

Een gerandomiseerd, open-label fase II-onderzoek voor het vergelijken van oraal ixazomib/dexamethason met oraal pomalidomide/dexamethason bij recidiverend en/of refractair multipel myeloom

Gepubliceerd: 14-09-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Primaire doelstelling: Vergelijken van het effect van ixa+dex versus pom+dex op progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom (RRMM) die ten minste twee eerdere behandellijnen hebben gevolgd,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Plasmacelneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48607

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C16029

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: Ixazomib, open-label, recidiverend en/of refractair multipel myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor dit onderzoek is PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van bevestigde ziekteprogressie (PD), beoordeeld door de onderzoeker volgens de criteria van de International Myeloma Working Group (IMWG), of overlijden ongeacht de oorzaak, wat het eerst optreedt.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn totale overleving (OS;) gemeten als tijd vanaf randomisatie tot overlijden ongeacht de oorzaak; totale responsfrequentie (ORR, gedefinieerd als volledige respons, zeer goede gedeeltelijke respons [VGPR], of gedeeltelijke respons [PR] [volgens IMWG-criteria]); responsduur; tijd tot progressie (TTP); gezondheidsgelateerde QOL gemeten aan de hand van het lichamelijke domein van de EORTC QLQ-C30; gezondheidsgelateerde QOL gemeten aan de hand van andere domeinen van de EORTC QLQ-C30, de EORTC QLQ-MY20 en de EQ-5D-5L; zorggebruik gemeten aan de hand van het aantal en de duur van de medische contacten; en veiligheid/verdraagbaarheid.

Zodra het primaire eindpunt PFS is behaald, zullen alle centrale werkzaamheidsbeoordelingen en beoordelingen van de onderzoeker inzake respons

voor protocoldoeleinden worden stopgezet; de patiënten zullen worden gevolgd op overleving en de toepasselijke gegevens zullen worden verzameld.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MM is een klonale ziekte van plasmacellen die wordt gekenmerkt door accumulatie van plasmacellen in het beenmerg (en andere organen) en die soms resulteert in beenmergfalen, botvernietiging, hypercalciëmie, anemie, infectie en nierfalen. Het is de tweede meest voorkomende hematologische maligniteit, goed voor ca. 1% van alle gemelde neoplasma's en ca. 13% van alle hematologische vormen van kanker wereldwijd. De incidentie van MM zal naar verwachting in het volgende decennium toenemen, wat de noodzaak van effectievere behandelingen voor MM versterkt. Bovendien zal MM in de toekomst, meer dan op dit moment, een ziekte worden die vooral bij oudere mensen voorkomt (mensen tussen 64 en 84 jaar), die over het algemeen een slechtere prognose hebben.

MM blijft een ongeneeslijke ziekte voor de meeste patiënten en ontwikkeling van RRMM is een onontkoombare realiteit voor bijna alle patiënten. Hoewel er geen wereldwijd geaccepteerde standaardbehandeling is voor RRMM, volgen patiënten in de loop van hun ziekte meestal meerdere behandellijnen met combinaties van geneesmiddelen.

Ixazomib in combinatie met LenDex is goedgekeurd door de Amerikaanse FDA voor de behandeling van patiënten met MM die ten minste 1 eerdere therapie hebben gevolgd. Er is doorlopend onderzoek gaande naar ixazomib voor andere therapeutische gebieden. Tot op heden is werking bij MM waargenomen met ixazomib als enkelvoudig middel en met ixazomib in combinatie met gevestigde behandelingen. Daarnaast is werking als enkelvoudig middel waargenomen in recidiverende amyloïdose en indolent non-hodgkinlymfoom.

Al met al laat ixazomib tekenen van antitumoractiviteit zien, zoals blijkt uit een afname van tumorlast met ten minste 50% bij sommige patiënten, waaronder patiënten die eerder intensief zijn behandeld en patiënten die de diagnose recent hebben gekregen, en het verlengt de stabilisatie van de onderliggende ziekte bij andere patiënten in alle lopende onderzoeken. Hoewel er steeds nieuwe gegevens worden verzameld die het klinisch voordeel van dit geneesmiddel verder bevestigen, ondersteunen de opkomende gegevens de voortgaande ontwikkeling van ixazomib voor de behandeling van patiënten met maligne hematologische en solide tumoren evenals ixazomib als onderdeel van tweevoudige therapie voor RRMM.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Vergelijken van het effect van ixa+dex versus pom+dex op progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met recidiverend en/of refractair multipel myeloom (RRMM) die ten minste twee eerdere behandellijnen hebben gevolgd, waaronder lenalidomide en een proteasoomremmer, en die refractair voor lenalidomide maar niet refractair voor proteasoomremmers zijn.

Secundaire doelstellingen:

- Vergelijken van algehele overleving (OS) bij patiënten die zijn behandeld met ixa+dex versus pom+dex
- Vergelijken van responsduur, totale responsfrequentie (ORR), tijd tot respons, en tijd tot progressie met ixa+dex versus pom+dex.
- Verkrijgen van gegevens over gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (QOL) in verband met lichamelijk functioneren van patiënten die zijn behandeld met ixa+dex versus pom+dex.
- Beoordelen van gezondheidsgerelateerde QOL aan de hand van de scoringstool met aanvullende functionele en symptoomschalen in de Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) en aan de hand van de Quality of Life Questionnaire-multiple myeloma module (EORTC QLQ-MY20) van de EORTC en het 5-dimensionale classificatiesysteem in de 5-Dimensional Health Questionnaire (EQ-5D-5L) van EuroQol.
- Evalueren van zorggebruik (HU) door patiënten die ixa+dex krijgen versus degenen die pom+dex krijgen.
- Gegevens over plasmaconcentratie/tijd voor ixazomib voor de farmacokinetische karakterisering van de ixazomib-populatie en het uitvoeren van blootstelling/respons-analyses voor patiënten die ixa+dex krijgen.

Veiligheid:

- Vergelijken van veiligheid/verdraagbaarheid van ixa+dex met die van pom+dex.

Onderzoeksopzet

Onderzoek C16029 is een gerandomiseerd, open-label, fase II-onderzoek. De 3 stratificatiefactoren zijn stadium volgens International Staging System (I of II vs. III bij opname in het onderzoek), eerdere behandellijnen (2 vs. 3 of meer), en leeftijd (<65 vs. ≥65 jaar). De patiënten zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 3:2 voor het krijgen van ixazomib+dexamethason (ixa+dex; arm A) of pomalidomide+dexamethason (pom+dex; arm B), tot eerste bevestigde progressieve ziekte (PD) of onaanvaardbare toxiciteiten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm A Ixazomib zal worden toegediend op een startdosis van 4 mg, met escalatie tot 5,5 mg

in cyclus 2 voor patiënten die de dosis van 4 mg in cyclus 1 verdragen (met name patiënten zonder nieuwe graad 1 perifere neuropathie met pijn of andere ixazomib-gerelateerde $\geq$ graad 2 niet-hematologische of $\geq$ graad 3 neutropenie of trombocytopenie in cyclus 1). Patiënten die dosisverlagingen, stabilisering of uitstel hebben gehad vanwege toxiciteiten door ixazomib krijgen geen dosisesescalatie. Dosisesescalatie na de start van cyclus 2 is alleen toegestaan wanneer dosisesescalatie onbedoeld was overgeslagen in cyclus 2. Ixazomib zal oraal worden toegediend op dag 1, 8 en 15 van elke 28-daagse cyclus, gecombineerd met oraal dexamethason 20 mg (of 10 mg indien de patiënt $\geq$ 75 jaar is) op dag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 en 23 van elke 28-daagse cyclus tot progressie van de ziekte. In gevallen waarbij alleen tabletten van 4 mg dexamethason verkrijgbaar zijn (bijv. als 4 mg dexamethason de enige beschikbare dosering is), wordt het volgende dexamethason-schema aanbevolen voor patiënten $\geq$ 75 jaar: 12 mg dexamethason wordt gegeven op dag 1, 8, 15 en 22 van elke 28-daagse cyclus; en 8 mg dexamethason wordt gegeven op dag 2, 9, 16 en 23 van elke 28-daagse cyclus. Arm B Pomalidomide zal per 4 mg oraal worden toegediend op dag 1 tot 21 van elke 28-daagse cyclus, gecombineerd met oraal dexamethason 40 mg (of 20 mg indien de patiënt $\geq$ 75 jaar is) op dag 1, 8, 15 en 22 van elke 28-daagse cyclus tot progressie van de ziekte.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende ongemakken en risico's zijn hieronder vermeld:

- Een verlaagd aantal bloedplaatjes, wat de kans op bloedingen kan verhogen
- Huiduitslag, wat kan variëren van een paar rode plekken of vlekjes tot bultjes die al dan niet kunnen jeuken op een paar plekken of over het hele lichaam
- Vermoeid of zwak gevoel
- Misselijkheid
- Overgeven
- Diarree
- Een verdoofd, tintelend of pijnlijk gevoel in handen en voeten
- Obstipatie (verstopping)
- 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

RISICO'S VAN DE ONDERZOEKSPROCEDURES

Naast de risico's die alle onderzoeksgeneesmiddelen met zich meebrengen, kunnen de standaard naaldprikken voor bloedafnames pijn, bloedingen en (in zeldzame gevallen) infectie veroorzaken op de plaats waar bloed wordt afgenomen.

Tot de mogelijke bijwerkingen van beenmergaspiratie/-biopsie behoren bloedingen, infectie, bloedingen, ongemak en/of pijn op de aspiratie-/biopsieplaats en eventuele bijwerkingen van de plaatselijke verdoving (pijn of bloedingen op de injectieplaats).

De röntgenopname, röntgenopname van het skelet, MRI- of CT-scans in verband met dit onderzoek vinden doorgaans even vaak plaats als wanneer u niet aan een

klinisch onderzoek zou meedoen. Deze scans kunnen gepaard gaan met een aantal bijwerkingen of risico's. Veel proefpersonen krijgen tijdens het maken van een MRI- of CT-scan last van claustrofobie (angst om in een afgesloten ruimte te zijn). Daarnaast zijn de risico's in verband met blootstelling aan straling door deze scans onduidelijk en nog niet geheel in kaart gebracht.

Raadpleeg het overzicht van de overige bijwerkingen van Ixazomib in sectie 8.8.1 van het protocol

Raadpleeg het overzicht van de pomalidomide bijwerkingen in sectie 8.8.2 van het protocol

Voordeel:

Het kan voor de patient de tijd verlengen zonder dat er ziekte progressie optreed

Contactpersonen

Publiek

Millenium Pharmaceuticals

Landsdowne Street 40
Cambridge 02139MA
US

Wetenschappelijk

Millenium Pharmaceuticals

Landsdowne Street 40
Cambridge 02139MA
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)

- Volwassen patiënten (leeftijd ≥ 18 jaar) die zijn gediagnosticeerd met multipel myeloom (MM) volgens de standaardcriteria.
- Alle patiënten moeten een recidive of ziekteprogressie hebben gehad nadat ze 2 of meer eerdere lijnen van systemische behandeling hebben gevolgd. (Een behandellijn wordt gedefinieerd als 1 of meer cycli van een voorgenomen behandelprogramma; dit kan bestaan uit 1 of meer voorgenomen cycli van behandelingen met één middel of combinatietherapie, alsook een reeks behandelingen toegediend op voorgenomen wijze. Een voorgenomen behandeling bestaande uit bijvoorbeeld inductietherapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie, gevolgd door onderhoud wordt beschouwd als 1 behandellijn. Doorgaans wordt elke behandellijn van elkaar gescheiden door ziekteprogressie.)
- Alle patiënten moeten refractair voor lenalidomide zijn, gedefinieerd als ten minste 2 opeenvolgende cycli lenalidomide als enkelvoudig middel of in een lenalidomide-bevattend regime hebben gevolgd, en ziekteprogressie hebben gehad tijdens behandeling met lenalidomide of binnen 60 dagen na de laatste dosis lenalidomide. De startdosis lenalidomide moet 25 mg zijn geweest (of zelfs 10 mg in geval van nierinsufficiëntie of andere veiligheidskwesties), en de laatste dosis moet minimaal 10 mg zijn geweest.
- Alle patiënten moeten ten minste 2 opeenvolgende cycli van een bortezomib- of carfilzomib-bevattend regime hebben gevolgd, en ofwel:
 - ten minste een gedeeltelijke respons (PR) hebben behaald en geen ziekteprogressie hebben gehad tijdens de behandeling met bortezomib of carfilzomib of binnen 60 dagen na de laatste dosis bortezomib of carfilzomib, OFWEL
 - intolerantie voor bortezomib en/of carfilzomib hebben vertoond (gedefinieerd als stopzetting vanwege geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen vóór voltooiing van de voorgenomen behandelkuur) zonder ziekteprogressie bij de start van het volgende regime.
- Alle patiënten moeten een Eastern Cooperative Oncology Group score van 0 t/m 2 hebben.
- Alle patiënten moeten meetbare ziekte hebben, gedefinieerd als M-proteïne in serum ≥ 1 g/dl (≥ 10 g/l) of M-proteïne in urine ≥ 200 mg/24 uur en moeten een gedocumenteerd MM-isotype via immunofixatie (centraal laboratorium) hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die voldoen aan een of meer van de volgende exclusiecriteria mogen niet deelnemen aan de studie:

- De patiënten mogen niet eerder ixazomib of pomalidomide hebben gekregen en mogen niet hebben deelgenomen aan een eerder klinisch onderzoek met ixazomib.
- Eerdere allogene beenmergtransplantatie in een eerdere therapielijn of eerdere autologe stamceltransplantatie in de laatste voorgaande therapielijn - tenzij de autologe stamceltransplantatie een jaar of langer vóór de ziekteprogressie werd uitgevoerd.
- Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven of een positieve serumzwangerschapstest hebben tijdens de screeningsperiode.
- Elke ernstige medische of psychiatrische ziekte die volgens de onderzoeker de voltooiing van de behandeling volgens dit protocol kan verhinderen, zoals levensbedreigende ziekten die geen verband houden met kanker.
- Gediagnosticeerd met of behandeld voor een andere maligniteit binnen 2 jaar vóór randomisatie, of eerder gediagnosticeerd met een andere maligniteit en enig bewijs hebben van residuele, aanhoudende of terugkerende ziekte. Patiënten met nonmelanoom huidkanker of carcinoom in situ van welke aard dan ook, zijn niet uitgesloten als ze een volledige resectie hebben ondergaan.
- Diagnose van smeulend MM (zie bijlage D), macroglobulinemie van Waldenström, POEMS (polyneuropathie, abnormale vergroting van de organen, endocrinopathie, monoklonale gammopathie en huidveranderingen) syndroom, plasmacel leukemie, primaire amyloïdose, myelodysplastisch syndroom of myeloproliferatief syndroom.
- Bekende allergie voor een van de studiemedicijnen of hun analogen, of hulpstoffen in de verschillende formuleringen.
- Perifere neuropathie graad 1 met pijn of perifere neuropathie van graad 2 en hoger met welke oorzaak dan ook ten tijde van klinisch onderzoek tijdens de screeningperiode.
- Behandeling met onderzoeksproducten of met chimerische of volledig menselijke monoklonale antilichamen binnen 30 dagen vóór randomisatie, systemische antikankertherapie of radiotherapie binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie ("spot" -bestraling voor pijngebieden is toegestaan), en ingrijpende chirurgie binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie.
- Bekende gastro-intestinale ziekte of gastro-intestinale procedure die de orale absorptie of tolerantie van de onderzoeksbehandeling kan verstoren, waaronder slikproblemen.
- Ernstige infectie waarvoor parenterale antibiotica nodig is, of een andere ernstige infectie binnen 14 dagen vóór randomisatie.
- betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel bij MM (door klinische symptomen en tekenen).
- Lopende of actieve systemische infectie, bekend humaan immunodeficiëntievirus-RNA-positief, bekend hepatitis B-oppervlakte-antigeen seropositief of bekend hepatitis C-virus-RNA-positief.

Opmerking: Patiënten met een positief hepatitis B-kernantilichaam kunnen

deelnemen, maar moeten negatief testen voor hepatitis B-virus-DNA. Patiënten met positief hepatitis C-antilichaam kunnen deelnemen, maar moeten hepatitis C-virus-RNA-negatief zijn.

- Systemische behandeling met sterke cytochroom P-450 3A-inducers (rifampin, rifapentine, rifabutine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital) of gebruik van sint-janskruid binnen 14 dagen vóór randomisatie.

- Toegeven van of van bewijs van illegaal drugsgebruik, drugsmisbruik of alcoholmisbruik.

- Voorgeschiedenis van ernstige huidreacties, waaronder overgevoelighedsreacties zoals het Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), en het geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*; DRESS), in de context van behandeling met lenalidomide of thalidomide (zie sectie 8.7 van het protocol voor meer informatie)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	22-02-2018
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ixazomib

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2020
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	EUCTR2016-004742-28-NL
CCMO	NL62127.028.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 01-06-2020

Datum resultaten gemeld: 22-11-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

18-07-2022