

Een gerandomiseerd, gecontroleerd, ongeblindeerd fase 3 multicenteronderzoek naar de veiligheid en doeltreffendheid van dexamethason plus MLN9708 of een behandeling naar keuze van de arts, toegediend aan patiënten met recidiverende of refractaire systemische lichteketenamyloïdose (AL-amyloïdose)

Gepubliceerd: 21-08-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Met ingang van protocol amendement 06, is de evaluatie van het veiligheidsprofiel van MLN9708 en/of overige studiemedicatie het enige eindpunt dat wordt beoordeeld. Alle overigen eindpunten worden niet langer beoordeeld. Ter referentie volgt hier de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50586

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MLN9708 (C16011; 0114/0065)

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

primaire amyloidose, primaire systemische amyloidose (PSA)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Millenium Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: by the sponsor; Millennium Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, lichteketenamyloïdose, MLN9708

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Met ingang van protocol amendment 06, is de evaluatie van het veiligheidsprofiel van MLN9708 en/of overige studiemedicatie het enige eindpunt dat wordt beoordeeld. Alle overigen eindpunten worden niet langer beoordeeld.

Secundaire uitkomstmaten

Met ingang van protocol amendment 06, is de evaluatie van het veiligheidsprofiel van MLN9708 en/of overige studiemedicatie het enige eindpunt dat wordt beoordeeld. Alle overigen eindpunten worden niet langer beoordeeld.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Met ingang van protocol amendment 06, is de evaluatie van het veiligheidsprofiel van MLN9708 en/of overige studiemedicatie het enige eindpunt dat wordt beoordeeld. Alle overigen eindpunten worden niet langer

beoordeeld. Hieronder volgt de oorspronkelijke samenvatting:

Primaire lichtketenamyloïdose (AL-amyloïdose) is een zeldzame, dodelijke plasmaceldyscrasie waarbij fibrilafzetting met toxische monoklonale lichte immunoglobulineketens in weefsels infiltreren, wat tot hun disfunctie en falen leidt. Anders dan patiënten met multipel myeloom (MM) lijden patiënten met AL-amyloïdose niet alleen aan hematologische maligniteit, maar ook aan directe progressieve aantasting van 1 of meerdere inwendige organen. Vanwege de zeldzaamheid van AL-amyloïdose zijn er geen gerandomiseerde, gecontroleerde studies met recidiverende ziekte geweest, maar er zijn anekdotische casusrapporten en retrospectieve series, en kleine onderzoeken binnen één instelling waarbij verschillende behandelingen met een enkel agens of combinatietherapie werden gebruikt die gebleken waren te werken bij het soortgelijke, maar verschillende, multipel myeloom met plasmaceldyscrasie. Het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) adviseert daarom behandeling in een klinisch onderzoek, omdat er geen door de autoriteiten goedgekeurde behandelingen zijn en omdat er onvoldoende gegevens zijn om een optimale behandeling te kunnen aanwijzen.⁽¹⁾ De huidige therapeutische benadering van systemische amyloïdose is gebaseerd op de waarneming dat amyloïdeafzetting kunnen worden gereabsorbeerd en de orgaanfunctie kan worden hersteld als de concentratie van het amyloïdogene voorlopereiwit (bekend als de betrokken vrije lichte ketens [VLK]) wordt verlaagd. Het doel van de behandeling bij AL-amyloïdose is om de aanvoer van zwervend amyloïdvormende vrije lichte ketens snel te verlagen door de veroorzakende klonale plasmacel te onderdrukken, terwijl ondersteunende maatregelen worden getroffen om orgaanfuncties in stand te houden en zo mogelijk blijvend te behouden. Het klinische verloop van de ziekte wordt verbeterd door de progressieve orgaanschade tot stilstand te brengen en functionele verbetering van de getroffen organen mogelijk te maken, waarmee klinisch voordeel wordt behaald. Hoewel een reductie van amyloïdogene vrije lichte ketens het klinische verloop van de ziekte kan verbeteren, zijn de therapieën die deze resultaten bereiken niet curatief, hetgeen bijdraagt tot de onherroepelijk fatale prognose voor deze ziekte bij de momenteel beschikbare benaderingen. Wanneer de ziekte van de patiënt recidiveert of niet op de eerstelijnsbehandeling reageert, is er geen standaardbehandeling, en de gegevens zijn beperkt, zelfs voor de in die omstandigheden gebruikte middelen.⁽²⁾ Omdat er geen overeenstemming bestaat, hangt de behandelingskeuze af van een delicate balans tussen de waargenomen werkzaamheid van het gekozen regime en het verwachte vermogen van de individuele patiënt om de toxiciteit van de behandeling te verdragen, rekening houdend met diens leeftijd, orgaanfunctie en verloopsnelheid van de ziekte, hetgeen gezien de beperkte behandelingsmogelijkheden blootstelling aan een agens van dezelfde klasse van geneesmiddelen kan betekenen. Beschikbare behandelingsopties bij AL-amyloïdose hebben gebruikgemaakt van de vooruitgang geboekt in de chemotherapeutische behandeling van MM, waaronder het gebruik van corticosteroïden, alkylerende agentia, proteasoomremmers en immunomodulatoren (IMiDs), in de regel als combinatieregime, maar ook als afzonderlijke middelen. Inziende dat proteasoominhibitie een effectieve benadering van

kankerbestrijdingstherapie is, ontwikkelde Millennium MLN9708, een gemodificeerde dipeptide-boorzuur-proteasoomremmer, vergelijkbaar met VELCADE, met het doel de farmacologie en de toediening van het middel te verbeteren, voortbouwend op de waargenomen werkzaamheid van VELCADE. Dit onderzoek is ontworpen op basis van de resultaten van VELCADE bij reeds behandelde AL-amyloïdose, (80,87) de opkomende spoedeisende activiteit van MLN9708 bij de behandeling van reeds behandelde en onbehandelde MM en AL-amyloïdose (zie paragraaf) 1.3 en de dringende behoefte aan betere behandelingsopties voor deze zeldzame ziekte, vooral bij recidive, waarvoor geen standaardbehandeling bestaat.

Amyloïdose is een ziekte waarbij eiwitten zich verkeerd vouwen en die wellicht daarom bijzonder gevoelig is voor proteasoominhibitie. De hypothese van dit onderzoek is daarom om een proteasoomremmer, MLN9708 oraal, te vergelijken met orale middelen van andere klassen van geneesmiddelen die momenteel in de klinische praktijk worden gebruikt. Aangezien de AL-amyloïdosepopulatie er vooral een is van zwakke en oudere patiënten, wordt verwacht dat het gemak van een oraal regime de therapietrouw zal verhogen en mogelijk de behandelingsduur zal verlengen, dit zou moeten resulteren in een meer duurzame hematologische respons. Dit onderzoek is ontworpen om de veiligheid en werkzaamheid te bepalen van orale MLN9708 met dexamethason vergeleken met een behandeling gekozen door de onderzoeker uit een lijst van orale regimes die routinematig beschikbaar zijn in de klinische praktijk, dexamethason alleen of met een alkylerend agens (melfalan of cyclofosfamide) of dexamethason met een IMiD (thalidomide of lenalidomide) bij patiënten met recidiverende AL-amyloïdose. Inclusie van patiënten met aantasting door amyloïd van hart en nieren werd gekozen omdat dit de belangrijke organen zijn die het meest door AL-amyloïdose worden getroffen, maar belangrijker is dat de criteria voor aantasting, respons en progressie gebaseerd zijn op objectieve klinische laboratorium- en beeldvormende tests die in centrale laboratoria kunnen worden geanalyseerd, om variabiliteit en onzuiverheid (bias) te reduceren. De primaire doelstelling van dit onderzoek is het bepalen van de algemene hematologische respons, gebaseerd op een beoordeling van de differentiële serumconcentratie vrije lichte ketens (het verschil tussen betrokken en niet-betrokken vrije VLK's) en om te bepalen hoe vaak de vitale organen (hart en nieren) na 2 jaar zijn aangetast. Een verbetering van de hematologische respons, gemeten aan de reductie van VLK, en een vermindering van het aandeel patiënten met aantasting van vitale organen onder patiënten met recidiverende of refractaire systemische lichtketenamyloïdose zou een klinisch voordeel betekenen.

Doel van het onderzoek

Met ingang van protocol amendment 06, is de evaluatie van het veiligheidsprofiel van MLN9708 en/of overige studiemedicatie het enige eindpunt dat wordt beoordeeld. Alle overigen eindpunten worden niet langer beoordeeld.

Ter referentie volgt hier de eerder opgestelde lijst van doelstellingen:

Primaire doelstellingen

- Bepalen of dexamethason plus ixazomib de hematologische respons (PR + VGPR + CR) verbetert ten opzichte van een chemotherapeutisch regime, gekozen door de arts uit de lijst van aangeboden behandelingsopties voor patiënten met recidiverende of refractaire AL-amyloïdose
- Bepalen of dexamethason plus ixazomib de aantasting van vitale organen (dat zijn hart of nieren) en mortaliteit na 2 jaar vermindert ten opzichte van een chemotherapeutisch regime, door de arts gekozen uit de lijst van aangeboden behandelingsopties voor patiënten met recidiverende of refractaire AL-amyloïdose. Aantasting van het hart wordt gedefinieerd als de noodzaak voor ziekenhuisopname wegens hartfalen. Aantasting van de nieren wordt gedefinieerd als voortschrijden tot terminale nierinsufficiëntie (end-stage renal disease, ESRD) met de noodzaak tot onderhoudsdialyse of niertransplantatie.

Essentiële secundaire doelstellingen zijn:

- Bepalen van de totale overleving (overall survival; OS)
- Bepalen van de volledige hematologische respons (complete hematologic response; CR)

Andere secundaire doelstellingen zijn:

- Bepalen van de progressievrije overleving (progression-free survival; PFS)
- Meten van de PFS bij hematologische ziekte
- Bepalen wat de beste respons in de vitale organen is die is toegestaan bij opname in het onderzoek (hart en nieren)
- Bepalen van de tijd tot aantasting van vitale organen of overlijden
- Meten van de PFS van vitale organen
- Meten van de duur van de hematologische respons (duration of hematologic response; DOR)
- Beoordelen van de veiligheid
- Meten van de tijd tot behandelingsfalen (time to treatment failure; TTF)
- Meten van de tijd tot de volgende kankertherapie
- Beschrijven van het effect van de behandeling op de levenskwaliteit (quality of life; QOL) aan de hand van de Medical Outcomes Study 36-item Short Form General Health Survey (SF-36 v2) (onderdeel 15.3), de neurotoxiciteit volgens de FACT-schaal (FACT/GOG-Ntx) (onderdeel 15.4) en een symptoomschaalvragenlijst (onderdeel 15.5)
- Beoordelen van het gebruik van gezondheidszorg (health utilization; HU) en verzamelen van EuroQol 5-dimensionale gegevens (EQ-5D, onderdeel 15.9)
- Verzamelen van farmacokinetische gegevens om bij te dragen tot farmacokinetische populatieanalyses
- Beoordelen van de samenhang tussen klinische uitkomsten en genetische polymorfismen die mogelijk gerelateerd zijn aan MLN9708, zoals de aan de NF-kB-route gerelateerde genen NFKB2 en TRAF-3 in bloedmonsters

Onderzoeksopzet

Met ingang van protocol amendment 06, is de evaluatie van het

veiligheidsprofiel van MLN9708 en/of overige studiemedicatie het enige eindpunt dat wordt beoordeeld. Dit is de originele onderzoeksopzet:

Dit is een gerandomiseerd, gecontroleerd, ongeblindeerd multicenteronderzoek van fase 3 naar de orale toedieningsvorm van dexamethason plus MLN9708 vergeleken met een door de onderzoeker gekozen behandeling uit een vooraf opgegeven lijst van regimes die beschikbaar zijn in de klinische praktijk. De behandelingsopties omvatten: alleen dexamethason, dexamethason plus een alkylerend agens (melfalan of cyclofosfamide), of dexamethason plus een immunomodulator (IMiD, thalidomide of lenalidomide) bij patiënten met recidiverende of refractaire AL-amyloïdose. Therapiewisseling naar de onderzoeksbehandeling is niet toegestaan tijdens deelname aan dit onderzoek. Om in aanmerking te komen, moeten patiënten: 1) door biopsie bewezen recidiverende of refractaire AL-amyloïdose hebben, ondanks 1 of 2 eerdere behandelingen; 2) verdere behandeling van de ziekte behoeven; 3) meetbaar ziek zijn, gedefinieerd door de differentiële serumconcentratie vrije lichte ketens (dVLK); en 4) objectieve en meetbare betrokkenheid van belangrijke organen (d.w.z. hart of nieren) vertonen, zoals gedefinieerd door de standaardcriteria van de International Society of Amyloidosis (ISA). Patiënten mogen wel of niet eerder blootgesteld zijn aan proteasoomremmers, maar mogen niet resistent zijn tegen behandeling met proteasoomremmers.

Artsen kiezen een behandelingsregime uit een lijst van door de sponsor aangeboden opties. Vóór randomisatie verklaren de artsen voor iedere gescreende patiënt welk behandelingsregime zij van plan zijn te selecteren; de keuze wordt in de database geregistreerd. Om een gebalanceerde representatie van de ziekte-eigenschappen te behouden, worden patiënten in dit onderzoek gestratificeerd naar: 1) Cardiaal risicostadium: 1 versus 2 versus subgroep cardiaal risicostadium 3 (d.w.z. NT-proBNP en troponine T boven drempelwaarde [maar NT-proBNP < 8000 pg/ml]); 2) recidiverend versus refractair (recidive wordt gedefinieerd als een gedocumenteerde ziekteprogressie meer dan 60 dagen na de laatste dosis; refractair wordt gedefinieerd als afwezigheid van een hematologische respons of hematologische progressie op of binnen 60 dagen na de laatste dosis van de voorafgaande therapie); en 3) niet versus wel eerder blootgesteld aan proteasoomremmers.

Geschikte patiënten worden 1 op 1 gerandomiseerd in een van de twee onderzoeksarmen:

Arm A: dexamethason plus MLN9708

Arm B: keuze van de arts

In beide onderzoeksarmen blijven alle patiënten sequentiële behandelingscycli ontvangen tot aan ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit of totdat het onderzoek wordt beëindigd, wat zich het eerste voordoet.

Respons op de behandeling wordt beoordeeld door een beoordelingscommissie (BC), inclusief een beoordeling van de hematologische respons en de orgaanrespons volgens de criteria neergelegd in de Revised Consensus Respons Criteria (consensus herziene responscriteria) van de ISA. De BC beoordeelt eveneens specifieke gegevenselementen en bijbehorende gegevensdocumentatie ter ondersteuning van de criteria voor aantasting van vitale organen (d.w.z. hart

of nieren). Een onafhankelijke gegevensbewakingscommissie (independent data monitoring committee; IDMC) beoordeelt de veiligheids- en doeltreffendheidsgegevens bij de tussentijdse analyses.

Veiligheid wordt beoordeeld aan de hand van bijwerkingen (adverse events; AE), klinische laboratoriumtests en metingen van vitale functies. Verder worden QOL en HU beoordeeld aan de hand van vragenlijsten.

Na voortschrijden van de ziekte vindt ten minste iedere 12 weken een vervolgcontrole plaats naar overleving, aantasting van vitale organen en aansluitende behandeling.

Bij protocol amendement 6 is echter de eerste tussentijdse analyse uitgevoerd en het primaire eindpunt van algemene hematologische respons (CR + VGPR + PR) bereikte geen statistische significantie. Als zodanig heeft de sponsor besloten de geplande tweede tussentijdse analyse en definitieve analyse te schrappen en om te stoppen met het merendeel van de studiebeoordelingen om de last van de door het protocol voorgeschreven beoordelingen voor patiënten te verlichten. Ixazomib (MLN9708) en de vergelijkingsgeneesmiddelen (indien geleverd door Takeda) zullen nog steeds ter beschikking worden gesteld aan patiënten die daar voordeel van blijven hebben.

Na de implementatie van dit amendement zullen de vereisten voor datacollectie beperkt worden tot de volgende veiligheidsbeoordelingen: alle SAE's (ongeacht causaliteit, inclusief alle sterfgevallen), elke bijwerking resulterend in dosisaanpassing of stopzetting onderzoeksgeneesmiddelen, graad ≥ 3 bijwerkingen, bijwerkingen van nieuw primaire maligniteit, alle meldingen van blootstelling aan geneesmiddelen tijdens zwangerschap en zwangerschapsuitkomsten, productklachten en medicatiefouten (inclusief overdosis). Alle andere studiebeoordelingen zijn niet langer vereist. Centrale laboratorium- en onderzoekerbeoordelingen van respons en progressie voor protocoldoeleinden worden stopgezet: BC-beoordeling van responsgegevens en IDMC-beoordeling van gegevens over werkzaamheid en veiligheid worden niet meer uitgevoerd. Patiënten worden niet gevolgd voor de progressievrije overleving (PFS) of totale overleving (OS), omdat PFS en OS niet langer worden verzameld. Voor het overige dienen patiënten door de onderzoeker worden behandeld volgens de standaard richtlijnen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patiënten worden 1 op 1 gerandomiseerd in een van de twee onderzoeksarmen:
Arm A: dexamethason plus MLN9708 Arm B: keuze van de arts

Inschatting van belasting en risico

Wij verwijzen u naar de Investigator's Brochure voor de meest recente veiligheidsinformatie.

Dit onderzoek zal worden uitgevoerd in overeenstemming met het protocol, goede klinische praktijken, geldende wettelijke voorschriften en de richtlijnen van

de International Conference on Harmonization (ICH). Zie sectie E9 voor een gedetailleerd overzicht van de risico's en bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Millenium Pharmaceuticals

Landsdowne Street 40
Cambridge, MA 02139
US

Wetenschappelijk

Millenium Pharmaceuticals

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)

1. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 jaar of ouder.
2. Door biopsie aangetoonde diagnose van AL amyloïdose volgens de volgende standaardcriteria:

- a. Histochemische diagnose van amyloïdose, zoals gebaseerd op weefselmonsters met Congo-roodkleuring met vertoon van een appelgroene dubbele breking
 - b. Als klinische en laboratoriumparameters onvoldoende zijn om de diagnose AL-amyloïdose te stellen of in twijfelgevallen kan het noodzakelijk zijn een amyloïdetypering uit te voeren (zie deel 15.1).
3. Meetbare aandoening, gedefinieerd door een differentiële serumconcentratie vrije lichte ketens (dsVLK) (verschil tussen amyloïdevormende [betrokken] en niet-amyloïdevormende [niet betrokken] vrije lichte ketens [VLK]) van ≥ 50 mg/L.
 4. Objectieve, meetbare amyloïde-aantasting van belangrijke (hart of nieren) organen, gedefinieerd als volgt (amyloïdeaantasting van ten minste 1 vereist):
 - a. Cardiale aantasting wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van een gemiddelde links ventriculaire wanddikte op een echocardiogram van meer dan 12 mm, bij afwezigheid van andere mogelijke oorzaken van links ventriculaire hypertrofie (onder controle zijnde hypertensie is toegestaan) met aantoonbaar amyloïd in een niet-cardiaal biopt, of een positief cardiaal biopt in de aanwezigheid van klinische of laboratorium uitslagen die wijzen op aantasting. Indien er sprake is van geïsoleerde cardiale aantasting, dan is het typeren van de amyloid afzettingen aangeraden.
 - b. Renale aantasting wordt gedefinieerd als proteïnurie (hoofdzakelijk albumine) > 0.5 g/dag bij een 24-uurscollectie van urineOpmerking: Amyloïdeaantasting van andere organen is toegestaan maar niet noodzakelijk.
 5. Moet recidiverend of refractair zijn na 1 of 2 eerdere behandelingen. Voor dit protocol wordt gerecidiveerd gedefinieerd als gedocumenteerde ziekteprogressie meer dan 60 dagen na de laatste dosis; refractair wordt gedefinieerd als de gedocumenteerde afwezigheid van een hematologische response of hematologische progressie na of binnen 60 dagen na de laatste dosis van de voorafgaande behandeling.
 - a. Patiënt mag niet eerder behandeld zijn met proteasomen inhibitoren (de sponsor behoudt het recht om de studie te openen voor aan proteasomen inhibitoren-blootgestelde patiënten in de toekomst, op een tijdstip na eerste IA. In dat geval mag de patiënt niet refractair zijn aan proteasomen inhibitoren therapie.
 - b. Aangezien de arts mag kiezen uit een lijst van aangeboden regimes voor de behandeling van een bepaalde patiënt, mag de patiënt resistent zijn tegen een of meerdere agentia op de lijst van aangeboden behandelingsopties
 - c. Moet hersteld zijn (d.w.z. $\leq$ graad 1 toxiciteit of baselinetoestand van de patiënt) van de reversibele effecten van de voorafgaande behandeling
 - d. Als een patiënt als eerstelijns therapie een transplantatie heeft ondergaan, moet de transplantatie ten minste 3 maanden geleden zijn en moet de patiënt hersteld zijn van de bijwerkingen van de stamceltransplantatie
 6. Patiënten moeten voldoen aan de criteria voor één van de volgende risicostadia voor AL-amyloïdose (gedefinieerd door een NT-proBNP ondergrens van < 332 pg/mL en een troponine T ondergrens van of $0,035$ ng/mL als drempelwaarde)
 - a. Stadium 1: zowel NT-proBNP als troponine T onder de drempelwaarde
 - b. Stadium 2: ofwel NT-proBNP of troponine T [maar niet beide] boven de drempelwaarde;

- c. Stadium 3: zowel NT-proBNP als troponine T boven de drempelwaarde (maar NT-proBNP < 8000 pg/mL)
7. ECOG prestatiestatus ≤ 2
8. Klinische laboratoriumwaarden:
- a. Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1000/\mu\text{L}$
 - b. Aantal bloedplaatjes $\geq 75000/\mu\text{L}$
 - c. Totaal bilirubine $\leq 1,5$ ULN behalve voor patiënten met Gilbert's syndroom zoals gedefinieerd als > 80% ongeconjugeerde bilirubine en totaal ≤ 6 mg/dl.
 - d. Alkalinefosfatase $\leq 5 \times \text{ULN}$,
 - e. ALT of AST $\leq 3 \times \text{ULN}$
 - f. Berekenende creatinineklaring ≥ 30 mL/min
9. Vrouwelijke patiënten die:
- a. als ze zwanger kunnen worden, ermee instemmen twee effectieve anticonceptiemethoden tegelijk te gebruiken vanaf het moment van ondertekening van de toestemmingsverklaring tot 90 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling, EN
 - b. zich houden aan de richtlijnen van eventuele behandelingsspecifieke zwangerschapspreventieprogramma's, indien van toepassing, OF
 - c. ermee instemmen zich geheel te onthouden wanneer dit in overeenstemming is met de dagelijkse leefstijl van voorkeur van de proefpersoon. (periodieke onthouding [z.a. kallendermethode, ovulatie, sympto-thermale methode, post-ovulatie methode] en terugtrekken zijn geen goedgekeurde methoden van anticonceptie)
- Mannelijke patiënten, ook als ze chirurgisch gesteriliseerd zijn (d.w.z. status na vasectomie) die:
- a. ermee instemmen effectieve barrière-anticonceptie te gebruiken tijdens de gehele onderzoeksperiode en tot 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, EN
 - b. zich houden aan de richtlijnen van eventuele behandelingsspecifieke zwangerschapspreventieprogramma's, indien van toepassing, OF
 - c. ermee instemmen zich geheel te onthouden wanneer dit in overeenstemming is met de dagelijkse leefstijl van voorkeur van de proefpersoon. (periodieke onthouding [z.a. kallendermethode, ovulatie, sympto-thermale methode, post-ovulatie methode] en terugtrekken zijn geen goedgekeurde methoden van anticonceptie), 10. Een vrijwillig ondertekende schriftelijke toestemming moet worden afgegeven voordat een onderzoeksgelateerde procedure anders dan de standaard medische zorg wordt uitgevoerd, met dien verstande dat de toestemming te allen tijde door de patiënt kan worden ingetrokken zonder gevolgen voor toekomstige medische zorg.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Potentiële patiënten worden uitgesloten van dit onderzoek, indien ze aan EEN OF MEER van de volgende criteria voldoen: , 1. Amyloïdose wegens mutaties van het

transthyretine gen of aanwezigheid van andere niet-AL-amyloïdose. , 2. Vrouwelijke patiënten die lacteren, borstvoeding geven of zwanger zijn., 3. Medisch gedocumenteerde hartsyncopen, ongecompenseerd congestief hartfalen van NYHA-klasse 3 of 4 (deel 15.6). myocardinfarct gedurende de 6 voorafgaande maanden, instabiele angina pectoris, klinisch significante repetitieve ventrikularitmie ondanks anti-aritmiebehandeling of ernstige orthostatische hypotensie of een klinisch relevante autonome aandoening., 4. Klinisch niet latente multipel myeloom, volgens de criteria van de IMWG en ten minste 1 van de volgende symptomen:

a. Botlaesies

b. Hypercalcemie, gedefinieerd als een calciumgehalte van > 11 mg/dL, 5.

Onvermogen orale geneesmiddelen te slikken, onvermogen of onwil zich te houden aan de toedieningsvoorwaarden van de geneesmiddelen of een GI-procedure die zou kunnen interfereren met de orale absorptie of de tolerantie voor de behandeling., 6. Vereisten voor andere, bijkomende chemotherapie, immunotherapie, radiotherapie of enige aanvullende therapie die beschouwd wordt als onderzoekstherapie of die zou worden beschouwd als behandeling van AL-amyloïdose. Patiënten mogen echter chronisch gebruiker van steroïden zijn (maximale dosis van 20 mg prednison per dag of gelijkwaardig [deel 15.7]) als ze worden gegeven voor aandoeningen anders dan amyloïdose (zoals bijnierinsufficiëntie, reumatoïde artritis, etc.), 7. Comorbide systemische ziektes of andere ernstige gelijktijdige ziekten die, naar oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor opname in dit onderzoek of significant zou interfereren bij de juiste beoordeling van veiligheid en toxiciteit van de voorgeschreven regimes., 8. Doorlopende of actieve infectie, bekende HIV-positiviteit, actieve Hepatitis B of C infectie., 9. Psychiatrische ziekte/sociale situatie die de volgzzaamheid aan de onderzoeksvoorwaarden zou beperken., 10. Bekende allergie tegen boor, MLN9708, een van de onderzoeksbehandelingen of hun analoga of inactieve bestanddelen. , 11. Systemische behandeling met sterke CYP1A2-remmers (rifampine, rifapentine, rifabutine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital), of gebruik van Gingko biloba of St. Janskruid binnen 14 dagen voor de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling., 12. Gediagnostiseerd met of behandeld voor een andere maligniteit binnen 3 jaar (of vijf jaar voor patiënten in Frankrijk) vóór inclusie of eerder gediagnostiseerd met een andere maligniteit en geen bewijs van rest aandoening. Patiënten met niet-melanoma huid kanker of een plaatselijke carcinoom van willekeurige type worden niet uitgesloten als ze een volledige resectie hebben ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-01-2013
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Alkeran
Generieke naam:	Melfalan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cyclofosfamide
Generieke naam:	Cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dexamethason
Generieke naam:	Dexamethason
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MLN9708
Generieke naam:	Ixazomib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Thalidomide

Generieke naam: Thalidomide
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-08-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-10-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-12-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-01-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-02-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-03-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-03-2013
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METOPP: Medisch Ethische Toetsing Onderzoek bij Patienten en Proefpersonen (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METOPP: Medisch Ethische Toetsing Onderzoek bij Patienten en Proefpersonen (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METOPP: Medisch Ethische Toetsing Onderzoek bij Patienten en Proefpersonen (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METOPP: Medisch Ethische Toetsing Onderzoek bij Patienten en Proefpersonen (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METOPP: Medisch Ethische Toetsing Onderzoek bij Patienten en Proefpersonen (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2011-005468-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01659658
CCMO	NL41603.028.12

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 18-07-2023

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

06-02-2023