

Een open-label, gerandomiseerd fase 2-onderzoek naar pomalidomide/dexamethason met of zonder elotuzumab bij recidiverend en refractair multipel myeloom

Gepubliceerd: 18-02-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

In dit onderzoek worden patiënten geëvalueerd met multipel myeloom dat is gerecidiveerd (teruggekomen na eerdere behandeling) of refractair is (niet reagerend op eerdere behandeling). Het doel van het wetenschappelijk onderzoek is om een nieuw...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50598

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA204-125: Pomalidomide/Dexamethasone +/- Elotuzumab bij Multipel Myeloom

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

Multipel Myeloom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb (Sponsor)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Elotuzumab, Gerecidiveerd/Refractair, Multipel Myeloom, Pomalidomide/Dexamethasone

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling is om de groep die de controlebehandeling en de groep die de experimentele behandeling krijgt te vergelijken wat de *progressievrije overleving* (PFS) betreft.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen zijn:

1) Om de groep die de controlebehandeling en de groep die de experimentele behandeling krijgt te vergelijken wat de *objectieve respons* betreft.

(*Objectieve respons* is het percentage patiënten bij wie de kanker krimpt of verdwijnt na behandeling.)

2) Om de groep die de controlebehandeling en de groep die de experimentele behandeling krijgt te vergelijken wat de *totale overleving* betreft. (*Totale overleving* is het percentage mensen in een klinisch onderzoek dat nog een bepaalde tijd in leven is nadat ze de diagnose van een ziekte, zoals kanker, hebben gekregen of met de behandeling daarvoor zijn gestart.)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit onderzoek is voor patiënten met multipel myeloom dat gerecidiveerd (teruggekomen na eerdere behandeling) en refractair is (niet reagerend op eerdere behandeling). Dit klinisch wetenschappelijk onderzoek wordt ondersteund door AbbVie en Celgene en gesponsord door Bristol-Myers Squibb. De naam van dit nieuwe experimentele geneesmiddel is elotuzumab.

Multipel myeloom is de op één na meest voorkomende bloedkanker na non-Hodgkinlymfoom en vertegenwoordigt 10% van de hematologische kwaadaardige aandoeningen. De incidentie van multipel myeloom in Europa is 4,5 tot 6,0/100.000/jaar en de mortaliteit is 4,1/100.000/jaar. De incidentie van multipel myeloom neemt toe met de leeftijd; de mediane leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld in Europa is tussen de 65 en 70 jaar.

De momenteel goedgekeurde behandelingen die vaak worden gebruikt voor patiënten met gerecidiveerd/refractair multipel myeloom zijn onder andere therapieën op basis van een proteosoomremmer, therapieën op basis van een immunomodulerend geneesmiddel (bijv. pomalidomide) en histondeacetylase-remmers. Er bestaat geen genezing en de huidige therapieën kunnen enkel de ziekteprogressie afremmen, de overleving verlengen en de symptomen minimaliseren. De recente vorderingen in het gebruik van hooggedoseerde chemotherapie, doelgerichte geneesmiddelen en stamceltransplantatie hebben de totale en voorvalvrije overleving verbeterd.

Toch krijgt de meerderheid van de patiënten met myeloom een terugval en wordt ziekteprogressie verwacht voor alle patiënten, op een klein percentage na.

Multipel myeloom wordt in verband gebracht met morbiditeit en mortaliteit, en weerspiegelt dus een belangrijke on vervulde medische behoefte.

Het doel van dit onderzoek is om te bepalen of elotuzumab gegeven met pomalidomide en dexamethason werkzamer is bij de behandeling van gerecidiveerd en refractair multipel myeloom in vergelijking met een standaardbehandeling van pomalidomide en dexamethason alleen.

In het onderzoek wordt ook de veiligheid van elotuzumab bepaald bij toediening samen met pomalidomide en dexamethason in vergelijking met pomalidomide en dexamethason alleen en wordt de farmacokinetiek van elotuzumab nader bestudeerd. Elotuzumab is een kunstmatig eiwit dat gericht is tegen een doelwit dat wordt gevonden op cellen van multipel myeloom. In laboratoriumonderzoek is waargenomen dat elotuzumab myeloomcellen doodde, en eerdere klinische onderzoeken bij patiënten met myeloom hebben bemoedigende resultaten opgeleverd als het middel werd gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen. Het is momenteel onbekend of de combinatie van elotuzumab met de standaardtherapie beter is dan de standaardtherapie alleen.

De dosisselectie van 10 mg/kg en 20 mg/kg elotuzumab voor dit onderzoek is gebaseerd op gegevens uit de uitgevoerde fase 1- en 2-onderzoeken waarin de farmacokinetiek (FK), veiligheid en voorlopige werkzaamheid van elotuzumab zijn geëvalueerd.

Pomalidomide is een geneesmiddel dat inwerkt op het immuunsysteem. Het kan ook de ontwikkeling van kleine bloedvaatjes die de tumor helpen groeien beperken of voorkomen. Het zou dus de groei van kankercellen kunnen beperken of voorkomen.

Pomalidomide in combinatie met dexamethason is goedgekeurd in de Verenigde Staten, Canada, de Europese Unie en Japan voor de behandeling van patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom die ten minste 2 eerdere therapieën voor multipel myeloom hebben gevolgd.

Dexamethason is een steroïde dat veel wordt gebruikt, alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen, voor de behandeling van multipel myeloom.

De combinatie van pomalidomide en dexamethason is goedgekeurd door regelgevende instanties voor de behandeling van gerecidiveerd en refractair myeloom. Het is een gebruikelijk behandelingschema in deze context.

*

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek worden patiënten geëvalueerd met multipel myeloom dat is gerecidiveerd (teruggekomen na eerdere behandeling) of refractair is (niet reagerend op eerdere behandeling).

Het doel van het wetenschappelijk onderzoek is om een nieuw geneesmiddel, elotuzumab genaamd, te vergelijken met de zorgstandaard (dexamethason plus pomalidomide) VERSUS de zorgstandaard chemotherapie (dexamethason plus pomalidomide) om te zien welke behandeling patiënten helpt langer te leven zonder dat hun kanker erger wordt. Dit noemen we progressievrije overleving (progression free survival; (PFS).

In het onderzoek willen we aantonen dat de mediane PFS van 4,0 maanden in de controlegroep wordt verbeterd tot een mediane PFS van 7,0 maanden in de groep die het experimentele elotuzumab krijgt.

Onderzoekopzet

Dit is een multicenter, open-label, gerandomiseerd fase 2-onderzoek dat is ontworpen om het klinische voordeel van de experimentele combinatietherapie van elotuzumab, pomalidomide en dexamethason (E-Pd; de elotuzumabgroep), te evalueren in vergelijking met pomalidomide en dexamethason (Pd; de controlegroep) bij proefpersonen met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom.

Er worden 114 patiënten gerandomiseerd in de verhouding 1:1 naar een behandeling met pomalidomide/dexamethason (Pd) of elotuzumab/pomalidomide/dexamethason (E-Pd).

De randomisatie wordt als volgt gestratificeerd:

1) Aantal eerdere therapieën (2-3 eerdere therapieën versus 4 eerdere therapieën)

2) ISS-stadium bij opname in onderzoek (stadium I-II versus stadium III) (NB: ISS = Internationaal stadiëringssysteem voor multipel myeloom)

Het schematisch overzicht van de onderzoekopzet is opgenomen in Tabel 3.1-1 op pagina 36 van het protocol.

Na de behandeling beginnen de patiënten aan de *opvolgingsfase*, waarin om de 4 weken de tumorrespons zal worden beoordeeld tot er ziekteprogressie

(progressive disease; PD) wordt waargenomen. Na PD krijgen de patiënten *opvolgingsbezoeken voor de overleving* via de telefoon, minimaal om de 12 weken.

Bij het einde van het onderzoek kunnen proefpersonen die er klinisch baat bij blijven vinden het onderzoeksmiddel verder krijgen. Het onderzoeksmiddel wordt, naar keuze van BMS, verstrekt via een uitbreiding van het onderzoek, een roll-overonderzoek dat moet worden goedgekeurd door de verantwoordelijke gezondheidsautoriteit en de Medisch-Ethische Toetsingscommissie of via een ander mechanisme.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De Controlegroep: Pomalidomide: 4 mg oraal toegediend 1 x per dag op dagen 1-21 van elke cyclus dexamethason: > Subjects > 75 jaar oud: 40 mg oraal toegediend dagen (1, 8, 15 en 22) van elke cyclus > Subjects > 75 jaar: 20 mg oraal toegediend dagen (1, 8, 15 en 22) van elke cyclus De Elotuzumabgroep: Elotuzumab: > Cycle 1 - 2: 10 mg / kg per infuus op de dagen 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus > Cycle 3 en verder: 20 mg / kg per infuus op Dag 1 van elke cyclus Pomalidomide: 4 mg oraal toegediend 1x per dag op de dagen 1-21 van elke cyclus Dexamethasone: dagen 1, 8, 15 en 22 van elke cyclus > Subjects > 75 jaar oud: weken met elotuzumab dosering: 28 mg oraal toegediend + 8 mg iv en 40 mg oraal toegediend op niet-elotuzumab dosering weken > Subjects > 75 jaar oud: weken met elotuzumab dosering: 8 mg oraal toegediend + 8 mg iv en 20 mg oraal toegediend op niet-elotuzumab dosering weken

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek wordt er van de patiënten verwacht dat ze meerdere bezoeken brengen aan de kliniek, waar ze lichamelijk onderzoeken, metingen van de vitale functies (met inbegrip van zuurstofsaturatie), bloedtests voor beoordeling van de veiligheid en zwangerschapstests (voor vrouwen die een kind kunnen krijgen) ondergaan en worden gecontroleerd op ongewenste voorvallen. Daarnaast krijgen de patiënten een radiografische beoordeling (met CT of MRI) tot progressie van de aandoening of beëindiging van de behandeling, afhankelijk van wat het laatst plaatsvindt. Er wordt ook bloed afgenomen bij bepaalde bezoeken voor onderzoeksdoeleinden (FK, immunogeniteit en biomarkeronderzoek). De CT of MRI moet worden gemaakt bij de screening, indien klinisch geïndiceerd of als de patiënt eerder een extramedullair of botplasmacytoma heeft gehad. Er wordt een skeletonderzoek, met CT of MRI, uitgevoerd voor gemetastaseerde ziekte binnen 28 dagen voor de start van de behandeling bij alle patiënten. Er wordt een skeletonderzoek uitgevoerd tijdens het onderzoek, indien klinisch geïndiceerd.

De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat wordt uitgevoerd tijdens dit onderzoek zou doorgaans worden beschouwd als meer dan de zorgstandaard. Deze procedures worden uitgevoerd door medisch opgeleide professionals en alles wordt in het werk gesteld om mogelijke risico's of ongemak voor de patiënt te beperken. Behandelingen voor kanker hebben vaak

bijwerkingen, waaronder ook sommige levensgevaarlijke bijwerkingen.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Park Sanderson Road Uxbridge Business
Uxbridge UB8 1DH
GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Park Sanderson Road Uxbridge Business
Uxbridge UB8 1DH
GB

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)

Patiënten bij wie de diagnose van gerecidiveerd en refractair multipel myeloom is gesteld, gedefinieerd als:

1) Moeten 2 of meer eerdere therapielijnen hebben gehad, waaronder ten minste 2 opeenvolgende cycli van lenalidomide en een proteosoomremmer alleen of in

combinatie.

2) Gedocumenteerd refractair of gerecidiveerd en refractair multipel myeloom.

3) Refractair (progressie tijdens of binnen 60 dagen na de behandeling) voor hun laatste behandeling.

4) Falen van de behandeling met een proteosoomremmer en lenalidomide bij de proefpersonen op een van de volgende manieren.

a) *Refractair* voor proteosoomremmer en lenalidomide, en voor de laatste behandeling.

b) *Gerecidiveerd en refractair* = de patiënten hebben ten minste een partiële respons bereikt op een vorige behandeling met een proteosoomremmer of lenalidomide, of beide, maar vertoonden progressie binnen 6 maanden, en waren refractair voor de laatste behandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Uitzonderingen op de hoofdziekte:

a) Patienten met solitaire bot of extramedullaire plasmacytoma als het enige bewijs van plasma cel dyscrasie.

b) Patienten met monoklonale gammopathie van onbepaalde betekenis, sluimerend multipel myeloom (SMM), amyloïdose, POEMS, of Waldenström's macroglobulinemie

c) Patienten met actieve plasma-cel leukemie

2) Medische geschiedenis en andere aanwezige ziektes:

a) Een ongecontroleerde of ernstige hart- of longziekte bepaald door de onderzoeker

b) actieve infectie die parenterale anti-infectieuze behandeling > 14 dagen vergt

c) Niet in staat om trombo-embolische profylaxe te tolereren tijdens de studie

d) Overgevoeligheidsreactie met eerdere IMiD (thalidomide of lenalidomide)

e) Grade 2 perifere neuropathie (per NCI CTCAE v3.0)

f) Bekend met actieve hepatitis A, B of C

g) bekend met hiv-infectie

h) Gastro-intestinale ziekte die de absorptie van pomalidomide aanzienlijk kunnen veranderen

i) voorafgaande of gelijktijdige maligniteit, met uitzondering van het volgende:

i) (2xi) adequaat behandelde basale cel of plaveiselcelcarcinoom huidkanker.

ii) Een kanker (behalve in situ) waarvoor ziektevrij gedurende > 3 jaar voorafgaand aan het onderzoek geweest.

3) Voorafgaande operaties en therapieën:

a) Eerdere behandeling met pomalidomide.

b) Eerdere deelname aan een elotuzumab klinische trial

c) Het gebruik van een anti-myeloma medicamenteuze behandeling, tot 14 dagen voorafgaand aan de aanvang van de studiemedicatie behandeling of het gebruik van andere experimentele geneesmiddelen of therapieën of plasmaferese binnen 28 dagen (of 5 halfwaardetijden) afhankelijk van wat langer geleden is bij start van de studie (inclusief dexamethason).

- d) Behandeling met melfalan of monoklonale antilichamen binnen 6 weken tot aan de eerste dosis van de studie medicatie
- e) Autologe stamceltransplantatie binnen 12 weken tot aan de eerste dosis van de studie medicatie.
- f) Allogene stamceltransplantatie met uitzondering van de patienten die de stamceltransplantatie > 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel hebben afgerond, en geen geschiedenis van graft versus host ziekte hebben, en die geen locale of systemische immunosuppressieve therapie ondergaan
- g) behandeling met corticosteroïden tot aan/binnen 3 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de studiemedicatie, behalve het equivalent van *10 mg prednison per dag of corticosteroïden met minimale tot geen systemische absorptie of korte kuur (*4 dagen) 40 mg dexamethason of gelijkwaardig voor gebruik in noodgevallen
- h) Grote hartoperatie binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de studiemedicatie; alle grote operaties binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de studiemedicatie.

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:	18-07-2016
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fortecortin
Generieke naam:	dexamethasone
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Imnovid
Generieke naam:	pomalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Elotuzamab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2020
Soort:	Amendement

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	EUCTR2014-003282-19-NL
CCMO	NL56316.029.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 08-06-2021

Datum resultaten gemeld: 07-10-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900