

Een open-label fase 2 onderzoek van ixazomib+daratumumab+dexamethason (IDd) bij recidiverend en/of refractair multipel myeloom (RRMM)

Gepubliceerd: 25-06-2018 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling: • Het beoordelen van het percentage patiënten met een respons van zeer goede gedeeltelijke respons (VGPR) of beter met de IDd-behandeling. Secundaire doelstellingen: • Het meten van progressievrije overleving (PFS), tijd tot...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48807

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C16047

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

bloedkanker, Myeloom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Takeda

Overige ondersteuning: Millennium Pharmaceuticals;Inc;a wholly owned subsidiary of

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: C16047, Fase 2, Ixazomib+Daratumumab+Dexamethason, Multipel myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primair eindpunt is respons van VGPR of beter zoals beoordeeld door de onderzoeker. Daarnaast wordt werkzaamheid beoordeeld door PFS, TTP, ORR, TTR, DOR en OS. Patiënten worden door de onderzoeker beoordeeld op ziekterespons volgens de IMWG-criteria.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheidsbeoordelingen worden geëvalueerd door de incidentie en ernst van bijwerkingen (AE*s) en veranderingen in resultaten van klinische hematologie en chemie-onderzoek.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie protocol (pagina 17), sectie 4.1 Background.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Het beoordelen van het percentage patiënten met een respons van zeer goede gedeeltelijke respons (VGPR) of beter met de IDd-behandeling.

Secundaire doelstellingen:

- Het meten van progressievrije overleving (PFS), tijd tot progressie (TTP) en algemene overleving (OS).
- Het meten van het totale responspercentage (ORR), tijd tot respons (TTR) en duur van respons (DOR).
- Het verzamelen van plasmaconcentratie-tijdgegevens voor ixazomib om bij te

dragen aan farmacokinetische (PK) analyses van de populatie.

- Het beoordelen van de veiligheid/verdraagbaarheid van IDd, toegediend in een cyclus van 28 dagen.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, open-label, multicenteronderzoek. Er is een screening periode, gevolgd door een behandelperiode (verdeeld in cycli van 28 dagen) waarbij de patiënten de combinatie ixazomib, daratumumab en dexamethason krijgen toegediend. Alle patiënten ontvangen onderzoeksmedicatie tot ze progressie van de ziekte (PD) ervaren of een onaanvaardbare toxiciteit hebben. Na de laatste dosis onderzoeksmedicatie volgt een einde studie bezoek en 2 follow up perioden: de progressievrije overleving follow-up (indien nodig) en de totale overleving follow-up.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ten behoeve van dit protocol wordt de onderzoeksbehandeling gedefinieerd als de combinatie van ixazomib, daratumumab en dexamethason. Alle cycli zijn ongeveer 28 dagen lang waarbij de behandeling wordt toegediend tot PD of onaanvaardbare toxiciteit. (Volledige details over de toediening van onderzoeksbehandeling staan in paragraaf 8.2.)

- Ixazomib wordt toegediend als 4 mg oraal op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen. In cyclus 1 wordt ixazomib toegediend na een infuus met daratumumab; in de volgende cycli, als er in de voorgaande cyclus geen infusiegerelateerde reacties (IRR>s) van graad 3 of hoger optraden, kan ixazomib vóór of ongeveer op hetzelfde tijdstip als de premedicatie worden gegeven (zie paragraaf 8.2.3).
- Daratumumab wordt intraveneus (IV) toegediend als 16 mg/kg (let op de antipyretica en orale antihistaminica als medicatie vóór en na het infuus vermeld in paragraaf 8.2.2): Daratumumab wordt volgens het volgende schema toegediend:
 - o Cyclus 1 en 2: Dag 1, 8, 15 en 22 (elke week; totaal van 8 doses).
 - o Cyclus 3 tot 6: Dag 1 en 15 (om de 2 weken; totaal van 8 doses).
 - o Cyclus 7 en daarna: Dag 1 (om de 4 weken).
- Dexamethason wordt toegediend als 20 mg op dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 en 23 in elke cyclus van 28 dagen, om het standaardtotaal van 40 mg per week te bereiken (2 doses van 20 mg per week). Met dit schema kan dexamethason worden toegediend op de dag van (vóór) en de dag na het infuus met daratumumab op de doseringsdagen van daratumumab. Dexamethason moet als IV vóór de eerste dosis daratumumab worden toegediend; maar kan ook daarna worden gegeven als IV of oraal. De dosis van dexamethason kan bij sommige patiënten worden verminderd (zie details in paragraaf 8.2.4).

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke ongemakken en risico's van ixazomib

Gebaseerd op onderzoeken naar ixazomib is het mogelijk om sommige van deze ongemakken en risico's te voorspellen. Het is echter mogelijk dat ixazomib risico's kan veroorzaken die nog niet zijn waargenomen bij patiënten. De volgende risico's kunnen worden waargenomen:

- Laag aantal bloedplaatjes, wat de kans op bloedingen kan vergroten

- Huiduitslag die kan variëren van een aantal rode gebieden, kleine vlakke plekken of kleine verhoogde bultjes die al dan niet jeukende kunnen zijn in een paar gebieden of over het hele lichaam
 - Gevoel van vermoeidheid of zwakte
 - Misselijkheid
 - Braken
 - Diarree
 - Gevoelloosheid, tintelingen of pijngevoelens in handen en voeten
 - Verstopping
 - Verminderd aantal rode bloedcellen of bloedarmoede die u moe of duizelig kan maken
 - Verminderd aantal witte bloedcellen die neutrofielen heten, wat uw risico op een infectie kan verhogen en gepaard kan gaan met koorts
- Meer informatie over mogelijke ongemakken en risico's van ixazomib en van de onderzoeksprocedures kunt u vinden in bijlage F van het ICF.

Mogelijke ongemakken en risico's van daratumumab

Op basis van eerdere onderzoeken naar daratumumab is het mogelijk om sommige van de ongemakken en risico's van dit geneesmiddel te voorspellen. Het is echter mogelijk dat daratumumab in combinatie met ixazomib risico's veroorzaakt die nog niet zijn waargenomen bij patiënten. Daratumumab is niet bestudeerd in combinatie met ixazomib, maar de volgende risico's zijn gezien in verband met een behandeling met daratumumab wanneer het als monotherapie wordt gegeven en niet in combinatie met andere geneesmiddelen, volgens de voorsschrijfinformatie van het op de markt gebrachte product Darzalex:

- Reacties op het infuus die ernstig kunnen zijn en symptomen kunnen veroorzaken zoals: vernauwing van de luchtwegen, laag zuurstofgehalte, kortademigheid, hoge bloeddruk, zwelling in de keel en vocht in de longen, verstopte neus, hoest, irritatie van de keel, koude rillingen, braken of misselijkheid. Minder vaak voorkomende symptomen waren piepende ademhaling, loopneus, koorts, ongemak op de borst, jeuk en lage bloeddruk. Ongeveer de helft van de patiënten kreeg een reactie, de meesten bij de eerste infusie. Infusiereacties kunnen zich ook voordoen bij daaropvolgende infusies. Bijna alle reacties deden zich voor tijdens de infusie of binnen 4 uur na voltooiing van daratumumab.
- Vermoeidheid
- Koorts
- Koude rillingen
- Hoesten
- Verstopte neus
- Kortademigheid
- Rugpijn
- Gewrichtspijn
- Pijn in armen en benen
- Pijn in de borst die spierpijn is
- Infectie van de bovenste luchtwegen
- Longontsteking

- Ontsteking van de neus of keel (nasofaryngitis)
 - Misselijkheid
 - Diarree
 - Verstopping
 - Braken
 - Verminderde eetlust
 - Hoofdpijn
 - Hoge bloeddruk
 - Lage niveaus van rode bloedcellen
 - Lage niveaus van bloedplaatjes
 - Lage niveaus van witte bloedcellen (lymfopenie)
 - Laag aantal neutrofielen, een soort van witte bloedcellen (neutropenie)
- Meer informatie over mogelijke ongemakken en risico's van daratumumab kunt u vinden in bijlage F van het ICF.

Mogelijke ongemakken en risico's van dexamethason

Dexamethason is een corticosteroïdemedicatie die gepaard kan gaan met de volgende vaker voorkomende risico's:

- dermatologisch: acne, allergische huidontsteking, droge/ schilferige huid, snel blauwe plekken krijgen, rode huid, verminderde wondheling, meer zweten, uitslag, uitrekken en dunner worden van de huid, dunner worden van hoofdhaar, netelroos
- metabolisme: verminderde suikertolerantie, hoge bloedsuikerspiegel, suiker in de urine, overmatig lichaamshaar, verergering van diabetes bij patiënten die al diabetes hebben, onregelmatige menstruatieperioden, verhoogde afbraak van eiwit
- veranderingen in vocht en elektrolyten: vasthouden van vocht, laag kaliumgehalte in het bloed, verlies van kalium, vasthouden van natrium
- gastro-intestinaal: toegenomen eetlust, misselijkheid, maagzweer, zweren in de slokdarm
- musculoskeletaal: schade aan het hoofd van het dijbeen of opperarmbeen (lange botten in respectievelijk het been of de arm), verlies van spiermassa, spierzwakte, osteoporose
- neurologisch/psychisch; depressie, emotionele instabiliteit, hoofdpijn, verhoogde druk in de schedel, slapeloosheid, stemmingswisselingen, psychische stoornissen
- oftalmologisch: verhoogde druk in het oog, staar, glaucoom
- overige: abnormale vetophoping, verlaagde weerstand tegen infectie, de hik, vollemaansgezicht, gewichtstoename

Meer informatie over mogelijke ongemakken en risico's van dexamethason kunt u vinden in bijlage F van het ICF.

Contactpersonen

Publiek

Takeda

Landsdowne Street 40
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Takeda

Landsdowne Street 40
Cambridge MA 02139
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)

Elke patiënt moet aan alle volgende inclusiecriteria voldoen om ingeschreven te worden in het onderzoek:

- Volwassen patiënten (≥ 18 jaar oud) die gediagnosticeerd zijn met MM volgens de IMWG-criteria [1-3].
- Alle patiënten moeten meetbare ziekte hebben met ten minste 1 van de volgende metingen:
 - Serum M-eiwit ≥ 1 g/dl (≥ 10 g/l).
 - Urine M-eiwit ≥ 200 mg/24 uur.
- Alle patiënten moeten gedocumenteerd bewijs hebben van PD tijdens of na hun laatste behandeling zoals gedefinieerd door de IMWG-criteria (zie bijlage E) [1-3]. Alle patiënten moeten 1 tot 3 eerdere behandelingen hebben gekregen voor

MM (een eerdere behandeling wordt omschreven als 2 of meer behandelingscycli die worden gegeven als een behandelingsplan voor MM [bijv. een monotherapie of combinatietherapie, of een opeenvolging van geplande behandelingen zoals inductietherapie gevolgd door een autologe SCT en daarna een consolidatie- of onderhoudstherapie]).

- Alle patiënten moeten een respons (PR of beter) hebben bereikt op ten minste 1 eerdere behandeling.
- Alle patiënten moeten een score van 0, 1 of 2 hebben volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
- Alle patiënten moeten voldoen aan de volgende laboratoriumcriteria:
 - Absolute aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$.
 - Aantal bloedplaatjes $\geq 75.000/\text{mm}^3$.
 - Totaal bilirubine $\leq 1.5 \times$ de bovengrens van het normale bereik (ULN) (met uitzondering van syndroom van Gilbert: directe bilirubine $\leq 2 \times$ ULN).
 - Alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) $\leq 3 \times$ ULN.
 - Berekende creatinineklaring $\geq 50 \text{ ml/min}$.
- Vrouwelijke patiënten die:
 - postmenopauzaal zijn gedurende minstens 1 jaar voor het screeningsbezoek, OF
 - chirurgisch steriel zijn, OF
 - als ze vruchtbaar zijn, akkoord gaan met het gebruik van een doeltreffende anticonceptiemethode tijdens en gedurende 90 dagen na de behandeling. Adviseer vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken om ook een barrièremethode als anticonceptie te gebruiken (zie bijlage H voor meer informatie).
- Mannelijke patiënten, zelfs als ze chirurgisch gesteriliseerd (d.w.z. na een vasectomie), die:
 - ermee akkoord gaan om een doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken tijdens en gedurende 90 dagen na de behandeling (zie bijlage H voor meer informatie).
- Er moet een vrijwillige schriftelijke toestemming worden gegeven alvorens onderzoeksgelateerde procedures worden uitgevoerd die geen deel uitmaken van de standaard medische verzorging, met dien verstande dat de toestemming door de patiënt op gelijk welk moment kan worden ingetrokken zonder dat dit gevolgen heeft voor de toekomstige medische verzorging.
- De patiënt is bereid en in staat om het schema van onderzoeksbezoeken en andere vereisten van het protocol na te leven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die voldoen aan een of meer van de volgende exclusiecriteria kunnen niet aan het onderzoek deelnemen:

- Patiënten hebben eerder een allogene beenmergtransplantatie ondergaan.
- Patiënten hebben wanneer dan ook eerder ixazomib ontvangen of daratumumab of andere anti-CD38-behandelingen, behalve als onderdeel van de eerste behandeling als die stopgezet werd om verder te gaan met een SCT en de patiënt toonde geen

progressie met een anti-CD38-behandeling.

- Patiënten zijn refractair tegen bortezomib of carfilzomib bij de laatste blootstelling vóór dit onderzoek (gedefinieerd als patiënt heeft PD tijdens behandeling met bortezomib of carfilzomib of binnen 60 dagen na stopzetten van de behandeling met bortezomib of carfilzomib).
- Patiënten zijn van plan om een SCT te ondergaan vóór PD in dit onderzoek (d.w.z. deze patiënten dienen niet deel te nemen om de ziektelast voorafgaand aan de transplantatie te verminderen).
- Patiënten krijgen een systemische behandeling met sterke CYP3A-inductoren (rifampicine, rifapentine, rifubatine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid) binnen 14 dagen voor randomisatie.
- Patiënt heeft een autologe SCT gekregen binnen 12 weken voor de datum van de onderzoeksbehandeling.
- Patiënt heeft een onderzoeksgeneesmiddel gekregen (inclusief onderzoeksvaccins) binnen 4 weken voor de onderzoeksbehandeling (uitgezonderd onderzoeksmiddelen tegen myeloma, die niet mogen worden ingenomen binnen 2 weken voorafgaand of 5 PK-halfwaardetijden van de behandeling, welke het langst is, vóór de datum van de onderzoeksbehandeling). De enige uitzondering is het gebruik in noodgevallen van een korte kuur met corticosteroiden (het equivalent van dexamethason 40 mg/dag gedurende maximaal 4 dagen) voor de behandeling.
- Patiënten met een gekende chronisch obstructieve longziekte (COPD) met een geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (FEV1) van < 50% van de verwachte normale waarde. Opmerking: FEV1-onderzoek is vereist voor proefpersonen bij wie wordt vermoed dat ze COPD hebben. Proefpersonen moeten in dat geval worden uitgesloten als FEV1 < 50% bedraagt van de verwachte normale waarde.
- Patiënten met residuele toxiciteit van eerdere behandeling van graad 2 of hoger (waaronder perifere neuropathie van graad 2 of hoger of neuropathie met pijn van elke graad; behalve alopecia). Herstel van een grote operatie valt hier ook onder. Opmerking: Proefpersonen met geplande chirurgische ingrepen die worden uitgevoerd onder plaatselijke verdoving mogen deelnemen. Kyfoplastie of vertebroplastie worden niet beschouwd als een grote operatie.
- Patiënten met een gekende allergie voor een van de onderzoeksgeneesmiddelen, de analogen ervan, de hulpstoffen ervan, mAb*s of menselijke eiwitten of gekende gevoeligheid voor van zoogdieren afgeleide producten.
- Patiënt heeft een ongecontroleerde klinisch significante hartziekte, waaronder een myocardinfarct binnen 6 maanden voor de startdatum in het onderzoek of een onstabiele of ongecontroleerde angina, congestief hartfalen van klasse III of IV volgens de New York Heart Association (NYHA), of een ongecontroleerde hartritmestoornis (graad 2 of hoger).
- Patiënten met een aanhoudende of actieve systemische infectie waarvoor medische controle met IV vereist is; patiënten die gekend positief zijn voor HIV-RNA; patiënten die positief zijn voor hepatitis B-virus (HBV) oppervlakteantigeen of voor kernlichaam; en patiënten die gekend positief zijn voor het hepatitis C virus-RNA. Patiënten die positief zijn voor het hepatitis C-antilichaam kunnen worden ingeschreven, maar hun RNA moet negatief zijn voor hepatitis C.
- Patiënt heeft een gelijktijdige medische conditie of ziekte die

waarschijnlijk zal interfereren met de onderzoeksprocedures, resultaten of beoordelingen van veiligheid of toxiciteit, of die naar het oordeel van de onderzoeker een gevaar zouden betekenen voor het deelnemen in het onderzoek.

- Patiënten bij wie een andere maligniteit wordt vastgesteld of die ervoor behandeld worden binnen 2 jaar voorafgaand aan randomisatie of bij wie eerder een andere maligniteit werd vastgesteld en die bewijs vertonen van een residuele ziekte. Patiënten met niet-melanome huidkanker of een carcinoma in situ van gelijk welk type worden niet uitgesloten als ze een volledige resectie hebben ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-07-2019
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DARZALEX
Generieke naam:	daratumumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Depending on site
Generieke naam:	dexamethason
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NINLARO
Generieke naam:	ixazomib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2017-003977-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03439293
CCMO	NL65162.029.18