

Een fase 3, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek naar de orale onderhoudsbehandeling ixazomib-citraat (MLN9708) bij patiënten met multipel myeloom na autologe stamceltransplantatie

Gepubliceerd: 29-04-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

OnderzoeksdoelenPrimair: • Bepaling van het effect van ixazomib-onderhoudstherapie op de progressievrije overleving (PFS), vergeleken met placebo, bij patiënten met NDMM die geen respons (complete respons [CR], zeer goede gedeeltelijke respons [VGPR]...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54581

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C16019 NDMM

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

de ziekte van Kahler, Multipel myeloom (MM)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Takeda

Overige ondersteuning: Sponsor/ farmaceut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Ixazomib(MLN9708), - multipel myeloom, - onderhoudsbehandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt:

PFS, gedefinieerd als de periode tussen datum van randomisatie en datum van eerste documentatie van de progressie van de ziekte, zoals geevalueerd door een IRC, waarbij gebruikt gemaakt wordt van IMWG (International Myeloma Working Group) criteria, of overlijden door enige oorzaak, welk van beide het eerste optreedt.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunt:

OS, gemeten als de periode tussen datum van randomisatie en datum van overlijden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks meer therapeutische mogelijkheden, blijft MM ongeneeslijk. Hierdoor is er behoefte aan nieuwe en betere middelen. Als patiënten een terugval krijgen na hun initiële therapie, tonen ze variabele reacties op latere behandelingen met een afnemende waarschijnlijkheid en duur van de respons (DOR). Patiënten

worden ongevoelig voor goedgekeurde therapieën, hierdoor blijven er uiteindelijk geen alternatieve behandelingsmogelijkheden meer over. In een poging om het therapeutisch arsenaal tegen MM uit te breiden met middelen die zich op het proteasoom richten, heeft Takeda Development Center Americas (Takeda) ixazomib (MLN9708) ontwikkeld, een klein 20S proteasoom remmend molecuul.

Onderhoudstherapie is langdurige lage intensiteit therapie die bedoeld is om de duur van de patiënt response op primaire antineoplastische behandeling te verlengen. Vereisten voor een succesvolle onderhoudstherapie omvatten goede tolerantie op lange termijn en een therapietrouwe patiënt (zo min mogelijk beëindiging als gevolg van toxiciteit en het gemak van toediening), demonstratie van klinisch voordeel in het verlengen van de levensduur of verbetering van de levenskwaliteit zonder verkorting van de levensduur en een positieve benefit:risico ratio. Hoewel er steeds meer aanwijzingen zijn van het klinisch voordeel van onderhoudstherapie volgend door SCT, moet positieve benefit:risico ratio nog in de bestaande therapieën worden vastgesteld. Geen therapie is goedgekeurd voor deze indicatie en een echte standaard van zorg (SoC) is nog niet aangenomen.

Het is nog niet bewezen dat onderhoudstherapie een superieure behandelingsstrategie is ten opzichte van het huidige paradigma van een post-ASCT behandelingsvrij interval gevolgd door rescue therapie bij terugval. Samen met het ontbreken van een universeel onderhoud SoC en een wetenschappelijk onderbouwde vergelijking met een bewezen overlevingsvoordeel voor onderhoudstherapie post-ASCT, is dit een sterke reden om te concluderen dat een fase 3, placebo-gecontroleerde studie een geschikte aanpak voor het bepalen van de werkzaamheid van monotherapie ixazomib onderhoudstherapie is.

Doel van het onderzoek

Onderzoeksdoelen

Primair:

- Bepaling van het effect van ixazomib-onderhoudstherapie op de progressievrije overleving (PFS), vergeleken met placebo, bij patiënten met NDMM die geen respons (complete respons [CR], zeer goede gedeeltelijke respons [VGPR], of gedeeltelijke respons [PR]) hadden op inductietherapie gevolgd door hooggedoseerde therapie (HDT) en ASCT

Belangrijkste secundaire doelen:

- Bepaling van het effect van ixazomib-onderhoudstherapie op de totale overleving (Overall Survival, OS) vergeleken met placebo.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3 gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek

bij patiënten met NDMM

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten krijgen geblindeerd onderzoeksgeneesmiddel (ixazomibcapsules of bijbehorende placebocapsules) oraal op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen, gedurende circa 24 maanden (26 cycli, tot de dichtstbijzijnde complete cyclus), of tot gedocumenteerde ziekteprogressie (op basis van de IMWG-criteria) of ontoelaatbare toxiciteiten, welk van beide het eerst optreedt. De initiële dosis onderzoeksgeneesmiddel is 3 mg ixazomib of bijbehorend placebo. Deze wordt verhoogd tot 4 mg op dag 1 van cyclus 5 indien verdragen tijdens de eerste 4 cycli.

Inschatting van belasting en risico

Bij de behandeling met ixazomib kunnen zich de volgende ongemakken en risico*s voordoen. Het zou echter kunnen zijn dat we op dit moment niet bekend zijn met alle risico*s die zich bij de behandeling met ixazomib kunnen voordoen. Het is niet uitgesloten dat er zich bij de behandeling met ixazomib ook nog andere dan de hieronder genoemde ongemakken en risico*s kunnen voordoen:

- Zwelling of vochtophoping in de armen of benen
- Griepachtige symptomen en andere infecties van de bovenste luchtwegen
- Artralgie (gewrichtspijn)
- Longinfecties, waaronder longontsteking of pneumonitis
- Herpes zoster (gordelroos), die soms plaatselijke pijn kan veroorzaken die ook nadat de huiduitslag weer weg is, nog enige tijd kan aanhouden

In eerdere onderzoeken met ixazomib is melding gemaakt van risico op de hieronder genoemde klachten, symptomen of ziektebeelden. We weten echter niet of deze klachten, symptomen of ziektebeelden verband houden met ixazomib of met de aandoening(en) van de patiënt, andere medicijnen, andere factoren in verband met de patiënt of met een combinatie van deze factoren:

- Ademhalingsmoeilijkheden of kortademigheid
- Zich moe of zwak voelen
- Hoesten
- Koorts
- Hoofdpijn
- Zich duizelig voelen, duizeligheid
- Een verlaagd aantal rode bloedcellen (bloedarmoede), waardoor u zich moe kunt voelen
- Een verlaagd aantal witte bloedcellen (neutrofielen), wat uw risico op infectie kan verhogen en gepaard kan gaan met koorts
- Verstopping
- Verstoring van de smaakwaarneming (abnormale of verminderde smaakwaarneming)
- Problemen met inslapen, doorslapen of allebei

Acute febriele neutrofiele dermatose (syndroom van Sweet) en pemphigus vulgaris

zijn gemeld in onderzoeken met MLN9708 bij toediening in combinatie met andere geneesmiddelen. Deze vormen van huiduitslag zijn aandoeningen van het afweersysteem die anders zijn dan gewone huiduitslag en over het algemeen ernstiger zijn.

Trombotische microangiopathie (TMA), met inbegrip van trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en hemolytisch-uremisch syndroom (HUS), zijn zeldzame, ernstige bloedziekten die leiden tot lage hoeveelheden bloedplaatjes en rode bloedcellen en die bloedstolsels veroorzaken in kleine bloedvaten. Mogelijke symptomen zijn onder meer vermoeidheid, koorts, blauwe plekken, bloedneuzen en minder plassen. Deze ziekten kunnen soms dodelijk zijn. TMA, TTP en HUS zijn in zeldzame gevallen (< 0,1%) waargenomen bij patiënten die met ixazomib werden behandeld.

Er zijn meldingen geweest van overdosering bij patiënten die ixazomib gebruikten. Bij meldingen van onbedoelde overdosering werden risico's gemeld zoals misselijkheid, longinfecties waaronder aspiratiepneumonie, multi-orgaanfalen en overlijden. Het is belangrijk dat u per keer slechts één dosis ixazomib inneemt, en alleen op het voorgeschreven tijdstip.

Contactpersonen

Publiek

Takeda

Hayden Avenue, Lexington 95
Lexington, MA 02421
US

Wetenschappelijk

Takeda

Hayden Avenue, Lexington 95
Lexington, MA 02421
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Volwassen mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 jaar of ouder met een bevestigde diagnose symptomatische multipelmyeloom volgens standaardcriteria (zie paragraaf 15.2).
 2. Gedocumenteerde resultaten beschikbaar van cytogenetica/ fluorescentie in situ hybridisatie (FISH), verkregen op enig moment voorafgaand aan transplantatie en ISS-stagiëring beschikbaar op het moment van de diagnose.
 3. Inductietherapie volgens de zorgstandaard hebben ondergaan (inductietherapie moet bestaan uit op PI en/of op IMiD gebaseerde regimes als primaire therapie voor multipelmyeloom), gevolgd door een enkele ASCT met een hooggedoseerd melfalan (200 mg/m²) conditioneringsregime, in de 12 maanden na de diagnose. Vincristine, adriamycine (doxorubicine) en dexamethason (VAD) is geen aanvaardbare inductietherapie voor dit onderzoek.
 4. Niet eerder dan 75 dagen na de transplantatie met de screening zijn begonnen, complete screening binnen 15 dagen en niet later dan 115 dagen na transplantatie zijn gerandomiseerd.
 5. De patiënt mag geen post-ASCT consolidatietherapie hebben ondergaan.
 6. Gedocumenteerde respons op ASCT (PR, VGPR, CR/stringente complete respons [sCR]) volgens IMWG-criteria (zoals gedefinieerd in paragraaf 15.9).
 7. ECOG-performance-status van 0 tot 2.
 8. Vrouwelijke patiënten die:
 - Als zij in de vruchtbare leeftijd zijn instemmen met het gebruik van 2 effectieve methoden van anticonceptie tegelijkertijd, vanaf de ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier tot en met 90 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, EN
 - Zich moeten houden aan de richtlijnen van een behandelingsspecifiek zwangerschapspreventieprogramma, indien van toepassing, OF
 - Instemmen met volledige onthouding, wanneer dit overeenkomt met de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. (periodieke onthouding [bijv. kalendermethode, ovulatiemethode, symptothermale methode, postovulatiemethode] en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.)
- Mannelijke patiënten, zelfs indien chirurgisch gesteriliseerd (d.w.z. status na

vasectomie), die:

- Instemmen met het gebruik van een effectieve barrièremethode voor anticonceptie gedurende de gehele onderzoeksbehandeling en tot en met 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel EN
- Zich moeten houden aan de richtlijnen van een behandelingsspecifiek zwangerschapspreventieprogramma, indien van toepassing, OF
- Instemmen met volledige onthouding, wanneer dit overeenkomt met de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. (periodieke onthouding [bijv. kalendermethode, ovulatiemethode, symptothermale methode, postovulatiemethode voor de vrouwelijke partner] en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.)

9. Een geschreven vrijwillige toestemmingsverklaring dient te worden afgegeven voorafgaand aan een onderzoeksgerelateerde procedure die geen onderdeel vormt van de standaard medische zorg. Duidelijk moet zijn dat deze verklaring op elk willekeurig moment door de patiënt kan worden ingetrokken zonder nadelige gevolgen voor de toekomstige medische zorgverlening.

10. Geschikte veneuze toegang voor de in het kader van het onderzoek vereiste bloedafname.

11. De patiënt is bereid om zich te houden aan het onderzoeksbezoekschema en aan andere protocolvereisten.

12. De patiënten moeten aan het begin van het onderzoek de volgende laboratoriumwaarden hebben:

- Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1.000/\text{mm}^3$ en aantal bloedplaatjes $\geq 75.000/\text{mm}^3$. Bloedplaatjestransfusie om patiënten te helpen te voldoen aan de geschiktheidscriteria zijn in de 3 dagen voorafgaand aan randomisatie niet toegestaan.
- Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (Upper Limit of Normal, ULN).
- Alanineaminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) $\leq 3 \times$ ULN.
- Berekende creatinineklaring $\geq 30 \text{ ml/min}$.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Multipelmyeloom waarbij een terugval is opgetreden na primaire therapie of die niet reageert op primaire therapie. Voor dit onderzoek wordt stabiele ziekte na ASCT beschouwd als niet reagerend op primaire therapie.

2. Dubbele (tandem) ASCT.

3. Radiotherapie in de 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

4. Gediagnosticeerd met of behandeld voor een andere maligniteit in de vijf jaar voorafgaand aan randomisatie of eerder gediagnosticeerd met een andere maligniteit met een aantoonbare restandoening. Patiënten met niet-melanoomhuidkanker of carcinoma in situ ongeacht het type worden niet geëxcludeerd als zij volledige resectie hebben ondergaan.

5. Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven of een positieve serumzwangerschapstest hebben tijdens de screeningsperiode.
6. Een ingrijpende operatie in de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie.
7. Betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel.
8. Infectie waarvoor intraveneuze antibioticatherapie noodzakelijk is of een andere ernstige infectie in de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie.
9. Diagnose van macroglobulinemie van Waldenstrom, POEMS-syndroom (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoclonale gammopathie en huidveranderingen), plasmacelleukemie, primaire amyloïdose, myelodysplastisch syndroom of myeloproliferatief syndroom.
10. Bewijs van actuele ongecontroleerde cardiovasculaire aandoeningen, waaronder ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde hartaritmieën, symptomatisch congestief hartfalen, instabiele angina of myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden.
11. Systemische behandeling met krachtige remmers van CYP3A (rifampine, rifapentine, rifabutine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital) of gebruik van Ginkgo biloba of sint-janskruid in de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie in het onderzoek.
12. Actieve hepatitis B of C virusinfectie of bekend als hiv-positief.
13. Comorbide systemische ziekten of andere ernstige gelijktijdige ziekte die, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor inschrijving in dit onderzoek of de juiste beoordeling van de veiligheid en toxiciteit van de voorgeschreven regimes aanzienlijk zou verstoren (bijv. PN graad 1 met pijn of graad 2 of hoger door enige oorzaak).
14. Psychiatrische ziekte/sociale situatie die naleving van de onderzoekseisen zou beperken.
15. Bekende allergie voor de onderzoeksmedicijnen, de analogen daarvan of hulpstoffen in de verschillende formuleringen van een stof.
16. Orale medicatie niet kunnen doorslikken, zich niet kunnen of willen houden aan de geneesmiddeltoedieningseisen of een gastro-intestinale (GI) procedure die de orale absorptie of de verdraagbaarheid van de behandeling zou kunnen verstoren.
17. Behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel in de 60 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-11-2014
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MLN9708
Generieke naam:	Ixazomib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2023
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	EUCTR2013-002076-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02181413
CCMO	NL47795.029.14