

Een fase 3-onderzoek ter vergelijking van daratumumab, lenalidomide en dexamethason (DRd) vs. lenalidomide en dexamethason (Rd) bij proefpersonen met niet eerder behandeld multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor behandeling met een hoge dosis

Gepubliceerd: 19-02-2015 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

De primaire doelstelling is het vergelijken van de werkzaamheid van daratumumab in combinatie met lenalidomide en dexamethason (DRd) met die van lenalidomide en dexamethason (Rd), voor wat betreft progressievrije overleving (progression-free...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54750

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MMY3008 MAIA

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

beenmerg kanker, Ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag
Overige ondersteuning: Janssen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gerandomiseerd, multiple myeloom, onbehandeld

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is PFS, wat gedefinieerd wordt als de duur van de randomisatiedatum tot ofwel progressie van de ziekte of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Ziekteprogressie wordt bepaald volgens de IMWG-criteria.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire werkzaamheidseindpunten zijn onder meer:

- Tijd tot ziekteprogressie (TTP) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatiedatum tot de datum van eerste gedocumenteerd bewijs van PD, zoals gedefinieerd in de IMWG-criteria. Bij proefpersonen die geen progressie vertonen, worden de gegevens gecensureerd op de datum van ziektebeoordeling vóór de start van een daaropvolgende anti-myeloombehandeling.
- Percentage CR, gedefinieerd als het percentage proefpersonen dat CR bereikt, zoals gedefinieerd door:
 - negatieve immunofixatie van serum en urine, en
 - het verdwijnen van alle plasmacytomen in weke delen, en
 - < 5 % plasmacellen (PC*s) in beenmerg

- Bij die proefpersonen met een negatieve kwantificatie van serum M-eiwit door middel van elektroforese (SPEP) en vermoedelijke interferentie door daratumumab op immunofixatie, wordt een reflexonderzoek met anti-idiotypisch antilichaam gebruikt om de interferentie door daratumumab te bevestigen en vals-positieve immunofixatie uit te sluiten. Patiënten die een bevestigde interferentie door daratumumab hebben, maar verder aan alle klinische criteria voor CR of sCR voldoen, worden geacht Cr/sCR te zijn.

- Ratio die MRD negatief is, gedefinieerd als het gedeelte van proefpersonen die MRD worden beoordeeld, op elk tijdstip na de randomisatie datum.

- Progressievrije overleving bij de volgende behandelingslijn (PFS2), gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot progressie bij de volgende behandelingslijn of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Ziekteprogressie wordt gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker. De proefpersonen die nog in leven zijn en geen progressie hebben vertoond bij de volgende behandelingslijn, worden gecensureerd op de laatste dag van de opvolging.

- Totale overleving (overall survival, OS), gemeten vanaf de datum van randomisatie tot de datum van het overlijden van de proefpersoon. Als de proefpersoon nog in leven is of als de vitale status niet bekend is, worden de gegevens van de proefpersoon gecensureerd op de datum waarop het voor het laatst bekend was dat de proefpersoon in leven was.

- Tijd tot volgende behandeling, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de start van de volgende behandelingslijn.

- Percentage sCR, gedefinieerd als het percentage proefpersonen dat CR

bereikt, naast een normale verhouding van vrije lichte keten (free light chain, FLC) en afwezigheid van klonale cellen in beenmerg aan de hand van immunohistochemie, immunofluorescentie, 2-4 kleuren flowcytometry

- Totale respons (overall response rate, ORR), gedefinieerd als het percentage proefpersonen dat CR of PR bereikt, volgens de IMWG-criteria, tijdens of na de onderzoeksbehandeling.
- Percentage proefpersonen dat VGPR of beter bereikt, gedefinieerd als het percentage proefpersonen dat VGPR en CR (inclusief sCR) bereikt, volgens de IMWG-criteria tijdens of na de onderzoeksbehandeling op het moment van de cutoff van de gegevens.
- Tijd tot respons, gedefinieerd als de tijd tussen de randomizatie en de eerste werkzaamheidscontrole die de proefpersoon heeft waarbij voor alle criteria PR of beter wordt behaald. Voor proefpersonen die niet reageren, zal de data worden gecensureerd ofwel op de datum van progressieve ziekte of in het ontbreken van progressieve ziekte op de datum van de laatste ziekte evaluatie voor de start van een volgende anti-myeloma behandeling.
- Duur van respons, berekend vanaf de datum van eerste documentatie van een respons (CR of PR) tot de datum van eerste gedocumenteerd bewijs van progressie van de ziekte, zoals gedefinieerd in de IMWG-criteria. Bij proefpersonen die geen progressie vertonen, worden de gegevens gecensureerd bij de laatste ziektebeoordeling vóór de start van een daaropvolgende anti-myeloombehandeling.
- Het beoordelen van klinische werkzaamheid van DRd bij moleculaire subgroepen met een hoog risico, in vergelijking met alleen Rd.
- Het beoordelen van de invloed van DRd in vergelijking met Rd op de door de

patiënt gemelde beleving van algemene gezondheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipel myeloma is een heterogene ziekte, met een verloop dat varieert op basis van zowel ziekte- als gastheer gerelateerde factoren (bijv. leeftijd, nierfunctie, gradatie, afwijkingen in chromosomen). Multipel myeloma veroorzaakt significante morbiditeit en mortaliteit.

Voor hen die niet geschikt worden geacht voor hoge dosis chemotherapie en ASCT, wordt een lange termijn behandeling met multi-agent combinaties, inclusief alkylators, hoge dosis steroiden, en nieuwe agenten tegenwoordig gezien als standaardbehandeling.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het vergelijken van de werkzaamheid van daratumumab in combinatie met lenalidomide en dexamethason (DRd) met die van lenalidomide en dexamethason (Rd), voor wat betreft progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) bij proefpersonen met onlangs gediagnosticeerde myeloom, die niet in aanmerking komen voor chemotherapie met een hoge dosis en autologe stamceltransplantatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Daratumumab (16 mg/kg) wordt door middel van een IV-infuus aan proefpersonen in subgroep B toegediend, in eerste instantie eenmaal per week gedurende 8 weken; vervolgens eenmaal om de andere week gedurende 16 weken, en daarna eenmaal elke 4 weken tot gedocumenteerde progressie, onaanvaardbare toxiciteit of beëindiging van het onderzoek. Lenalidomide wordt elke dag op dag 1 tot en met 21 van elke cyclus van 28 dagen zelf toegediend met een dosis van 25 mg PO. Dexamethason (of gelijkwaardig overeenkomstig plaatselijke normen) wordt toegediend met een totale dosis van 40 mg per week.

Inschatting van belasting en risico

De primaire hypothese van dit onderzoek is dat daratumumab in combinatie met Rd

de PFS zal verlengen, in vergelijking met Rd alleen, bij proefpersonen met onlangs gediagnosticeerde multipel myeloom die niet in aanmerking komen voor chemotherapie met een hoge dosis en autologe stamceltransplantatie. Patiënten dienen me te werken met vragenlijsten en dagboekjes, welke niet erg intensief zijn.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Deelnemers moeten een bevestigde diagnose van symptomatisch multipel myeloom

hebben en een meetbare ziekte gedefinieerd als;

1) Monoklonale plasmacellen in het beenmerg groter dan of gelijk aan 10 procent, of de aanwezigheid van een uit een biopsy bewezen plasmacytoom

2) Meetbare ziekte gedefinieerd door een van de volgende;

(a) Immunoglobuline (Ig) G myeloom (serum monoklonaal paraproteïne [M-proteïne] level in gram per deciliter [g/dl] of urine M-proteïne level in 200 miligram per 24 uur [200mg/24uur]

(b) IgA, IgM, IgD of IgE multiple myeloom (serum M-proteïne level is 0.5 g/dl or urine M-proteïne level is 200 mg/24 uur)

(c) Lichte keten multipel myeloom (serum immunoglobuline vrije lichte keten is 10 mg/dl en abnormaal serum immunoglobuline kappa lambda vrije lichte keten ratio)

- Deelnemers moeten een ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status score van 0, 1, of 2 hebben

- Deelnemers moeten nieuw gediagnostiseerd zijn en moeten niet in aanmerking komen voor een hoge dosering chemotherapie doordat zij 65 jaar en ouder zijn of patiënten die jonger zijn dan 65 en belangrijke comorbide condities hebben waarvan de kans groot is dat zij een negatieve invloed hebben op de tolerantie van een hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie. Sponsor review en toestemming is nodig bij deelnemers onder de 65 jaar voorafgaande aan randomisatie.

- Vrouwen met de mogelijkheid tot het krijgen van kinderen moeten seksueel inactief zijn of twee betrouwbare anticonceptie methoden gebruiken die goedgekeurd zijn door de onderzoeker. Anticonceptie moet minimaal vier weken voor de dosering gestart zijn.

- Een mannelijke deelnemer die seksueel actief is met een vrouw die de mogelijkheid tot het krijgen van kinderen heeft, en niet gesteriliseerd is, moet een anticonceptiemiddel gebruiken die goedgekeurd is door de onderzoeker. Ook mag deze deelnemer geen sperma doneren ten tijde van deelname van de studie, tot vier weken na de laatste dosis Lenalidomide en tot vier maanden na de laatste dosis Daratumumab.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

-Deelnemer heeft een diagnose van primaire amyloidosis, monoklonale gammopathie van onbepaalde significantie (aanwezigheid van serum M-proteïne < 3 g / dL; afwezigheid van lytische botlaesies, anemie, hypercalciëmie en nierinsufficiëntie gerelateerd aan de M-proteïne) of smeulende multipel myeloom (asymptomatische multipel myeloom met afwezigheid van verwante orgaan of weefsel verslechtering en orgaanschade), - Deelnemer heeft een diagnose van de ziekte van Waldenström, of andere aandoeningen waarbij IgM M eiwit in de afwezigheid van een klonale plasmacel infiltratie met lytische botlaesies aanwezig is., - Deelnemer heeft een geschiedenis van maligniteit (met uitzondering van multipel myeloom binnen 5 jaar vóór de datum van randomisatie

(uitzonderingen zijn plaveiselcelcarcinoom en basaalcelcarcinoom van de huid en carcinoma in situ van de baarmoederhals, of maligniteit die wordt beschouwd als genezen met een minimaal risico van herhaling binnen 5 jaar), - Deelnemer heeft eerdere of huidige systemische therapie of SCT voor meervoudig (multipel) myeloom, met uitzondering van een kortdurend gebruik in een noodsituatie (equivalent dexamethason 40 mg / dag gedurende maximaal 4 dagen) met corticosteroïden vóór behandeling, - Deelnemer heeft radiotherapie gekregen binnen 14 dagen na randomisatie, - Deelnemer heeft chronische obstructieve longziekte (COPD) (gedefinieerd als een geforceerde expiratoire volume in 1 seconde [FEV1] & lt; 60% van de voorspelde normale), aanhoudende astma, of een voorgeschiedenis van astma in de afgelopen 2 jaar (intermitterend astma toegestaan). Deelnemers met bekende of vermoede COPD of astma moeten een FEV1 test tijdens Screening visite ondergaan
- Deelnemer is seropositief met een verleden van de Humaan immunodeficiëntie virus (HIV) of waarvan bekend is dat er actieve hepatitis B of hepatitis C aanwezig is.

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:	10-03-2015
Aantal proefpersonen:	13
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:	JNJ-54767414
Generieke naam:	Daratumumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Revlimid
Generieke naam:	Lenalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2024
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	EUCTR2014-002273-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02252172
CCMO	NL52584.028.15