

Inductiebehandeling met ixazomib citraat, thalidomide en lage dosis dexamethason gevolgd door onderhoudsbehandeling met ixazomib citraat of placebo bij niet eerder behandelde patiënten met Multipel Myeloom, die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie. Een gerandomiseerde fase II studie.

Gepubliceerd: 23-10-2014 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primaire doelstellingen- Het doel van het onderzoek is om te bepalen wat de effectiviteit van onderhoudsbehandeling met het medicijn ixazomib citraat is. - Ook wordt de effectiviteit van de behandeling van ixazomib citraat, thalidomide en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50234

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 126 MM/ NMSG 21.13

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

Multipel Myeloom, Ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Millennium Pharmaceuticals, stichting HOVON; Millenium pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ixazomib citraat, Multipel Myeloom, Onderhoudsbehandeling

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Onderhoudsbehandeling:

- Progressie vrije overleving vanaf het moment van loting, gedefinieerd als tijd vanaf loting tot aan progressie van de ziekte of overlijden (ongeacht de oorzaak)

Inductiebehandeling

- Behaalde respons

Secundaire uitkomstmaten

- Veiligheid en toxiciteit gedefinieerd als soort, frequentie en ernst van de bijwerking
- Progressie vrije overleving vanaf registratie in het onderzoek
- Algehele overleving vanaf registratie in het onderzoek
- Algehele overleving van het moment van de loting.
- Kwaliteit van de respons gedurende onderhoudsbehandeling, gemeten als

verbetering van respons (vanaf start onderhoud tot progressie)

- Tijd tot beste reponse vanaf registratie
- Tijd tot overlijden vanaf progressie
- Tijd tot volgende behandeling
- Progressie vrije overleving vanaf de start van een tweedelijsbehandeling
- Kwaliteit van leven.
- Tweede primaire maligniteiten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De standaard behandeling voor patiënten met Multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor intensieve behandeling, bestaat uit melfalan, prednison en bortezomib. Het nadeel van melfalan is dat het de normale bloedcelvorming remt en, in combinatie met thalidomide, de kans op een tweede kwaadaardige ziekte iets verhoogt. Dit rechtvaardigt onderzoek naar de combinatie van middelen zonder melfalan.

Een combinatie van drie middelen zoals thalidomide, bortezomib en dexamethason is in het verleden zeer effectief gebleken. Echter het nadeel van bortezomib is dat het met een injectie onder de huid moet worden toegediend en dat het bij een deel van de patiënten (rond de 10%) leidt tot ernstige zenuwschade (neuropathie).

Daarom wordt in dit onderzoek bortezomib vervangen door ixazomib citraat en in combinatie gegeven met thalidomide en dexamethason. Ixazomib citraat is net zoals bortezomib een proteasoomremmer, maar is beschikbaar in capsulevorm. Daarnaast hebben klinische studies laten zien dat het veel minder zenuwschade dan bortezomib veroorzaakt. Dexamethason heeft dezelfde werking als prednison. Deze behandeling leidt bij het merendeel van de mensen tot een terugdringing van de ziekte voor langere tijd. Helaas is het zo dat de ziekte vrijwel altijd weer terugkomt en dat het multipel myeloom vooralsnog als een ongeneeslijke aandoening moet worden beschouwd. Daarom wordt getracht door middel van onderhoudstherapie na de eerste behandeling een beter resultaat te verkrijgen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- Het doel van het onderzoek is om te bepalen wat de effectiviteit van

onderhoudsbehandeling met het medicijn ixazomib citraat is.

- Ook wordt de effectiviteit van de behandeling van ixazomib citraat, thalidomide en dexamethason onderzocht en wat de bijwerkingen van deze behandeling zijn.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase II onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Inductie behandeling met Ixazomib, Thalidomide en Dexamethasone. Na inductiebehandeling krijgt de helft van de patienten Ixazomib als onderhoudsbehandeling tot progressie en de andere helft krijgt placebo als onderhoudsbehandeling tot progressie.

Inschatting van belasting en risico

De meeste onderzoeken zijn gelijk aan die van de standaardzorg. De patiënt hoeft niet vaker naar het ziekenhuis te komen dan bij een reguliere behandeling. Zelfs minder vaak omdat men niet tweemaal per week injecties hoeft te halen in het ziekenhuis zoals dat bij bortezomib het geval zou zijn. Wel wordt in dit onderzoek onderhoudsbehandeling gegeven tot progressie. De helft van de patienten krijgt een placebo als onderhoudsbehandeling.

De vragenlijsten voor het *kwaliteit van leven* onderzoek, wat bij dit onderzoek hoort, zijn wel extra.

Aan het begin van het onderzoek wordt gevraagd om bloed en beenmerg beschikbaar te stellen voor wetenschappelijk onderzoek. Dit gebeurt tijdens een reguliere bloed- of beenmergafname. Men hoeft hiervoor niet extra geprikt te worden.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

VUMC, HOVON Centraal Bureau, De Boelelaan 117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

HOVON

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)

- Niet eerder behandelde patiënten met een bevestigde diagnose van symptomatische multipel myeloom volgens de IMWG criteria
- Meetbare ziekte volgens de IMWG criteria (als plasmacytoma de enige meetbare parameter is, dan mag de patiënt niet in de studie, aangezien de response dan moeilijk te evalueren is)
- Leeftijd ≥ 66 jaar of patiënten jonger dan 65 jaar die niet in aanmerking komen voor ASCT
- WHO performance status 0-3 voor patiënten < 75 jaar en WHO performance status 0-2 voor patiënten ≥ 75 jaar
- ANC $\geq 1.0 \times 10^9/l$ en trombocyten $\geq 75 \times 10^9/l$, tenzij gerelateerd aan beemerginginfiltratie door maligne plasmacellen.
- Schriftelijk informed consent.
- Patiënt geeft toestemming voor het afnemen van extra beenmerg en bloed.
- Negatieve zwangerschapstest bij start van de studie of tenminste 1 jaar post-menopausaal of operatief onvruchtbaar voor start studie
- Patiënten moeten adequate contraceptie gebruiken zoals beschreven in protocol (alle mannen en alle vruchtbare vrouwen)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Bekende allergieën voor de studiemedicatie of verwante producten of bestanddelen
- Systemische AL amyloidose
- Polyneuropathie graad 3 of meer, of graad 2 met pijn tijdens medisch onderzoek
- Bewezen ongecontroleerde cardiovasculaire aandoeningen, incl. ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde cardiale arrhythmias, symptomatische congestief hart falen, onstabiele angina, of myocard infarct tijdens de voorgaande 6 maanden
- Ernstige pulmonale dysfunctie (Modified Medical Research Council dyspnea scale classification III-IV)
- Significante lever dysfunctie (total bilirubin * 1.5 x ULN of transaminasen * 3 maal de normaal waarde) met uitzondering van patiënten met het syndroom van Gilbert gedefinieerd als > 80% ongeconjugeerd bilirubine
- Kreatinine klaring <30 ml/min or Calculated Glomerular Filtration Rate [ml/min/1.73m²] <30.
- Systemische behandeling, binnen 14 dagen voor de eerste dosis ixazomib, met sterke CYP3A inducers (rifampin, rifapentine, rifabutin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital), of gebruik van Ginkgo biloba of St. Janskruid.
- Voorbehandeling met cytostatica, IMiDs of proteasome inhibitors. Radiotherapie of een korte kuur van steroiden (4 dagen behandeling met dexamethason 40 mg/day of vergelijkbaar middel) zijn toegestaan. Radiotherapie moet niet gegeven worden binnen 14 dagen voor start, als het involved field klein is dan wordt 7 dagen tussen bestraling en start ixazomib citraat als voldoende beschouwd.
- Niet in staat of niet bereid om adequate contraceptie te gebruiken
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven,
- Grote operatie binnen 14 dagen voor start studie
- Betrokkenheid van centraal zenuwstelsel.
- Voordurende of actieve systemische infecties, actieve hepatitis B or C virus infectie, of bekende HIV positiviteit
- Bekende GI ziekte of een GI ingreep die de orale absorptie of tolerantie van ixazomib citraat kan beïnvloeden, inclusief slikproblemen.
- Diagnose of behandeling voor andere maligniteiten binnen 2 jaar voor start studie of eerder behandeling voor een andere maligniteit en bewijs voor residuale ziekte. Patiënten met nonmelanoma huidcarcinoom of carcinoma in situ of van ieder ander type worden niet uitgesloten als het operatief verwijderd is.
- Deelname aan een andere klinisch onderzoek, ook als het andere onderzoeksmedicatie bevat dan in dit onderzoek, binnen 21 dagen voor start van dit onderzoek en tijdens het onderzoek.
- Iedere ernstige medische, psychiatrische ziekte of familiale, sociale of geografische conditie die het volgen van protocolbehandeling en het follow schema in de weg kan staan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	26-11-2014
Aantal proefpersonen:	71
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n.v.t.
Generieke naam:	Ixazomib citraat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2021
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

ID: 29252

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2013-003266-14-NL
CCMO	NL45340.029.14
OMON	NL-OMON29252