en/of

del(17p); en/of 1q toename; en/of t(14;16); of

b. ISS stadium III; of

c. Serum LDH > 2 x ULN

9. Voor Cohort B moet de patiënt 65 jaar of ouder zijn ten tijde van tekenen van de informed consent formulier en niet in aanmerking komen voor transplantatie; exclusief de patiënten die voldoen aan de criteria voor Cohort A.

10. Voor Cohort C moet de patiënt na de eerste autologe stamcel transplantatie voor nieuw gediagnosticeerde multipel myeloom hebben ondergaan en voldoen aan de volgende criteria:

a. Een posttranslationele respons met een gedeeltelijke respons of beter ten tijde van randomisatie in de studie;

b. Een van de volgende hoogrisico factoren hebben ten tijde van de nieuwe diagnose multipel myeloom:

i. Cytogenetische abnormale vindingen in kwaadaardig myeloom kloon met t(4;14); en/of del(17p); en/of 1q toename; en/of t(14; 16); of

ii. ISS stadium III; of

iii. Serum LDH >2 x ULN

c. MRD positief (gedefinieerd als meer dan 1 kwaadaardig cel in 10^5 cellen) gemeten met ClonoSIGHTtm NGS assay voor BMA monsters) ten tijde van de randomisatie in deze studie;

BMA monsters afgenomen ten tijde van de multipel myeloom diagnose, voorafgaand aan inductie therapie beschikbaar voor centraal MRD beoordeling door ClonoSIGHTtm NGS assay.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met anti-myeloma therapie (niet inclusief radiotherapie, bifosfonaten of een enkele korte behandeling met steroïden [d.w.z. minder dan of gelijk aan het equivalent van dexamethason 40mg/dag voor 4 dagen; dit mag niet gegeven zijn binnen 14 dagen van cyclus 1 dag 1], voor Cohort C zijn inductie en consolidatie behandeling met de eerste autologe stamcel transplantatie toegestaan).

2. Een van de volgende abnormale labwaarden:

a. Absolute neutrofiel aantal < 1.000/ μ l

b. Niet getransplanteerde bloedplaatjes aantal <75.000 cellen/ μ l

c. SGOT/AST of SGPT/ALT >2,5 x ULN

d. Serum totaal bilirubine > 1,5 x ULN of > 3.0 mg/dl voor patiënten met gedocumenteerd Gilbert's syndroom.

e. Gecorrigeerde serum calcium >13,5 mg/dl (>3,4 mmol/l)

3. Nierfalen waarvoor hemodialyse of peritoneaal dialyse nodig is.

4. Elke serieuze medische conditie waardoor de patiënt een onacceptabel risico loopt wanneer hij of zij deelneemt in deze studie. Voorbeelden van zulke condities zijn, maar niet beperkt tot, patiënten met onstabiele hart ziekte gedefinieerd door: cardiale voorvallen zoals een hartinfarct in de afgelopen 6 maanden, NYHA hartfalen klasse III-IV, ongecontroleerde atriaal fibrilleren of hypertensie; patiënten met condities waarvoor hij of zij chronisch steroïde of immunosuppressieve behandeling benodigd, zoals reumatoïde artritis, multiple sclerose en lupus, waardoor zij mogelijk additionele steroïde of immunosuppressieve behandeling behoeven naast de studie behandeling.

5. Perifere neuropathie $\geq$ graad 2.
6. Primary AL (immunoglobuline lichte-keten) amyloidose en myeloma gecompliceerd door amyloidose.
7. Voorgeschiedenis van maligniteiten, ander dan MM, tenzij de patiënt vrij is geweest van de ziekte $\geq$ 5 jaar, met de uitzondering van de volgende niet-invasieve maligniteiten:
 - a. Basaal cel carcinoma van de huid
 - b. Plaveiselcelcarcinoom van de huid
 - c. Carcinoma in situ van de cervix
 - d. Carcinoma in situ van de borst
 - e. Incidentele histologische vinden van prostaat kanker (T1a of T1b bij gebruik van TNM [tumor, klieren, metastasen] klinische staging systeem) of prostaat kanker die te genezen is.
8. Patiënt is positief voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV); chronische of actieve hepatitis B of actieve hepatitis A, of C
9. Patiënt is blootgesteld aan immunotherapie, inclusief maar niet beperkt tot, andere anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1 monoklonaal antilichaam of inhibitor, celgebaseerde therapieën, of kanker vaccinaties.
10. Patiënt heeft een geschiedenis van orgaan of allogene stamcel transplantatie.
11. Patient die klinische aanwijzingen van centraal zenuwstelsel of pulmonale leukostase heeft gehad, gedissemineerde intravasculaire coagulatie of centraal zenuwstelsel MM of plasma cel leukemie.
12. Bekend of verdachte overgevoeligheid voor de hulpstoffen in de formules van durvalumb, lenalidomide of dexamethason.
13. Grote chirurgische ingreep (beoordeeld door de onderzoeker) in de 28 dagen voor dosering van studiebehandeling.
14. Heeft eerdere behandeling (voor elke reden) met een monoklonaal antilichaam ondergaan binnen 5 x halfwaarde periode bij starten van de onderzoeksbehandeling.
15. Gebruik van elke onderzoeksmiddel in 28 dagen of 5 x halfwaarde periode (welke langer is) bij starten van de onderzoeksbehandeling.
16. Huidig of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voor het toedienen van de eerste studiemedicatie. Uitzonderingen tot dit criterium zijn gedetailleerd beschreven in het protocol.
17. Actieve of eerder gedocumenteerde autoimmuun of inflammatoire aandoeningen in de afgelopen 3 jaar voor de start van behandeling. Uitzonderingen tot dit criterium zijn gedetailleerd beschreven in het protocol.
18. Geschiedenis van primaire immunodeficiëntie.
19. Patient heeft aanvallen van gastrointestinale ziekte die de absorptie van LEN significant kan veranderen.
20. Gebruik van levend, verzwakt vaccin binnen 30 dagen voor de eerste dosering van durvalumab.
21. Niet in staat of niet bereid om thromboembolisme profylaxe te ondergaan volgens protocol (voor cohort C, alleen voor patiënten met een geschiedenis van VTE).
22. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, of de intentie hebben om zwanger te raken tijdens de duur van de studie.
23. Elke significante medische conditie, laboratorium afwijking of psychiatrische ziekte welke de patiënt zou belemmeren in deelname in de studie.
24. Elke conditie inclusief de aanwezigheid van laboratorium afwijkingen, welke de patiënt in

onacceptabel risico brengt bij deelname aan de studie.

25. Elke aandoening die de het vermogen om de studiedata te interpreteren verstoort.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 05-01-2017

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: nvt

Generieke naam: dexamethasone

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: nvt

Generieke naam: Durvalumab

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Revlimid

Generieke naam: Lenalidomide

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-03-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-06-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-07-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-12-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-02-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-04-2022

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	EUCTR2015-004831-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02685826
CCMO	NL56867.078.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 06-09-2022

Datum resultaten gemeld: 08-09-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900