

Een open-label fase I / IIa studie naar de veiligheid en werkzaamheid van een melfalan-flufenamide (Melflufen) en dexamethason combinatie voor patiënten met een recidiverend en / of persisterend resistente multipel myeloom

Gepubliceerd: 25-02-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Primaire doelstelling (en)Fase I (afgerond)De primaire doelstelling van het Fase I deel van de studie is het bepalen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) van de combinatie van melflufen en dexamethason bij patiënten met recidiverend / refractair...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47533

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

O-12-M1

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

Multiple Myeloma / de ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Oncopeptides AB

Overige ondersteuning: Oncopeptides AB

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase I/IIa, Melphalan-flufenamide en Dexamethasone Combinatie, Multiple Myeloma, Terugkerend / Therapieresistent

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt (en)

Fase I

Het primaire eindpunt van fase I is om de maximaal getolereerde dosis te bepalen door monitoren en analyseren van de frequentie en de ernst van de bijwerkingen die zich bij ieder dosiserings niveau van melflufen en dexamethason voordoen.

fase IIa

Het primaire eindpunt van fase IIa is de objectieve respons (CR, SCR, VGPR, PR) en klinisch voordeel (* MR) bij patiënten behandeld met de MTD.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair eindpunt (en)

De totale respons (CR / SCR, VGPR, PR) en klinisch voordeel (* MR), tijd tot progressie, duur van de respons, progressievrije en totale overleving bij alle evalueerbare patiënten.

Om verdere beoordeling te evalueren van de frequentie en de ernst van alle

bijwerkingen van de combinatie therapie, met inbegrip van de incidentie en het type tweede primaire maligniteiten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In vitro studies tonen aan dat melflufen betere intracellulaire penetratie van melfalan bewerkstelligt en daardoor dus hogere concentraties worden bereikt in tumoren. In preklinische dierstudies toont melflufen een equimolair beenmergtoxiciteit profiel naar melfalan met een betere onderdrukking van de groei van de tumor en het heeft een sterk anti-angiogeen effect. De fase I -II studie uitgevoerd bij gevorderde kankerpatiënten heeft de RPTD (aanbevolen fase II dosering) van melflufen bepaald op 50 mg, dit in eerder behandelde patiënten die elke 3 weken werden behandeld en een aanvaardbaar veiligheidsprofiel hadden. Melfalan wordt momenteel klinisch gebruikt bij multipel myeloom (MM). Cel-structuurstudies tonen een grotere cytotoxische potentie aan van melflufen versus melfalan, tegen MM cellen zonder significante toxiciteit in normale cellen. Deze preklinische en klinische studies zijn de rationale voor klinische protocollen die melflufen evalueren bij multipel myeloom.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling (en)

Fase I (afgerond)

De primaire doelstelling van het Fase I deel van de studie is het bepalen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) van de combinatie van melflufen en dexamethason bij patiënten met recidiverend / refractair multipel myeloom (MM).

Fase IIa

De objectieve respons incidentie * gedeeltelijke response (PR) en klinisch voordeel (inclusief minimale response [MR]) te evalueren bij de combinatie van melflufen en dexamethason en melflufen als enkele dosis bij de MTD die bepaald is in fase I.

Secundaire doelstelling (en)

Om de algemene respons te evalueren, waaronder de volledige respons / stricte complete respons (CR / SCR), zeer goede gedeeltelijke respons (VGPR), gedeeltelijke respons (PR) en klinisch voordeel (* MR), de tijd tot ziekte progressie, duur van de respons, progressievrije overleving en algehele overleving bij alle evalueerbare patiënten.

Verder onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie bij de maximaal getolereerde dosis.

Verkennde Doelstelling (en)

Om mechanismen van reactie / weerstand tegen melflufen te identificeren.

Het verzamelen van beenmerg voor het hele genoom analyse is optioneel.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, fase I / IIa, multicenter studie bij patiënten met gerecidiveerd en recidiverende / refractaire multipole myeloma.

Fase I zal het gestandariseerde 3 + 3 aangepaste Fibonacci ontwerp volgen met 3 tot 6 patiënten, afhankelijk van dosis-gelimiteerde toxiciteit (DLT), ieder dosering wordt getest. Tot 5 doseringen worden getest;

IV melflufen 15 mg, 25 mg, 40 mg, 55 en 70 mg, toegediend op dag 1, in combinatie met een vaste dosering dexamethason 40 mg PO op de dagen 1, 8 en 15 van de cycle van 28 dagen.

Zodra de maximaal getolereerde dosis (MTD) is bepaald in Fase I, worden er nog eens 20 patiënten gerandomiseerd en behandeld met de MTD in fase IIa van de studie.

Patiënten zullen na elke cyclus worden beoordeeld op respons volgens de IMWG criteria.

Patiënten kunnen tot 8 cycli behandeling krijgen. Echter iedere individuele patiënt die baat heeft bij de therapie mag de behandeling voortzetten na het oordeel van de onderzoeker en na goedkeuring door de sponsor van het onderzoek. Doseringen van melflufen of dexamethason mogen worden onderbroken of verlaagd in een poging om de toxiciteit te behandelen volgens de protocol richtlijnen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het betreft een behandeling met medicatie, combinatie van melflufen/dexamethasone.

Inschatting van belasting en risico

Behandeling met de studiemedicatie kan leiden tot het optreden van ongewenste verschijnselen. Bijwerkingen kunnen mild zijn, ernstig of zelfs resulteren in overlijden. De meeste bijwerkingen kunnen worden behandeld en verdwijnen als de behandeling met de studiemedicatie is gestopt, echter, sommige bijwerkingen zijn langdurig of permanent.

In klinische studies tot nu toe uitgevoerd bij patiënten, zijn de meest voorkomende (> 10%) bijwerkingen voor deze studie medicatie leukopenie (laag aantal witte bloedcellen), neutropenie (laag aantal neutrofielen, een speciaal type witte bloedcel) en trombocytopenie (laag aantal bloedplaatjes). Witte

bloedcellen vormen het deel van het immuunsysteem die helpt te beschermen tegen infectie en bloedplaatjes zijn belangrijk bij de bloedstolling. Vermoeidheid, misselijkheid, af en toe braken, diarree, irritatie aan de binnenkant van de mond en lage aantallen rode bloedcellen zijn ook waargenomen als bijwerkingen van de studiemedicatie. Rode bloedcellen spelen een belangrijke rol in de gezondheid door het vervoeren van verse zuurstof door het lichaam en het verwijderen van kooldioxide.

Irritatie van de ader of de plaats van toediening kan optreden. Het gebruik van de infusiepomp zal dit risico verminderen. Er is een kleine kans op een overgevoeligheidsreactie (allergische reactie). Een allergische reactie kan leiden tot symptomen zoals uitslag, moeite met ademen, daling van de bloeddruk en indien ernstig, kan het levensbedreigend zijn. U kunt last hebben van geen, enkele of van alle bijwerkingen hier genoemd. Er is altijd een risico van onbekende bijwerkingen bij het nemen van een nieuw medicijn, maar alle voorzorgsmaatregelen zullen worden genomen en u wordt aangemoedigd om alles wat u voelt te melden.

Van Melphalan is het bekend dat het het risico op secundaire kankers vergroot. Dit risico is klein, maar kan ook worden geassocieerd met de studiemedicatie, melflufen.

Enkele veel voorkomende bijwerkingen die optreden bij dexamethason zijn gewichtstoename, stemmingswisselingen, acne en maagklachten. De bijwerkingen verdwijnen meestal als de dosering wordt verlaagd of de behandeling wordt gestopt. Andere bijwerkingen van dexamethason zijn infecties, vochtretentie, gastro-intestinale problemen (irritatie van de maag en het spijsverteringskanaal, die kan worden verminderd door het nemen van antacida en door het vermijden van het nemen van medicatie op een lege maag) en een hoge bloedsuikerspiegel.

Contactpersonen

Publiek

Oncopeptides AB

Västra Trädgårdsgatan 15
Stockholm 111 53
SE

Wetenschappelijk

Oncopeptides AB

Västra Trädgårdsgatan 15
Stockholm 111 53
SE

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.Man of vrouw, leeftijd 18 jaar of ouder.;2. Patiënt heeft een diagnose van multipel myeloom met een gedocumenteerd recidiverend en / of persisterend resistente aandoening.;3. Patiënt heeft een meetbare aandoening die als volgt gedefinieerd is:

* Serum monoklonaal eiwit > 0,5 g / dL van eiwit elektroforese.

* > 200 mg monoklonaal eiwit in de urine na 24-uurs elektroforese

* Serum immunoglobuline vrije keten> 10 mg / dl en abnormaal serum van immunoglobuline kappa- of lambda- vrije keten

* Als er geen monoklonaal eiwit gedetecteerd is (niet producerende immunoglobulinen), dan moeten er tenminste > 30% monoklonale beenmerg plasmacellen aanwezig zijn.;4. Patiënt heeft ten minste 2 of meer voorafgaande behandelingen gehad inclusief lenalidomide en bortezomib en heeft ziekte progressie getoond op of binnen 60 dagen na het voltooien van de laatste therapie (zie bijlage D voor de definitie van deze behandelingen).;5.

Levensverwachting van * 6 maanden;;6. Patiënt heeft een ECOG performance status van * 2.

(Patiënten met een lagere performance status uitsluitend op basis van botpijn als gevolg van multipel myeloom komen in aanmerking);7. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten

voorafgaand aan de behandeling met studiemedicatie een negatieve zwangerschapstest hebben.;8. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd en mannen die geen vasectomie

hebben ondergaan moeten afdoende anticonceptie gebruiken.;9. Men moet het doel en de risico's van het onderzoek begrijpen en het informed consent signeren en dateren en

toestemming geven voor het gebruik van zijn of haar studiegegevens.;10. De patiënt

aanvaardt gebruik te maken van een acceptabel infusieapparaat voor de infusie van

Melflufen (Port A Cath, PICC line of centraal veneuze katheter).;11. 12-afleidingen ECG met

een QTcF interval van * 470 msec;;12. Binnen 21 dagen voor start van de eerste behandeling

met studiemedicatie moet aan volgende laboratoriumonderzoek resultaten worden voldaan, of deze moeten reeds zijn gedocumenteerd in de status van de patiënt:

- * Absoluut aantal neutrofielen (ANC) * 1.000 cellen / dL ($1,0 \times 10^9 / L$) (Groeifactoren kunnen niet worden gebruikt binnen 14 dagen voor start behandeling met studiemedicatie).
 - * Aantal trombocyten * 75.000 cellen / dL ($75 \times 10^9 / L$) (aantal bloedplaatjes * 50.000 cellen / dl voor patiënten voor wie bij * 50% van het beenmerg kernhoudende plasmacellen zijn (zonder transfusie in de voorafgaande 7 dagen voor start behandeling met studiemedicatie) .
 - * Hemoglobine * 8,0 g / dl (RBC transfusies zijn toegestaan)
 - * Totaal Bilirubine * 1,5 maal de bovengrens van normaal (ULN);
 - * Nierfunctie: geschatte creatinineklaring * 45 ml / min of serumcreatinine * 2,5 mg / dl
 - * AST (SGOT) en ALT (SGPT) * 3,0 x ULN.;
- * (FCBP) is een seksueel volwassen vrouw die: 1) die geen hysterectomie of bilaterale ovariëctomie heeft ondergaan of 2) en niet van nature postmenopauzaal is (geen menstruele cyclus hebben als gevolg van de behandeling van kanker, sluit vruchtbaarheid niet uit) gedurende ten minste 24 opeenvolgende maanden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt vertoont tekenen van mucosale of interne bloedingen en/of is bloedplaatjes transfusie resistent (dwz, niet in staat om het aantal trombocyten op * 50.000 cellen/mm³ te houden)
 2. Een medische aandoening die, naar het oordeel van de behandelend arts, een buitensporige risico's voor de patiënt zou meebrengen of nadelige invloed zou hebben op zijn of haar deelname aan de studie. Voorbeelden van dergelijke aandoeningen zijn: een belaste cardiovasculaire voorgeschiedenis (bv myocardinfarct, geleidingsstoornis afwijkingen, ongecontroleerde hypertensie, * (graad 3 trombo-embolische gebeurtenis in de afgelopen 6 maanden), nierinsufficiëntie (tenzij debet aan multipel myeloom);
 3. parenterale of orale anti-infectieuze behandeling voor een infectie ;
 4. Andere maligniteit in de afgelopen 3 jaar, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom huidkanker, carcinoma in situ van de cervix;
 5. Andere lopende anti-myeloom therapie.
- Patiënten kunnen wel gelijktijdig behandeld worden met bisfosfonaten of met een lage dosis corticosteroïden (bijvoorbeeld prednison tot aan, maar niet meer dan 10 mg PO eenmaal daags of het equivalent daarvan) voor symptoombestrijding en comorbiditeit. De dosering corticosteroïden moet stabiel zijn gedurende ten minste 7 dagen voorafgaand aan behandeling met de studie-medicatie.;
6. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven;;
 7. Een ernstige psychiatrische aandoening, actief alcoholisme of een drugsverslaving die de medicatietrouw of vervolg in de studie kunnen belemmeren .;
 8. Bekende HIV of hepatitis B of C virusinfectie;;
 9. Patiënt heeft tevens symptomatische amyloïdose of plasmacel leukemie;
 10. POEMS syndroom (plasmacel dyscrasie met polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonale eiwitten en veranderingen van de huid);;
 11. Eerdere cytotoxische behandelingen, met inbegrip van voor multipel myeloom in onderzoek zijnde cytotoxische producten, binnen 3 weken (6 weken voor nitrosoureas) voorafgaand aan de eerste behandeling met studiemedicatie. Biologische, nieuwe therapieën (met inbegrip van producten in onderzoek in deze klasse) of corticosteroïden binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste behandeling met studiemedicatie. Bijwerkingen bij de vorige behandeling > graad

1 of vorige baseline.;12. Perifere stamceltransplantatie in de 12 weken voor de eerste behandeling met studiemedicatie.;13. Radiotherapie in de 21 dagen voor de eerste behandeling met studiemedicatie. Echter, als de straling minder dan * 5% van het beenmerg reserve heeft beslagen dan kan de patiënt worden geïncludeerd onafhankelijk van de einddatum van radiotherapie;
14. Intolerantie voor therapie met corticosteroïden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 05-09-2013

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Dexamethasone

Generieke naam: Dexamethasone

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Melflufen (L-melphalanyl-p-L-fluorophenylalanine ethyl ester HCl)

Generieke naam: Melflufen (L-melphalanyl-p-L-fluorophenylalanine ethyl ester HCl)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2013

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-07-2013

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2013

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-02-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-07-2014

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	22-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2015
Soort:	Amendement
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:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum 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	EUCTR2012-004315-31-NL
CCMO	NL43016.078.13