

Open-label, multi-centrische, single-armstudie naar de veiligheid en werkzaamheid van pomalidomide (CC-4047) als monotherapie bij patiënten met refractair of gerecidiveerd en refractair multipel myeloom: een gecombineerde studie met de klinische studie CC-4047-MM-003

Gepubliceerd: 19-05-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

De primaire doelstelling is: De doeltreffendheid van pomalidomide (CC-4047) monotherapie testen bij patiënten met refractaire of recidiverende en refractaire multipel myeloom die deelnamen aan de studie CC-4047-MM-003 en waarbij de studiebehandeling...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Botstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39077

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CC-4047-MM-003/C

Aandoening

- Botstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

multipel myeloom, soort van beenmergkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: multipel myeloom, pomalidomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is een algehele reactiegraad, gebruik makend van de nieuwe International Myeloma Working Group Uniform (IMWG) -reactiecriteria. Een analyse waarbij een vergelijking wordt gemaakt tussen de resultaten van de reactie-evaluaties, beoordeeld volgens de EMBT-criteria (Blade, 1998) en die van de IMWG-criteria zal ook uitgevoerd worden

Secundaire uitkomstmaten

- Veiligheid (type, frequentie, en ernst van ongewenste voorvallen [AE*s] en de verhouding van de AE*s tot de studiemedicatie)
- Progressievrije overleving (PFS)
- Tijd tot progressie (TTP)
- Reactieduur
- Algehele overleving (OS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

2 - Open-label, multi-centrische, single-armstudie naar de veiligheid en werkzaamheid ... 4-05-2025

Het fase 1-segment van de Celgene-gesponsorde studie CC-4047-MM.-002 bepaalde de maximum getolereerde dosis (MTD) pomalidomide bij deze patiëntenpopulatie op 4 mg/dag. Bij studie CC-4047-MM-002, werden reacties vastgesteld bij zowel de dosisniveaus van 2 als 4 mg; nochtans, werden de beste respons en de duur van reactie geassocieerd met een dosis pomalidomide van 4 mg/dag (de startdosis in de huidige studie) in cyclische 21 van het 28-dagen doseringsprogramma. Per 28-dagencyclus zal dit regime een wekelijkse rustperiode voor beenmergherstel toestaan om het optreden van neutropenie te minimaliseren, die tijdens het fase 1- segment van de studie DLT*s waren. Het fase 2-segment van studie CC-4047-MM.-002 begon in november 2009 en sinds 22 september 2010 is de inschrijving voltooid en zijn 221 patiënten ingeschreven.

De resultaten van een aantal studies geïnitieerd door onderzoekers wijzen erop dat pomalidomide reactie geeft bij patiënten die resistent zijn aan lenalidomide, een andere IMiDs®-samenstelling, welke aanleunen bij de niet-klinische resultaten die vastgesteld werden bij lenalidomide-resistente cellen (Adams, 2009). De fase 2-studie die pomalidomide plus dexamethasone in lage dosis gebruikt voor recidiverende multipel myeloom (Lacy, 2009; 2010) toonde een reactieratio van 40% in lenalidomiderefractaire patiënten. Deze resultaten impliceren geen kruisresistentie voor pomalidomide, wat suggereert dat er een speciale rol is weggelegd voor dit medicijn bij de behandeling van refractaire/ recidiverende patiënten. Tot dusver heeft pomalidomide een aanvaardbaar veiligheidsprofiel en de meest voorkomende hematologische toxiciteit door patiënten ervaren is (non-febriele) neutropenie, welke onder controle kan gehouden worden door dosisverminderingen of onderbrekingen en groeifactoren. De meest gangbare non-hematologische intoxicaties zijn moeheid en longontsteking.

Gebaseerd op deze gepubliceerde gegevens, wordt verwacht dat pomalidomide een klinisch voordeel biedt aan die patiënten die een hoge medische nood hebben waaraan men niet tegemoet kan komen en die zeer beperkte behandelingsopties hebben. Deze studie zal meer informatie verstrekken over de veiligheid en de doeltreffendheid van pomalidomide als enkele agens bij patiënten die refractair of recidiverend zijn na verschillende therapie-opties.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is:

De doeltreffendheid van pomalidomide (CC-4047) monotherapie testen bij patiënten met refractaire of recidiverende en refractaire multipel myeloom die deelnamen aan de studie CC-4047-MM-003 en waarbij de studiebehandeling met enkel dexamethasone (behandelingsarm B) beëindigd werd na de ontwikkeling van een vastgestelde ziekteprogressie.

De secundaire doelstelling is:

De veiligheid van pomalidomide monotherapie evalueren bij patiënten met refractaire of recidiverende en refractaire multipel myeloom die deelnamen aan

de studie CC-4047-MM-003 en waarbij de studiebehandeling met enkel dexamethasone (behandelingsarm B) beëindigd werd na de ontwikkeling van een vastgestelde ziekteprogressie.

Onderzoeksopzet

Studie CC-4047-MM003/C is een nevenstudie (companion study) van klinische studie CC-4047-MM-003. Voor studie CC-4047-MM-003/C zullen proefpersonen worden gerekruteerd die hun studiebehandeling met enkel dexamethason (behandelingsarm B) in studie CC-4047-MM-003 hebben stopgezet omwille van ziekteprogressie. Op basis van het voornaamste inclusie criterium kunnen in de nevenstudie enkel alle evalueerbare proefpersonen uit de CC-4047-MM-003 studie worden opgenomen, die hun behandeling met enkel dexamethason (behandelingsarm B) hebben stopgezet als gevolg van gedocumenteerde ziekteprogressie volgens de International Myeloma Working Group (IMWG) criteria en op basis van het oordeel van een onafhankelijke adjudicatiecontrolecommissie (Independent Review Adjudication Committee - IRAC) na ten minste gestart te zijn met de tweede behandelingscyclus met dexamethason. Proefpersonen die de behandeling met enkel dexamethason (behandelingsarm B) stopzetten als gevolg van toxiciteit of intolerantie voor dexamethason en niet als gevolg van de ontwikkeling van bevestigde progressieve ziekte, zullen niet in aanmerking komen voor opname in de nevenstudie.

Naar schatting zal 30 % tot 60 % van de proefpersonen in de controlearm van studie CC-4047-MM-003 (enkel dexamethason; n = 142) mogelijk worden opgenomen in de nevenstudie. Het geschatte aantal proefpersonen in studie CC-4047-MM-003/C zal dus ongeveer 42-85 bedragen. De opname van proefpersonen staat open voor alle onderzoekscentra die deelnamen aan studie CC-4047-MM-003 (EU, Zwitserland, Rusland, Australië en Canada).

In figuur 1 van het protocol ziet u een overzicht van de stroom en overgang tussen CC-4047-MM-003 en CC-4047-MM-003/C. Voor proefpersonen met eindevaluaties voor de behandeling in de studie CC-4047-MM-003 die gedaan zijn binnen < 28 dagen van screening voor studie CC-4047-MM-003/C, hoeven overlappende evaluaties niet herhaald te worden voor screening in deze studie indien goedgekeurd door het studieteam. Als de evaluaties > 28 dagen voor screening hebben plaatsgevonden, moeten ze worden herhaald in de screeningfase. De proefpersonen komen niet in aanmerking voor deelname aan de nevenstudie als er 120 dagen of meer zijn verstreken sinds ze hun deelname aan de CC-4047-MM-003 studie hebben stopgezet. Er zijn geen andere antimyloomtherapieën toegestaan vanaf het ogenblik van ziekteprogressie tijdens CC-4047-MM-003 tot het ogenblik waarop de behandeling in de nevenstudie wordt ingesteld.

De aanvangsdosis oraal pomalidomide bedraagt 4 mg per dag van dag 1-21 en dit om de 28 dagen. Dosisonderbrekingen en -verlagingen zijn toegestaan tijdens de studie. Alle proefpersonen die aan de studie deelnemen, zullen doorgaan tot ze

de studiemedicatie stopzetten omwille van ziekteprogressie of om een andere reden. Voor alle proefpersonen zullen de studiebezoeken en seriële metingen van de veiligheid en de werkzaamheid verlopen zoals beschreven in Tabel 1 Tabel Studieprocedures (zie protocol).

Onderzoeksproduct en/of interventie

/

Inschatting van belasting en risico

Patient moet visites afleggen aan het ziekenhuis zoals beschreven bij punt E2. De volgende belastende studiehandelingen worden uitgevoerd volgens het schema op pagina 31 van het protocol:

- beenmergbiopsie of aspiraats
- ECG
- lichamelijk onderzoek
- zwangerschapstest
- bloedafname
- Invullen vragenlijsten

De risico's van de studie staan beschreven in de bijlage van het patiënteninformatie- en toestemmingsformulier.

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit NJ 07901
US

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit NJ 07901
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. De studiepopulatie bestaat uit proefpersonen met refractair of recidiverend en refractair multipel myeloom, die hebben deelgenomen aan studie CC-4047-MM-003 en die de studiebehandeling met enkel dexamethason (behandelingsarm B) hebben stopgezet na ten minste gestart te zijn met de tweede behandelingscyclus met dexamethason omwille van bevestigde ziekteprogressie volgens de IMWG-criteria en volgens een IRAC.
2. De proefpersoon moet ≥ 18 jaar zijn op het ogenblik van de ondertekening van het geïnformeerde toestemmingsformulier.
3. De proefpersoon moet een geïnformeerd toestemmingsformulier begrijpen en vrijwillig ondertekenen voordat studiegerelateerde onderzoeken/procedures worden uitgevoerd. De enige uitzondering is wanneer een skeletonderzoek werd uitgevoerd maximaal 90 dagen voor het begin van Cyclus 1. In dit geval is een nieuw onderzoek niet vereist.
4. De proefpersoon moet in staat zijn om de geplande studiebezoeken af te leggen en alle andere vereisten uit het protocol na te leven.
5. De proefpersoon moet een gedocumenteerde diagnose van multipel myeloom en meetbare ziekte hebben (serum M-proteïne $\geq 0,5$ g/dl of urine M-proteïne ≥ 200 mg/24 uur).
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus van 0, 1 of 2.
7. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen (FCBP*) moeten ermee instemmen om 2 betrouwbare vormen van anticonceptie tegelijkertijd te gebruiken of om zich te onthouden van heteroseksueel contact gedurende ten minste 28 dagen vooraleer met de studiemedicatie te starten, tijdens deelname aan de studie (inclusief onderbrekingen van de dosis) en gedurende ten minste 28 dagen na het einde van de studiebehandeling; ze moeten ook bereid zijn om tijdens deze periode geregeld een zwangerschapstest te ondergaan.
8. Vrouwen moet ermee instemmen om geen borstvoeding te geven zolang ze aan de studie deelnemen en tot 28 dagen na stopzetting van de studiemedicatie.
9. Mannen moeten ermee instemmen om een latex condoom te gebruiken bij elk seksueel contact met FCBP zolang ze deelnemen aan de studie en nog 28 dagen na stopzetting van

deze studie, zelfs wanneer ze een geslaagde vasectomie hebben ondergaan.

10. Mannen moeten er ook mee instemmen om geen ejaculaat of sperma te doneren zolang ze pomalidomide nemen en nog 28 dagen na stopzetting van deze studiebehandeling.
11. Alle proefpersonen moet ermee instemmen om geen bloed te geven zolang ze het studiegeneesmiddel nemen en nog 28 dagen na stopzetting van de studiemedicatie.
12. Alle proefpersonen moeten beloven dat ze geen studiemedicatie zullen delen met anderen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen met multipel myeloom die niet werden behandeld in het kader van studie CC-4047-MM-003 (arm B).
2. Proefpersonen die antimyeloom- of antikankertherapieën hebben gehad in de laatste 14 dagen van de wash-outperiode voor instelling van de studiebehandeling.
3. Proefpersonen die studie CC-4047-MM-003 ≥ 120 dagen hebben stopgezet.
4. Proefpersonen die andere antimyeloomtherapieën beginnen vanaf het ogenblik van ziekteprogressie tijdens CC-4047-MM-003 tot het ogenblik waarop de behandeling in de nevenstudie wordt ingesteld.
5. Eén van de volgende afwijkingen:
 - Absolute neutrofielentelling (ANC) $< 1.000/\mu\text{l}$
 - Plaatjestelling $< 75.000/\mu\text{l}$ voor proefpersonen bij wie $< 50\%$ van de kernhoudende cellen in het beenmerg plasmacellen zijn; of een plaatjestelling $< 30.000/\mu\text{l}$ voor proefpersonen bij wie $\geq 50\%$ van de kernhoudende cellen in het beenmerg plasmacellen zijn.
 - Creatinineklaring < 45 ml/min. volgens de Cockcroft-Gault formule. Als de creatinineklaring berekend van de 24-u urine ≤ 45 ml/min. is, komt de patiënt in aanmerking voor de studie.
 - Gecorrigeerd serumcalcium > 14 mg/dl ($> 3,5$ mmol/l)
 - Hemoglobine < 8 g/dl ($< 4,9$ mmol/l; eerdere RBC-transfusie of gebruik van recombinant humaan erythropoïetine is toegestaan)
 - Serum SGOT/AST of SGPT/ALT $> 3,0$ x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)
 - Totaal serumbilirubine $> 2,0$ mg/dl ($34,2 \mu\text{mol/L}$); of $> 3,0$ x ULN voor patiënten met erfelijke goedaardige hyperbilirubinemie
6. Voorgeschiedenis van maligniteiten buiten MM, tenzij de proefpersoon al ≥ 3 jaar ziektevrij is. Uitzonderingen zijn:
 - Basaal- of epitheelcelcarcinoom van de huid
 - In situ carcinoom van de baarmoederhals of de borst
 - Incidenteel histologisch bewijs van prostaatkanker (TNM-stadium T1a of T1b)
7. Overgevoeligheid voor thalidomide of lenalidomide. (Dit omvat uitslag van $\geq$ Graad 3 tijdens een eerdere behandeling op basis van thalidomide of lenalidomide).
8. Perifere neuropathie $\geq$ graad 2.
9. Proefpersonen die een transplantatie hebben ondergaan met allogeen beenmerg of allogene perifere bloedstamcellen minder dan 12 maanden voor de start met de studiebehandeling, en die ten minste gedurende 4 weken voor de start van de studiebehandeling niet gestopt zijn met de immunosuppressieve behandeling, en die

momenteel afhankelijk zijn van deze behandeling.

10. Proefpersonen die van plan zijn om een stamceltransplantatie te ondergaan of die hiervoor in aanmerking komen.

11. Proefpersonen met één van volgende aandoeningen:

- Congestief hartfalen (NY Heart Association Klasse III of IV)
- Myocardinfarct in de 12 maanden voorafgaand aan het instellen van de studiemedicatie
- Onstabiele of slecht gecontroleerde angina pectoris, inclusief de Prinzmetal-variant van angina pectoris

12. Proefpersonen die in de 14 dagen voorafgaand aan de instelling van de studiemedicatie het volgende hebben ondergaan:

- Plasmaferese
- Zware chirurgische ingreep (kyfoplastie wordt niet beschouwd als een zware ingreep)
- Bestraling

13. Gebruik van onderzoeksgeneesmiddelen in de 28 dagen of 5 halfwaardetijden (naargelang wat het langst is) voorafgaand aan opname in de studie.

14. Proefpersonen met chronische aandoeningen zoals reumatoïde artritis, multiple sclerose en lupus, bij wie de kans groot is dat ze naast de studiebehandeling bijkomende behandeling met steroïden of immunosuppressiva nodig zullen hebben.

15. Elke aandoening waarbij laboratoriumafwijkingen aanwezig zijn waardoor de proefpersoon een onaanvaardbaar risico zou lopen als hij/zij aan de studie zou deelnemen.

16. Incidentie van gastro-intestinale ziekte, die de absorptie van pomalidomide significant zou kunnen beïnvloeden.

17. Proefpersonen die niet in staat of bereid zijn om een preventieve behandeling tegen bloedklonters te ondergaan.

18. Elke ernstige medische aandoening, laboratoriumafwijking of psychiatrische ziekte waardoor de proefpersoon niet in staat zou zijn om het geïnformeerde toestemmingsformulier te ondertekenen.

19. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

20. Bekende hiv-positiviteit of actieve infectieuze hepatitis A, B of C.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 15-11-2012
Aantal proefpersonen: 9
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nvt
Generieke naam: Pomalidomide
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-10-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-01-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-02-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	02-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam
(Rotterdam)

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	EUCTR2010-023343-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01324947
CCMO	NL36039.078.11