

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, multi-center onderzoek waarbij Oraal MLN9708 Plus Lenalidomide en Dexamethason wordt vergeleken met Placebo Plus Lenalidomide en Dexamethason bij volwassen patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom

Gepubliceerd: 05-09-2012 Laatst bijgewerkt: 01-05-2024

Bepalen of de toevoeging van oraal ixazomib citraat aan de basisbehandeling met lenalidomide en dexamethason, de progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met recidief en/of refractair multipel myeloom (RRMM) verbetert. Het doel is bereikt. Na...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55577

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Millennium C16010

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

De ziekte van Kahler, multipel myeloom (MM)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Millenium Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: sponsor/farmaceut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dexamethason, lenalidomide, recidief en/of refractair multipel myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van de eerste documentatie van ziekte progressie, gebaseerd op resultaten van het centrale lab en internationale myeloma werkgroep (IMWG) criteria zoals die geevalueerd worden door een onafhankelijk review committee (IRC), of de dood door welke oorzaak dan ook, welke het eerst voorkomt.

Het eindpunt is bereikt. Bij implementatie van amendement 8 is evaluatie van het veiligheidsprofiel van MLN9708 en / of LenDex het enige eindpunt dat wordt beoordeeld. De analyse van alle andere eindpunten van het onderzoek is voltooid bij de uiteindelijke analyse en er zullen geen verdere formele statistische analyses worden uitgevoerd. De volledige lijst met eindpunten wordt echter ter referentie bewaard.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire uitkomstmaten zijn:

- OS, gemeten als de tijd van de datum van randomisatie tot de datum van overlijden
- OS in hoog-risico patiënten met del(17)

Het eindpunt is bereikt. Bij implementatie van amendement 8 is evaluatie van het veiligheidsprofiel van MLN9708 en / of LenDex het enige eindpunt dat wordt beoordeeld. De analyse van alle andere eindpunten van het onderzoek is voltooid bij de uiteindelijke analyse en er zullen geen verdere formele statistische analyses worden uitgevoerd. De volledige lijst met eindpunten wordt echter ter referentie bewaard.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipel myeloom (MM) is een klonale ziekte van plasma cellen die gekarakteriseerd wordt door de ophoping van plasmacellen in het beenmerg (en andere organen) en die soms resulteert in beenmergfalen, botafbraak, hypercalciemie en nierfalen.

Ondanks dat MM altijd fataal is, is de overleving verbeterd gedurende de laatste 20 jaar doordat er nieuwe en effectievere behandelopties zijn gekomen.

Multipel myeloom is gevoelig voor een aantal cytotoxische medicaties, zoals alkylerende middelen, anthracyclines, en corticosteroiden voor de initiële behandeling en voor een recidief van de ziekte.

Ondanks de toename in het aantal therapeutische opties, blijft het een ongeneeslijke ziekte en blijft er behoefte aan nieuwe en betere medicatie bestaan. Patienten met een terugval na de eerste behandeling, laten een wisselende reactie zien op volgende behandelingen met een afnemende kans op en duur van de respons. Patienten bouwen een weerstand op voor de goedgekeurde behandelingen en hebben geen behandelopties meer over. In een poging om een proteasoomremmer met verbeterde activiteit in MM en andere kanker-soorten te verkrijgen, heeft Millennium ixazomib citraat ontwikkeld.

Doel van het onderzoek

Bepalen of de toevoeging van oraal ixazomib citraat aan de basisbehandeling met lenalidomide en dexamethason, de progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met recidief en/of refractair multipel myeloom (RRMM) verbetert.

Het doel is bereikt. Na implementatie van amendement 8 is het de bedoeling om door te gaan met het verzamelen van veiligheidsgegevens op de lange termijn van patiënten die doorgaan met ixazomib (MLN9708) en LenDex of LenDex (merk op dat de placebocapsule zal worden stopgezet) vanwege aanhoudende klinische voordeel. De gegevensverzameling voor alle andere onderzoeksdoelstellingen is voltooid op het moment van de uiteindelijke analyse en er zullen geen verdere formele analyses zijn uitgevoerd. De originele lijsten met doelstellingen worden alleen ter referentie bewaard.

Onderzoeksopzet

gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerd onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ixazomib citraat Plus Lenalidomide en Dexamethason wordt vergeleken met Placebo Plus Lenalidomide en Dexamethason. Patiënten zullen onderzoeksmedicatie krijgen (ixazomib citrate 4,0 mg of overeenstemmende placebo capsule) op dag 1, 8 en 15 plus lenalidomide (25 mg) op de dagen 1 tot en met 21 en dexamethason (40 mg) op de dagen 1, 8, 15 en 22 binnen een cyclus van 28 dagen. Patiënten kunnen een behandeling krijgen tot PD of onaanvaardbare toxiciteit, om het even welk zich het eerst voordoet. Dosismwijzigingen kunnen worden uitgevoerd op basis van toxiciteit. Patiënten met een creatinineklaring van 30 tot 50 ml/min zullen een verminderde dosis lenalidomide van 10 mg eenmaal per dag krijgen vanaf dag 1 tot en met dag 21 in een cyclus van 28 dagen. De lenalidomide dosis kan worden verhoogd tot 15 mg per dag na 2 cycli indien de patiënt niet reageert op de behandeling en deze toch tolereert.

Inschatting van belasting en risico

De extra beoordelingen/tests in verband met dit medisch-wetenschappelijke onderzoek zijn:

- vragenlijsten en statusbeoordelingen;
- elektrocardiogram (ecg);
- farmacokinetische bloedmonsters;
- patiëntendagboek.

Op basis van onderzoeken in een vroeg stadium onder met ixazomib citraat behandelde patiënten zouden de volgende ongemakken en risico's kunnen worden waargenomen:

- een laag aantal bloedplaatjes (wat de kans op bloedingen kan verhogen);
- huiduitslag, wat kan variëren van een paar rode plekken, vlekjes of bultjes die al dan niet kunnen jeuken op een paar plekken of over het hele lichaam;

- vermoeidheid of zwakte, misselijkheid, overgeven, diarree.

Contactpersonen

Publiek

Millenium Pharmaceuticals

Landsdowne Street Cambridge 40
MA 02139
US

Wetenschappelijk

Millenium Pharmaceuticals

Landsdowne Street Cambridge 40
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. Huidig of initieel bevestigde diagnose Multiple Myeloma volgens de standaard criteria.
2. Patienten moeten een meetbare ziekte hebben volgens minimaal 1 van de volgende 3 meetmogelijkheden.

- Serum M-protein ≥ 1 g/dL (≥ 10 g/L).
 - Urine M-protein ≥ 200 mg/24 uur.
 - Serum vrije lichte keten test: betreffend vrije lichte keten niveau 10 mg/dL (≥ 100 mg/L), waarbij de ratio van serum vrije lichte ketens abnormaal moet zijn.
3. Patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom die 1 tot 3 voorbehandelingen eerder hebben ondergaan
 4. ECOG performance status van 0, 1 of 2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt was refractair voor therapy met lenalidomide of proteasome inhibitor voor iedere lijns-therapie.
2. Vrouwen die borstvoeding geven of zwanger zijn.
3. Niet volledig kunnen herstellen (bijv. Grade 1 toxiciteit) van de effecten van eerder chemotherapie ongeacht het interval sinds de laatste behandeling.
4. Grote operatie binnen 14 dagen voor randomisatie.
5. Radiotherapie binnen 14 dagen voor randomisatie.
6. Betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel.
7. Een Infectie waarbij therapie met een systemisch antibioticum nodig is of een andere ernstige infectie binnen 14 dagen voor randomisatie.
8. Diagnosis of Waldenstrom's macroglobulinemie, POEMS (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoclonale gammopathie, and skin changes) syndroom, plasma cell leukemie, primaire amyloidosis, myelodysplastisch syndroom, or myeloproliferatief syndroom.
9. Aantoonbaar huidig ongecontroleerde cardiovasculaire conditie, zoals ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde cardiacale arrhythmie, symptomatisch congestief hartfalen, onstabiele angina, or myocard infarct in de afgelopen 6 maanden.
10. Systemic behandeling met sterke remmers van CYP1A2 (fluvoxamine, enoxacin, ciprofloxacin), sterke remmers van CYP3A (clarithromycin, telithromycin, itraconazole, voriconazole, ketoconazole, nefazodone, posaconazole) of sterke inducers CYP3A inducers (rifampin, rifapentine, rifabutin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital), of gebruik van Ginkgo biloba or St. Jans kruid binnen 14 dagen voor randomisatie in de studie.
11. Huidige of actieve systemische infectie, actieve hepatitis B virus, actieve hepatitis C infectie, of HIV positief.
12. Comorbide systemische ziekte of andere ernstige ziekte die, volgens het oordeel van de onderzoeker, de patient ongeschikt maken voor toetreding van de studie of die juiste beoordeling van veiligheid en toxiciteit significant zouden beïnvloeden.
13. Psychiatrische ziekte/sociale situatie die invloed zouden hebben op de nakoming van studievereisten.

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:	03-09-2013
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MLN9708
Generieke naam:	Ixazomib citraat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2021
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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2011-005496-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01564537
CCMO	NL40132.018.12

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 10-02-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

07-02-2023