

Een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid worden vergeleken van pomalidomide (POM), bortezomib (BTZ) en een lage dosis dexamethason (LD-DEX) met bortezomib en een lage dosis dexamethason bij proefpersonen met recidiverend of refractair multipel myeloom (MM)

Gepubliceerd: 15-04-2015 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Doelstellingen van het onderzoek Het vergelijken van de werkzaamheid van POM + BTZ + LD-DEX met die van BTZ + LD-DEX bij proefpersonen met recidiverend of refractair MM
Secundaire doelstellingen: Het evalueren van de veiligheid en bijkomende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44661

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

POM-CC-4047-MM-007

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

beenmergkanker, multipel myelom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: Celgene Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BORTEZOMIB, DEXAMETHASONE, MULTIPEL MYELOOM, POMALIDOMIDE

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primair eindpunt

- Progressievrije overleving (PFS)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- Totale overleving (OS)
- Veiligheid (type, frequentie, ernst en hevigheid van bijwerkingen en de samenhang tussen bijwerkingen en het onderzoeksgeneesmiddel of vergelijkingsgeneesmiddel)
- Algeheel responspercentage (ORR) (gebruikmakend van de uniforme responscriteria van de International Myeloma Working Group [IMWG])
- Responsduur

Exploratieve eindpunten

- ORR (gebruikmakend van de criteria van de European Group for Blood and Marrow Transplantation [EBMT])

- Tijd tot respons
- Tijd tot progressie (TTP)
- Analyse van de werkzaamheid in subgroepen
- Progressievrije overleving na volgende lijnsbehandeling (PFS2)
- POM-concentraties in plasma
- Klinische voordelen (verbetering in de hemoglobinewaarde, verbetering in de nierfunctie, verbetering van de ECOG performance status, verbetering in hypercalcemie, verbetering in non-myeloom immunoglobulinen)
- Vragenlijstmodule over de kwaliteit van leven (QoL) van The European Organization for Research and Treatment of Cancer voor patiënten met multipel myeloom (EORTC QLQ-MY20), vragenlijstmodule over de kwaliteit van leven (QoL) met kanker voor patiënten met kanker (EORTC QLQ-C30) en het beschrijvende systeem van de EQ-5D
- Minimale residuele ziekte (MRD), genomische biomarkers, moleculaire/mechanistische biomarkers en immuunbiomarkers uitsluitend voor proefpersonen die toestemming hiervoor geven (optioneel)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipel myeloom (MM) is een zeldzame en ongeneeslijke progressieve neoplastische ziekte die 10% van alle hematologische maligniteiten uitmaakt. Volgens een schatting waren er in 2010 in de Verenigde Staten (VS) 20.180 nieuwe ziektegevallen en 10.650 overlijdensgevallen ten gevolge van de ziekte (Jemal, 2010).

Er is significante vooruitgang geboekt bij de behandeling van nieuw gediagnosticeerde MM met verschillende combinaties van melfalan, prednison, dexamethason, doxorubicine, thalidomide, lenalidomide en proteasoomremmers

(bortezomib) en autologe stamceltransplantatie na hooggedoseerde chemotherapie bij geschikte patiënten (National Comprehensive Cancer Network [NCCN] Clinical Practice Guidelines in Oncology for MM, 2012; Child, 2003; Feraud, 2005). De laatste jaren hebben innovatieve therapieën zoals proteasoomremmers en immunomodulatoren de prognose voor eerder behandelde MM-patiënten verbeterd (Kumar, 2008). Bij het merendeel van de patiënten heeft de ziekte echter een recidiverend beloop, ongeacht het behandelregime of de aanvankelijke respons op de behandeling. MM is nog altijd niet te genezen met conventionele behandelingen, waarbij de mediane overlevingsduur ongeveer 5 jaar bedraagt (Richardson, 2007a). Daarom is er behoefte aan effectievere therapeutische mogelijkheden voor de behandeling van recidiverend of refractair multipel myeloom.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen van het onderzoek

Het vergelijken van de werkzaamheid van POM + BTZ + LD-DEX met die van BTZ + LD-DEX bij proefpersonen met recidiverend of refractair MM

Secundaire doelstellingen:

Het evalueren van de veiligheid en bijkomende werkzaamheid van POM + BTZ + LD-DEX versus BTZ + LD-DEX bij proefpersonen met recidiverend of refractair MM.

Exploratieve doelstellingen:

- Het onderzoeken van de farmacokinetiek van pomalidomide en de relatie tussen blootstelling aan het geneesmiddel en de respons (farmacodynamische effecten, veiligheid en/of werkzaamheid, al naar gelang van toepassing) bij proefpersonen met recidiverend of refractair MM die worden behandeld met pomalidomide
- Het evalueren van de verschillen in farmaco-economie van POM + BTZ + LD-DEX versus BTZ + LD-DEX bij proefpersonen met recidiverend of refractair MM
- Het evalueren van de verschillen in klinische voordelen van POM + BTZ + LD-DEX versus BTZ + LD-DEX bij proefpersonen met recidiverend of refractair MM
- Het evalueren van de verschillen in belangrijke werkzaamheidsvariabelen van POM + BTZ + LD-DEX versus BTZ + LD-DEX binnen gedefinieerde subgroepen
- Het evalueren van de verschillen in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van POM + BTZ + LD-DEX versus BTZ + LD-DEX bij proefpersonen met recidiverend of refractair MM
- Het evalueren van de 'minimal-residual disease' (MRD), genomische, moleculaire/mechanistische en immuunbiomarkers en hun correlatie met klinische uitkomstmaten voor uitsluitend de proefpersonen die hun toestemming geven (optioneel)

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van POM + BTZ + LD-DEX (behandelingsgroep A) versus BTZ + LD-DEX (behandelingsgroep B) bij proefpersonen met recidiverend of refractair MM.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In dit onderzoek worden twee verschillende behandelingen vergeleken. De eerste onderzoeksbehandeling (behandeling A) is een combinatie van pomalidomide, bortezomib en dexamethason; de tweede onderzoeksbehandeling (behandeling B) is een combinatie van bortezomib en dexamethason. De proefpersoon ontvangt de onderzoeksbehandeling in cycli, die elk 21 dagen duren. De eerste cyclus gaat in wanneer de proefpersoon de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling inneemt (cyclus 1, dag 1). Het onderzoek zal 5 jaar duren.

Inschatting van belasting en risico

1. MOGELIJKE VOORDELEN

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek waarin de werkzaamheid en veiligheid worden vergeleken van pomalidomide (POM), bortezomib (BTZ) en een lage dosis dexamethason (LD-DEX) (behandelingsarm A) met bortezomib en een lage dosis dexamethason (behandelingsarm B) bij proefpersonen met recidiverend of refractair multipel myeloom (MM).

De doelen van dit onderzoek zijn als volgt: Het vergelijken van de werkzaamheid van POM + BTZ + LD-DEX met BTZ + LD-DEX bij proefpersonen met recidiverend of refractair MM en het evalueren van de veiligheid en aanvullende werkzaamheid van POM + BTZ + LD-DEX vergeleken met BTZ + LD-DEX bij proefpersonen met recidiverend of refractair MM.

Voor behandelingsarm A (POM + BTZ + DEX) werd de dosis gebaseerd op de resultaten van het CC-4047-MM-005 (MM-005) fase 1-MTD-onderzoek door middel van dosisescalatie, waarin bortezomib werd toegediend via intraveneuze infusie. In het MM-005-onderzoek werd de geplande maximale dosis (MPD), POM (4 mg) + IV BTZ (1,3 mg/m²) en DEX (20 mg voor proefpersonen met een leeftijd van ≤ 75 jaar/10 mg voor proefpersonen met een leeftijd van > 75 jaar) bereikt zonder dosisbeperkende toxiciteiten. Aan de hand van een vroeg onderzoek naar de MTD van alleen POM (Richardson, 2013) en de bevindingen in MM-005 werd bepaald dat de MPD de optimale dosis was voor de drievoudige combinatietherapie. Vervolgens werd MM-007 gestart met de MPD-dosis voor de combinatie van POM + BTZ + LD-DEX (met IV BTZ).

Tijdens de uitvoering van het MM-005-onderzoek werd subcutane toediening (SC) van BTZ goedgekeurd als alternatieve toedieningsmethode voor BTZ (23 jan 2013). Voor de SC BTZ werd een lagere incidentie van neurotoxiciteit gemeld in vergelijking met de IV BTZ (Velcade® voorschrijfinformatie, 2014). Ten behoeve van verkenning van de SC-route van BTZ-toediening in combinatie met POM en DEX werd het MM-005-protocol aangepast; er werd een cohort toegevoegd van 6 proefpersonen die de MPD/optimale dosis voor de combinatie van POM + BTZ + LD-DEX kregen, waarbij BTZ werd toegediend via subcutane injectie. Op basis van de gegevens met betrekking tot veiligheid, werkzaamheid en PK voor deze SC BTZ-cohort en de algemene hantering in de medische praktijkvoering van SC BTZ als behandelnorm vanwege verminderde neurotoxiciteit, wordt BTZ nu subcutaan toegediend bij beide armen van het MM-007-onderzoek (behandelingsarm A en B). Proefpersonen die hebben ingestemd met het oorspronkelijke MM-007-protocol

kunnen, ter beoordeling van de behandelende arts, doorgaan met IV BTZ of overschakelen naar SC BTZ. Voor naar MM-007 gerandomiseerde proefpersonen onder IV BTZ-behandeling blijft de situatie ongewijzigd.

Multipel myeloom (MM) is een zeldzame en ongeneeslijke progressieve neoplastische ziekte die 10% van alle hematologische maligniteiten uitmaakt. Volgens een schatting waren er in 2010 in de Verenigde Staten (VS) 20.180 nieuwe ziektegevallen en 10.650 overlijdensgevallen ten gevolge van de ziekte (Jemal, 2010).

Er is significante vooruitgang geboekt bij de behandeling van nieuw gediagnosticeerde MM met verschillende combinaties van melfalan, prednison, dexamethason, doxorubicine, thalidomide, lenalidomide en proteasoomremmers (bortezomib) en autologe stamceltransplantatie na hooggedoseerde chemotherapie bij geschikte patiënten (National Comprehensive Cancer Network [NCCN] Clinical Practice Guidelines in Oncology for MM, 2012; Child, 2003; Ferman, 2005). De laatste jaren hebben innovatieve therapieën zoals proteasoomremmers en immunomodulatoren de prognose voor eerder behandelde MM-patiënten verbeterd (Kumar, 2008). Bij het merendeel van de patiënten heeft de ziekte echter een recidiverend beloop, ongeacht het behandelregime of de aanvankelijke respons op de behandeling. MM is nog altijd niet te genezen met conventionele behandelingen, waarbij de mediane overlevingsduur ongeveer 5 jaar bedraagt (Richardson, 2007a). Daarom is er behoefte aan effectievere therapeutische mogelijkheden voor de behandeling van recidiverend of refractair multipel myeloom.

Behandelingsmogelijkheden die zijn goedgekeurd voor gebruik bij recidiverende en/of refractaire MM zijn momenteel de volgende: Lenalidomide in combinatie met dexamethason voor de behandeling van patiënten met MM die eerder minimaal één ander behandelingsregime hebben gehad (bortezomib monotherapie voor de behandeling van patiënten met recidiverend MM, gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD) in combinatie met bortezomib voor de behandeling van patiënten met MM die niet eerder met bortezomib zijn behandeld en die eerder minimaal één ander behandelingsregime hebben gehad. Carfilzomib voor de behandeling van multipel myeloom bij patiënten die eerder minimaal twee andere behandelregimes hebben gehad, waaronder zowel bortezomib als een immunomodulerend middel, en die bij voltooiing van de laatste behandeling of binnen 60 dagen daarna ziekteprogressie hebben vertoond. Pomalidomide voor de behandeling van multipel myeloom bij patiënten die eerder minimaal twee andere behandelregimes hebben gehad, waaronder zowel lenalidomide als bortezomib, en die bij voltooiing van de laatste behandeling of binnen 60 dagen daarna ziekteprogressie hebben vertoond. Andere mogelijkheden die kunnen worden overwogen voor salvage-therapie bij MM-patiënten zijn behandeling met alleen thalidomide of thalidomide in combinatie met dexamethason of andere middelen, lenalidomide monotherapie, lenalidomide in combinatie met bortezomib en dexamethason, of lenalidomide of bortezomib in combinatie met cyclofosfamide en dexamethason (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Multiple Myeloma, 2012).

Bortezomib (Velcade®) werd goedgekeurd voor de behandeling van recidiverend of refractair MM op basis van de resultaten van een fase 3-onderzoek

(APEX-onderzoek) waarin bortezomib werd vergeleken met een hoge dosis dexamethason als salvage-therapie. In een bijgewerkte werkzaamheidsanalyse van het APEX-onderzoek bedroeg het responspercentage 43% voor bortezomib tegenover 18% voor dexamethason en was de algemene overleving (OS) 30 maanden bij bortezomib tegenover 23,7 maanden bij dexamethason (Richardson, 2007c). De voordelen van de toevoeging van dexamethason aan bortezomib-behandeling werden aangetoond in het SUMMIT-onderzoek waaraan 202 proefpersonen met recidiverend of refractair MM deelnamen (Richardson, 2003). In dit fase 2-onderzoek ontvingen patiënten 1,3 mg/m² bortezomib gedurende maximaal acht cycli. Bij patiënten met een suboptimale respons werd oraal dexamethason (20 mg per dag, op de dag van en de dag na toediening van bortezomib) aan het regime toegevoegd. Achtenzeventig patiënten die tijdens behandeling met alleen bortezomib een stabiele of progressieve ziekte (PD) hadden kregen daaropvolgend dexamethason in combinatie met bortezomib. Bij 74 van deze 76 patiënten kon de respons op deze combinatie worden beoordeeld, en 13 van deze 74 patiënten (18 procent) vertoonden een minimale of gedeeltelijke respons. Bij 6 van deze 13 patiënten had de ziekte eerder niet gereageerd op behandeling met corticosteroïden.

Derhalve is bortezomib in combinatie met dexamethason opgenomen in de richtlijnen voor de klinische praktijk van de NCCN als aanbeveling van categorie 2A voor salvage-therapie bij MM-patiënten (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for MM, 2012).

De meest recente goedkeuring van Doxil® (doxorubicine HCl) in combinatie met bortezomib heeft geleid tot meer behandelingsmogelijkheden voor patiënten met recidiverend of refractair MM. De goedkeuring van dit regime werd gebaseerd op een fase 3-onderzoek bij 646 patiënten waarin een significante toename werd gezien van de mediane tijd tot ziekteprogressie in de Doxil plus bortezomib-arm in vergelijking met de bortezomib-monotherapie-arm (respectievelijk 9,3 tegenover 6,5 maanden). Vanaf 2010 is deze combinatie in de NCCN-richtlijnen voor de klinische praktijk met betrekking tot multipel myeloom aangeprezen als superieur aan bortezomib-monotherapie voor recidiverend/refractair MM. Er waren echter geen gegevens ingediend die de werkzaamheid van deze combinatiebehandeling ondersteunden bij patiënten die eerder bortezomib hadden gekregen (Orlowski, 2007).

Pomalidomide, [4-amino-2-(2, 6-dioxopiperidine-3-yl) iso-indoline-1], 3-dion, is een nieuw geneesmiddel uit de klasse van immunomodulerende geneesmiddelen (IMiDs®), waartoe ook thalidomide en lenalidomide behoren. IMiD's beïnvloeden het immuunsysteem op verschillende manieren, zoals via het induceren van immuunresponsen, het verhogen van de activiteit van immuuncellen, het wijzigen en moduleren van de inductie van pro- en anti-inflammatoire cytokines en het remmen van ontsteking. Pomalidomide bindt zich aan zijn moleculaire doel-cereblon, een eiwit dat deel uitmaakt van een E3 ubiquitine-ligase complex, dat verantwoordelijk is voor de polyubiquitinatie van substraateiwitten, waardoor deze een doelwit worden voor subcellulaire redistributie en vernietiging door het proteasoom. IMiD's zijn tevens anti-angiogeen. Hoewel hun exacte werkingsmechanisme nog wordt onderzocht, gaat

het hier om middelen die vanwege hun tegen kanker en ontsteking gerichte activiteiten veelbelovend zijn. Behalve dat pomalidomide over anti-tumor, immunomodulerende en anti-fibrotische eigenschappen beschikt, beïnvloedt het ook de regulering van de expressie van foetaal hemoglobine door erytroïde precursors bij gezonde volwassenen, evenals bij volwassenen met sikkelcelziekte (SCD), waardoor het in potentie mogelijkheden biedt als therapeutisch middel voor de behandeling van niet-maligne hematologische aandoeningen zoals SCD en β -thalassemie. De farmacologische eigenschappen van pomalidomide vormen een mogelijk therapeutisch voordeel bij de behandeling van hematologische neoplasma's, zoals multipel myeloom (MM) en myelofibrose (MF), niet-oncologische hematologische aandoeningen zoals SCD, niet-neoplastische, niet-hematologische aandoeningen zoals systemische sclerose (SSC), evenals vaste tumor-neoplasma's, zoals weke delen sarcoom en longkanker. Pomalidomide werd onder de handelsnaam Pomalyst® voor het eerst toegelaten in de VS op 8 februari 2013, voor de behandeling van patiënten met MM die eerder minimaal twee andere behandelregimes hebben gehad, waaronder zowel lenalidomide als bortezomib, en die bij voltooiing van de laatste behandeling of binnen 60 dagen daarna ziekteprogressie hebben vertoond. Pomalidomide werd op 5 augustus 2013 in de EU toegelaten (Imnovid®, oorspronkelijk Pomalidomide Celgene®) in combinatie met dexamethason voor de behandeling van volwassen patiënten met recidiverend en refractair multipel myeloom die eerder minimaal twee andere behandelregimes hebben gehad, waaronder zowel lenalidomide als bortezomib, en die tijdens de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

De meest recente toelating van pomalidomide was die in Canada (Pomalyst*) op 20 januari 2014, voor gebruik in combinatie met dexamethason voor patiënten met MM bij wie zowel bortezomib als lenalidomide niet werkt en die eerder minimaal twee andere behandelregimes hebben gehad en tijdens de laatste behandeling ziekteprogressie hebben vertoond.

Pomalidomide is samengesteld voor orale toediening tijdens klinische onderzoeken in de vorm van gelatine capsules van 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg en 5 mg. In nog lopende, door Celgene gefinancierde onderzoeken is pomalidomide toegediend in doses variërend van 0,5 tot 4 mg eenmaal daags, in de regel in een behandelregime bestaande uit cycli (bijv. dag 1 t/m 21 van een cyclus van 28 dagen) bij klinische onderzoeken op het gebied van hematologie/oncologie.

*

2. POTENTIËLE RISICO'S EN VOORZORGSMaatregelen

Het veiligheidsprofiel van pomalidomide lijkt enige overeenkomsten te vertonen met dat van thalidomide en lenalidomide. Bij humane blootstelling aan pomalidomide zijn de werkelijke overeenkomsten en verschillen echter nog niet volledig opgehelderd en daarom is gepaste waakzaamheid geboden bij het monitoren van de veiligheid van proefpersonen. De zorg voor de individuele proefpersoon moet worden geoptimaliseerd en er moeten alle mogelijke voorzorgsmaatregelen worden genomen om een zorgvuldige medische bewaking te garanderen. Om dit te bereiken wordt van centra die deelnemen aan onderzoeken verwacht dat zij in staat zijn om een hoge standaard van klinische zorg te bieden en dat zij klinisch wetenschappelijk onderzoek uitvoeren overeenkomstig

Good Clinical Practice (GCP).

Zoals op basis van de preklinische ervaring met pomalidomide kon worden verwacht, hadden vaak voorkomende bijwerkingen van het gebruik van pomalidomide betrekking op het bloed- en lymfesysteem, namelijk neutropenie en trombocytopenie.

Deze bijwerkingen kunnen dosisbeperkende toxiciteiten zijn die onder controle moeten worden gebracht via aanpassingen van de dosis, laboratorium- en klinische monitoring en het gebruik van hematopoietische groeifactoren, voor zover nodig. Andere bijwerkingen die werden gezien bij pomalidomide en die ook in verband worden gebracht met andere immunomodulerende middelen (d.w.z. IMiD-verbindingen) zijn onder meer infectie, vermoeidheid, nierfalen, neuropathie, veneuze trombo-embolische voorvallen en constipatie.

Tijdens een toxiciteitsonderzoek van 9 maanden bij apen (rapport CC-4047-TOX-006) werd pomalidomide toegediend in doses van 0,05, 0,1 en 1 mg/kg/dag. In de groep van 1 mg/kg/dag werden met pomalidomide geassocieerde morbiditeit en vroegtijdige euthanasie (3/geslacht) waargenomen die werden toegeschreven aan immunomodulatie/immunosuppressie (verminderd aantal perifere lymfocyten, histologische lymfoïde depletie en hypocellulariteit van het beenmerg), effecten die samenhangen met de farmacologie van pomalidomide. Deze immunosuppressieve effecten werden in verband gebracht met stafylokokkeninfectie en chronische ontsteking van de dikke darm. Villeuze atrofie van de dunne darm en minimale en lichte galgangproliferatie waren ook aanwezig. Daarnaast werden bij 1 van deze vrouwtjes die vroegtijdig werden geëuthanaseerd bevindingen waargenomen die consistent zijn met AML. Klinische observaties en veranderingen in de klinische pathologie en/of het beenmerg waren eveneens consistent met immunosuppressie. In de overlevende dieren werden geen behandelingsgerelateerde veranderingen met betrekking tot lichaamsgewicht, electrocardiografie, bloeddrukmetingen, oftalmologie, en urineanalyse waargenomen. Evaluatie van herstelde dieren 8 weken na stopzetting van de toediening gaf aan dat alle behandelingsgerelateerde bevindingen omkeerbaar waren, met uitzondering van de proliferatie van de intrahepatische galgangen die werd waargenomen bij 1 dier in de groep van 1,0 mg/kg/dag.

De NOAEL was 0,1 mg/kg/dag, wat overeenkomt met een AUC_{24hr} van pomalidomide op dag 272 van 227 en 211 ng•u/ml voor respectievelijk mannelijke en vrouwelijke apen (ongeveer een half zo grote blootstellingsverhouding als bij een klinische dosis van 4 mg).

De cardiovasculaire beoordeling (vitale functies, electrocardiogram [ecg], respiratie en hartfrequentie) die werd uitgevoerd tijdens de onderzoeken van 3 en 9 maanden bij apen (rapport CC-4047-TOX-002 en CC-4047-TOX-006) gaf geen testproductgerelateerde cardiovasculaire veranderingen aan bij doses tot 2 mg/kg/dag gedurende 3 maanden, en tot 1 mg/kg/dag gedurende 9 maanden (C_{max} = 1249 en 653 ng/ml, voor de combinatie van beide geslachten, bij respectievelijk 2 en 1 mg/kg/dag).

Er zijn ook tweede primaire maligniteiten (SPM's) gemeld en tot op heden lijkt het incidentiepercentage lager te liggen dan het te verwachten percentage bij vergelijkbare populaties, onafhankelijk van de behandeling. Vanaf 7 februari

2014, hebben 29 proefpersonen in totaal 34 SPM's ondervonden binnen alle programma's, inclusief nog lopende, door Celgene gefinancierde onderzoeken (onderzoek CC-4047-MM-002 fase 1 [2 proefpersonen, onder wie 1 proefpersoon met 2 SPM's]; onderzoek CC-4047-MM-002 fase 2 [4 proefpersonen]; onderzoek CC-4047-MM-003/C [7 proefpersonen, inclusief 1 proefpersoon met 5 SPM's]; onderzoek CC-4047-MM-005 [2 proefpersonen]; onderzoek CC-4047-MM-010 [7 proefpersonen], onderzoek CC-4047-MF-002 [6 proefpersonen] en onderzoek CC-4047-SCLC-002 [1 proefpersoon]).

Er zijn ook voorvallen van acute myeloïde leukemie (AML) gemeld, hoofdzakelijk vanuit onderzoeken bij proefpersonen bij wie het natuurlijke beloop van de behandelde ziekte, MPN-geassocieerde myelofibrose, een risico van ziekteprogressie tot AML (leukemische transformatie of transformatie naar de blastische fase) inhield en daarom als ziekteprogressie en niet als SPM's werden gemeld.

De belangrijke geïdentificeerde risico's van pomalidomide zijn nog altijd de eerder geïdentificeerde risico's, waaronder teratogeniciteit, neutropenie, trombo-embolische voorvallen en trombocytopenie.

Bij proefpersonen die behandeld zijn met pomalidomide kan het tumorlyssyndroom (TLS) optreden. Proefpersonen met een hoge tumorlast voorafgaand aan behandeling hebben een risico op TLS. Deze proefpersonen moeten nauwlettend worden gecontroleerd en gevolgd en voor hen moeten gepaste voorzorgsmaatregelen worden genomen.

Proefpersonen met een voorgeschiedenis van ernstige allergische reacties in verband met thalidomide of lenalidomide werden uitgesloten van de klinische onderzoeken. Deze personen hebben mogelijk een verhoogd risico van overgevoeligheid en mogen niet worden behandeld met pomalidomide.

*

3. AANVULLENDE VOORZORGSMATREGELEN

Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van pomalidomide aan pediatrische en adolescente proefpersonen (leeftijd van < 18 jaar).

Bij ouderen is er geen dosisaanpassing voor pomalidomide nodig. Voor proefpersonen met een leeftijd van ≥ 75 jaar is de aanvangsdosering dexamethason 20 mg/dag op dag 1, 8, 15 en 22 van elke behandelingscyclus van 28 dagen.

Er is geen onderzoek met pomalidomide uitgevoerd bij proefpersonen met nierinsufficiëntie. Proefpersonen met serumkreatinine $> 3,0$ mg/dl werden uitgesloten van onderzoek CC-4047-MM-002. Proefpersonen met een kreatinineklaring < 45 ml/minuut werden uitgesloten van onderzoek CC-4047-MM-003.

Er is geen onderzoek met pomalidomide uitgevoerd bij proefpersonen met leverinsufficiëntie. Proefpersonen met serumbilirubine $> 2,0$ mg/dl werden uitgesloten van de werkzaamheidsonderzoeken.

Pomalidomide gaf een negatief testresultaat voor mutageniciteit en genotoxiciteit. Er zijn echter geen tests ter bepaling van het carcinogeen potentieel van pomalidomide uitgevoerd.

Vruchtbaarheid en vroege ontwikkeling van het embryo

In een niet-klinisch onderzoek naar vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij ratten resulteerde behandeling met pomalidomide van mannelijke en vrouwelijke dieren in een afname van het gemiddelde aantal levensvatbare embryo's en een toename van het postimplantatieverlies bij doseringen van 25 mg/kg/dag en hoger. Deze effecten werden niet waargenomen wanneer men behandelde mannetjes liet paren met onbehandelde vrouwtjes. De NOAEL was < 25 mg/kg/dag. Pomalidomide is teratogeen gebleken bij zowel ratten als konijnen wanneer het werd toegediend tijdens de periode van de belangrijkste organogenese. De NOAEL's voor ontwikkelingstoxiciteit waren < 25 mg/kg/dag voor de rat en < 10 mg/kg/dag voor het konijn.

De invloed van pomalidomide op de vruchtbaarheid bij de mens en op vroege embryonale ontwikkeling is momenteel niet bekend, daarom dienen, indien van toepassing, proactieve voorzorgsmaatregelen ten aanzien van gezinsplanning en/of alternatieven hiervoor uitgebreid met vrouwelijke proefpersonen te worden besproken.

Gebruik bij zwangerschap

Pomalidomide is teratogeen gebleken in onderzoeken naar de embryo-foetale ontwikkelingstoxiciteit bij ratten en konijnen. Pomalidomide passeerde, na toediening aan zwangere konijnen, de placenta en is gedetecteerd in het foetale bloed.

Een teratogeen effect van pomalidomide bij de mens kan niet worden uitgesloten. Alle patiënten en onderzoekers moeten het algemene programma ter voorkoming van zwangerschap volgen.

Gebruik bij het geven van borstvoeding

Het is niet bekend of pomalidomide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Pomalidomide is, na toediening aan de moeder, gedetecteerd in de melk van zogende ratten. Vanwege het potentieel voor bijwerkingen van pomalidomide in zuigelingen, moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met het geneesmiddel moet worden gestaakt, waarbij rekening moet worden gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van pomalidomide op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Verwardheid, vermoeidheid, verminderd bewustzijn en duizeligheid zijn gemeld bij gebruik van pomalidomide. Daarom wordt gebruikers van pomalidomide geadviseerd

voorzichtigheid te betrachten bij het rijden en het bedienen van machines.

Geneesmiddeleninteracties en overdosering

Pomalidomide veroorzaakt naar verwachting geen klinisch relevante farmacokinetische geneesmiddeleninteracties die zijn toe te schrijven aan inhibitie of inductie van enzymen of inhibitie van transporters wanneer het gelijktijdig met substraten van deze enzymen of transporters wordt toegediend. Het potentieel voor zulke geneesmiddelinteracties, met inbegrip van de potentiële invloed van pomalidomide op blootstelling aan orale anticonceptiva is niet klinisch onderzocht.

Indien sterke remmers van CYP1A2 gelijktijdig worden toegediend met pomalidomide, moeten proefpersonen nauwgezet worden gecontroleerd op het optreden van bijwerkingen.

Dexamethason is een zwakke tot matige enzyminductor en de invloed ervan op warfarine is onbekend. Nauwkeurige controle van de warfarineconcentratie tijdens de behandeling wordt aangeraden.

Er zijn geen interacties tussen het geneesmiddel en laboratoriumtesten geïdentificeerd.

Pomalidomide kan worden toegediend zonder rekening te houden met voedselinname.

De in klinische onderzoeken onderzochte doses pomalidomide liggen tussen 0,5 en 4 mg/dag, pomalidomide-doses van wel 50 mg als enkele dosis bij gezonde vrijwilligers en 10 mg als meerdere doses eenmaal daags bij MM-patiënten zijn onderzocht en hebben niet tot meldingen van ernstige bijwerkingen in verband met overdosering geleid. Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van overdosering met pomalidomide en het is niet bekend of pomalidomide, of de metabolieten daarvan, dialyseerbaar zijn.

*

4. CONCLUSIES

De momenteel beschikbare informatie ondersteunt de aanvaardbaarheid van de risico-voordeelbalans voor pomalidomide met betrekking tot het onderzoek, wanneer het wordt gebruikt in overeenstemming met de voorzorgsmaatregelen, risicominimalisatie/risicobeheer, dosering en veiligheidscontrole beschreven in het onderzoekprotocol, en routinematige toezichtpraktijken voor de veiligheid van onderzoeken.

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)

Proefpersonen moeten aan de volgende criteria voldoen om te kunnen deelnemen aan het onderzoek:

1. Moeten 18 jaar of ouder zijn op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier.
2. De proefpersoon moet het toestemmingsformulier hebben begrepen en vrijwillig hebben ondertekend voordat hij/zij onderzoeksgerelateerde beoordelingen/procedures ondergaat.
3. Hij/Zij moet in staat zijn om zich aan de geplande bezoeken en andere vereisten van het protocol te houden.
4. Proefpersonen moeten een bewezen diagnose multipel myeloom hebben en een meetbare ziekte aan de hand van serum- of urine-eiwitelektroforese (sPEP of uPEP): sPEP $\geq$ 0,5 g/dl of uPEP $\geq$ 200 mg/24 uur.

5. Alle proefpersonen moeten eerder minimaal één maar niet meer dan drie andere behandelregimes voor multipel myeloom hebben gehad. (opmerking: inductie met of zonder beenmergtransplantaat en met of zonder onderhoudsbehandeling wordt beschouwd als één regime.)
6. Alle proefpersonen moeten tijdens of na hun laatste behandeling van multipel myeloom ziekteprogressie hebben vertoond.
7. Alle proefpersonen moeten eerder een lenalidomide-bevattend regime van minimaal 2 opeenvolgende cycli hebben gehad.
8. Een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status-score van 0, 1 of 2.
9. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd*) moeten ermee instemmen om gelijktijdig twee betrouwbare vormen van anticonceptie te gebruiken of zich volledig te onthouden van heteroseksueel contact gedurende minimaal 4 weken voorafgaand aan het begin van de onderzoeksbehandeling, tijdens deelname aan de onderzoeksbehandelingsfase (inclusief dosisonderbrekingen), en gedurende minimaal 4 weken na de laatste dosis pomalidomide of 3 maanden na de laatste dosis bortezomib, welke maar langer is, en moeten tevens instemmen met regelmatige zwangerschapstesten tijdens deze periode.
10. Vrouwen moeten ermee instemmen om geen borstvoeding te geven tijdens deelname aan de onderzoeksbehandeling en gedurende ten minste 4 weken na beëindiging van de onderzoeksbehandeling.
11. Mannen moeten ermee instemmen om een latex of synthetisch condoom te gebruiken bij seksueel contact met een vrouw in de vruchtbare leeftijd tijdens deelname aan de onderzoeksbehandelingsfase, en gedurende minimaal 4 weken na de laatste dosis pomalidomide of 3 maanden na de laatste dosis bortezomib, welke maar langer is, zelfs als zij een geslaagde vasectomie hebben ondergaan.
12. Mannen moeten tevens ermee instemmen om geen sperma te doneren tijdens hun behandeling met pomalidomide en gedurende 4 weken na beëindiging van deze onderzoeksbehandeling.
13. Alle proefpersonen moeten ermee instemmen om geen bloed te geven tijdens deze onderzoeksbehandeling en gedurende 4 weken na beëindiging van deze onderzoeksbehandeling.
14. Alle proefpersonen moeten ermee instemmen om geen medicatie met anderen te delen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Bij aanwezigheid van een van onderstaande omstandigheden of aandoeningen worden proefpersonen uitgesloten van deelname:

1. Proefpersonen die tijdens de behandeling of binnen 60 dagen na de laatste dosis van een bortezomib-bevattend behandelingsregime onder de dosis van 1,3 mg/m², tweemaal per week, ziekteprogressie hebben vertoond
2. Perifere neuropathie graad 3, graad 4 of graad 2 met pijn binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie
3. Non-secretoir multipel myeloom
4. Een van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden:

- Absoluut aantal neutrofielen (ANC) < 1000/ μ l
 - Hemoglobine < 8 g/dl (< 4,9 mmol/l)
 - Trombocytentelling < 75.000/ μ l voor proefpersonen bij wie < 50% van de kernhoudende beenmergcellen plasmacellen zijn; of een trombocytentelling < 30.000/ μ l voor proefpersonen bij wie $\geq$ 50% van de kernhoudende beenmergcellen plasmacellen zijn
 - Gecorrigeerd serumcalcium > 13,5 mg/dl (> 3,4 mmol/l)
 - Serum ASAT/AST of ALAT/ALT > 3,0 x bovengrens van normaal (ULN)
 - Totale serumbilirubine > 1,5 x ULN
5. Proefpersonen met ernstige nierinsufficiëntie (kreatinineklaring [CrCl] < 30 ml/min) die dialyse nodig hebben
6. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van maligniteiten anders dan MM, tenzij de proefpersoon $\geq$ 5 jaar ziektevrij is geweest met uitzondering van de volgende non-invasieve maligniteiten:
- Basaalcelcarcinoom van de huid
 - Plaveiselcelcarcinoom van de huid
 - Carcinoma in situ van de baarmoederhals
 - Carcinoma in situ van de borst
 - Incidentele histologische bevinding van prostaatkanker (T1a of T1b volgens het TNM [tumor, lymfeklieren, metastase]-systeem voor klinische stadiumindeling) of curabele prostaatkanker.
7. Eerdere behandeling met pomalidomide
8. Voorgeschiedenis van anafylaxie of overgevoeligheid voor thalidomide, lenalidomide, bortezomib, boron, mannitol of dexamethason
9. $\geq$ graad 3 huiduitslag tijdens eerdere behandeling met thalidomide of lenalidomide
10. Incidentie van gastro-intestinale aandoening die de absorptie van pomalidomide significant kan veranderen
11. Proefpersonen met een van de volgende aandoeningen/ziekten:
- Klinisch significante afwijkende ecg-bevinding bij de screening
 - Congestief hartfalen (New York Heart Association klasse III of IV)
 - Myocardinfarct binnen 12 maanden voordat met de onderzoeksbehandeling wordt begonnen
 - Instabiele of slecht onder controle gehouden angina pectoris, inclusief Prinzmetal (variant) angina pectoris
12. Proefpersonen die binnen de laatste 14 dagen voordat met de onderzoeksbehandeling wordt begonnen het volgende hebben ondergaan/gebruikt:
- Plasmaferese
 - Grote chirurgische ingreep (kyfoplastiek wordt niet beschouwd als grote chirurgische ingreep)
 - Andere radiotherapie dan lokale therapie voor met myeloom geassocieerde botlaesies
 - Gebruik van een systemische medicamenteuze behandeling voor multipel myeloom
13. Gebruik van een experimenteel geneesmiddel binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat het langste is) voorafgaand aan de behandeling
14. Proefpersonen met aandoeningen die chronische behandeling met steroïden of immunosuppressiva vereisen, zoals reumatoïde artritis, multiple sclerose en lupus, die naar alle waarschijnlijkheid extra behandelingen met steroïden of immunosuppressiva nodig hebben in aanvulling op de onderzoeksbehandeling. Hiertoe behoren ook proefpersonen die corticosteroïden (> 10 mg/dag prednison of gelijkwaardig) krijgen binnen 3 weken

voorafgaand aan deelname.

15. Proefpersonen die niet in staat of bereid zijn het vereiste protocol voor profylaxe van trombo-embolie of profylaxe van herpes zoster te ondergaan kunnen niet aan dit onderzoek deelnemen

16. Elke omstandigheid, inclusief de aanwezigheid van afwijkende laboratoriumwaarden, waardoor de proefpersoon bij deelname aan het onderzoek een onacceptabel risico loopt

17. Elke ernstige medische aandoening, afwijkende laboratoriumwaarde of psychiatrische ziekte waardoor proefpersonen niet in staat zijn om het toestemmingsformulier te ondertekenen

18. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

19. Bekende seropositiviteit voor of actieve infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV)

20. Bekende actieve infectie met het hepatitis A-virus (HAV).

21. Bekende seropositiviteit voor of actieve infectie met het hepatitis B-virus (HBV):

- Proefpersonen die negatief zijn voor HBsAg en viraal DNA kunnen wel deelnemen.
- Proefpersonen die hepatitis B hebben gehad, maar geen antivirale behandeling hebben ondergaan en bij wie gedurende 6 maanden geen viraal DNA is aangetoond, kunnen wel deelnemen.
- Proefpersonen die seropositief zijn vanwege het hepatitis B-virusvaccin kunnen wel deelnemen.

22. Bekende seropositiviteit voor of actieve infectie met het hepatitis C-virus (HCV):

- Proefpersonen die hepatitis C hebben gehad, maar geen antivirale behandeling hebben ondergaan en bij wie gedurende 6 maanden geen viraal RNA is aangetoond, kunnen wel deelnemen.

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:	15-01-2013
Aantal proefpersonen:	15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dexamethasone Tablets BP 2.0 mg
Generieke naam:	DEXAMETHASONE
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dexamethason-ratiopharm® 4 mg tablets
Generieke naam:	DEXAMETHASONE
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Imnovid 3 mg hard capsules
Generieke naam:	Pomalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Imnovid 4 mg hard capsules
Generieke naam:	Pomalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Velcade
Generieke naam:	BORTEZOMIB
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	10-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2021
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	EUCTR2014-000268-17-NL
CCMO	NL52758.078.15

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-01-1900
Datum resultaten gemeld:	22-11-2023
Totaal aantal deelnemers:	2

Datum eerste publicatie onderzoek
01-01-1900