

Een fase 1B multicentrum, open-label studie om de aanbevolen dosis en schema te bepalen van Durvalumab (MEDI4736) als monotherapie of in combinatie met Pomalidomide (POM) met of zonder lage-dosis Dexamethason (DEX) in patiënten met refractair of gerecidiveerd multiple myeloom.

Gepubliceerd: 06-11-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel van de studie is om de aanbevolen dosis en het regime van Durvalumab te bepalen als monotherapie of in combinatie met POM +/- dex bij patiënten met RRMM. De secundaire doelstellingen zijn: Evalueren van de veiligheid en de voorlopige...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53145

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MEDI-4736-MM-001

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

multiple myeloom - leek: ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: Onderzoek wordt gefinancierd door Celgene Corporation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: durvalumab, fase 1, multiple myeloom, pomalidomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van de studie is om de aanbevolen dosis en het regime van durvalumab te bepalen als monotherapie of in combinatie met POM +/- dex bij proefpersonen met RRMM .

Secundaire uitkomstmaten

Secondair:

Evalueren van de veiligheid en werkzaamheid vn Durvalumab monotherapie en in combinatie met POM +/- Dex in patienten met RRMM

Evalueren van de farmacokinetiek van Durvalumab en POM met of zonder dex in patienten met RRMM

Exploratief:

* Vaststellen van de immunogeniciteit van Durvalumab als monotherapie en in combinatie met POM +/- dex in patienten met RRMM

* Vaststellen van de PK/PD relatie, onderzoeken van PD, mechanische en voorspellende biomarkers voor durvalumab en POM als monotherapie en gegeven in

combinatie in patienten met RRMM

* Evalueren van de minimale residuele ziekte (MRD) en de correlatie met klinische uitkomst variabelen.

* Evalueren van aanvullende werkzaamheid voor durvalumab monotherapie en in combinatie met POM +/- dex in patienten met RRMM

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Durvalumab is primair bestudeerd bij patienten met solide tumoren en een klein aantal patienten met MDS maar geen MM. Farmacokinetiek (PK) en veiligheid van Durvalumab monotherapie en in combinatie is gekarakteriseerd in meer dan 500 patienten maar de paraproteïne, aanwezig in myeloom, zou de PK en PD van Durvalumab kunnen beïnvloeden waardoor een hogere dosis nodig zou kunnen zijn.

De combinatie met POM en dexamethasone (dex) is niet eerder onderzocht. Terwijl de startdosering van 1500 mg eenmaal per 4 weken (Q4W) gerechtvaardigd is op basis van PK en PD data en de verwachting is dat er geen synergistische toxiciteit is, kan er dosis de-escalatie worden overwogen. Omdat dexamethason kan interfereren met de immuungemedieerde werkzaamheid van Durvalumab maar werkzaamheid heeft aangetoond wanneer toegevoegd met POM, heeft deze studie tot doel om data te verzamelen op gebied van PK / PD, veiligheid, biomarkers en voorlopige werkzaamheid met en zonder Dexamethason.

Durvalumab (MEDI4736) is een menselijk immunoglobuline G1 kappa monoklonaal antilichaam gericht tegen PD-L1. Het werkingsmechanisme van durvalumab impliceert immuunsysteem activatie dat leidt tot T-celactivatie en proliferatie, remming van menselijke tumorgroei via een T-cel-afhankelijk mechanisme, en immuun-gemedieerde celdood

De werkzaamheid van Pomalidomide is aangetoond in combinatie met dexamethason voor patiënten met RRMM waarbij voorgaande behandelingen met lenalidomide en bortezomib (een proteasoomremmer) hebben gefaald ((San Miguel, 2013, Richardson, 2014). Op basis van de huidige gegevens over IMiDs, rechtvaardigt de combinatie van durvalumab + POM + dex, verder onderzoek in RRMM patiënten die al eerder zijn behandeld met lenalidomide en een proteasoomremmer.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is om de aanbevolen dosis en het regime van Durvalumab te bepalen als monotherapie of in combinatie met POM +/- dex bij patiënten met RRMM.

De secundaire doelstellingen zijn:

Evalueren van de veiligheid en de voorlopige werkzaamheid van durvalumab monotherapie en in combinatie met POM +/- dex bij patiënten met RRMM

Evalueren van de PK van durvalumab en POM met of zonder dex bij patiënten met RRMM

De exploratieve doelstellingen zijn:

- Bepalen van de immunogeniciteit van durvalumab als monotherapie en wanneer gegeven in combinatie met POM +/- dex bij patiënten met RRMM

- Vaststellen van de PK / PD-relatie, onderzoeken van PD, mechanistische en voorspellende biomarkers voor durvalumab en POM als monotherapie of in combinatie bij patiënten met RRMM

- Evalueren van de minimale residuele ziekte (MRD) en de correlatie met de klinische resultaten

- Evalueren van aanvullende werkzaamheid van durvalumab monotherapie en in combinatie met POM +/- dex bij patiënten met RRMM

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter , open-label , fase 1b **studie om de aanbevolen dosering en regime van durvalumab als monotherapie of in combinatie met POM met of zonder lage dosis dex bij patiënten met RRMM te bepalen . De studie bestaat uit een dosisbepalend deel en een parallel dosis -expansie deel om de optimale dosis en regime te bepalen .

Het dosis-bepalende deel van de studie zal het Rolling 6 design (Skolnik , 2008) gebruiken. Patiënten zullen parallel worden gerandomiseerd in 1 van de 3 behandelingsgroepen .

- Behandeling Arm A: durvalumab monotherapie
- Behandeling Arm B : durvalumab + POM
- Behandeling arm C: durvalumab + POM+dex

In het expansiedeel zullen alle beslissingen worden bepaald door de DRT na evaluatie van de veiligheid , en indien van toepassing, PK / PD / biomarker data en / of voorlopige gegevens over de werkzaamheid

Onderzoeksproduct en/of interventie

De dosis durvalumab is afhankelijk van het cohort (Cohort -1: 750 mg; Cohort 1: 1500 mg; Cohort 2: 2250 mg; Cohort 3: 3000 mg). Extra en-of tussenliggende doses kunnen worden toegevoegd als dit nodig wordt geacht door de Dose Review Team (DRT). De DRT bestaat uit de Celgene medical monitor, Celgene safety lead, Celgene statisticus, andere Celgene

vertegenwoordigers (indien nodig) en de onderzoeker of plaatsvervanger die patiënten hebben geïncludeerd in de studie. De DRT leden zijn verantwoordelijk voor alle dosis beslissingen. Aanvankelijk worden maximaal 6 evalueerbare patiënten geïncludeerd in het dosis-bepalende Cohort 1 (durvalumab 1500 mg) van elke behandelarm. Inclusie van 6 evalueerbare patiënten in de dosis-bepalende Cohorten -1, 2 of 3 voor elke arm is gebaseerd op het Rolling 6 design en vindt pas plaats nadat de DRT een evaluatie heeft gedaan van de veiligheid en eventueel PK / Pd en / of biomarker data en / of voorlopige gegevens over de werkzaamheid uit eerdere cohorten. De startdosering van POM is 4 mg voor alle cohorten. De startdosering van dex is 40 mg / dag ($\leq$ 75 jaar) of 20 mg / dag ($>$ 75 jaar oud) voor alle cohorten Arm A expansie: Zodra de gegevens van het dosis-bepalende Cohort voor Arm A zijn verkregen en beoordeeld, zullen er tot 12 extra patiënten (18 totaal) worden geïncludeerd in een expansie cohort voor Arm A. Arm B en C expansie: • Als het dosis-bepalende Cohort 1 (durvalumab 1500 mg) niet groter is dan de maximaal getolereerde dosis (MTD), zal de veiligheid, PK / PD, en effectiviteit verder worden geëvalueerd in een uitbreiding van Cohort 1 met maximaal 24 extra patiënten (in totaal 30) in elke arm. • Indien van toepassing zullen er ook 24 extra patiënten (in totaal 30) worden geïncludeerd in Cohort 2 (durvalumab 2250 mg) en/of cohort 3 (durvalumab 3000 mg) van beide armen, nadat de gegevens van het Arm B en Arm C dosis-bepalende Cohort 2 en 3 zijn verkregen en beoordeeld,

Inschatting van belasting en risico

De patiënten zullen in het kader van het onderzoek vaker naar de polikliniek moeten komen en een aantal extra procedures moeten ondergaan, waaronder extra bloedafnames, ECGs, beenmerg biopsen of aspiraten (zie sectie E2, E4 en E6)
De studiemedicatie kan bijwerkingen veroorzaken, maar de patiënten worden regelmatig gemonitord.

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

Orteliuslaan 1000
Utrecht 3528BD
NL

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

Orteliuslaan 1000
Utrecht 3528BD

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. Patient is 18 jaar of ouder ten tijde van tekenen ICF
2. Patient moet patienteninformatie begrijpen en vrijwillig tekenen voordat studie-onderzoeken of procedures worden uitgevoerd
3. Patient moet in staat zijn om zich te houden aan het studie bezoek schema en andere protocol voorwaarden
4. Er moet een gedocumenteerde diagnose zijn van multiple myeloom en er moet meetbare ziekte zijn dmv sPEP of uPEP (sPEP $\geq$ 0.5 g/dL or uPEP $\geq$ 200 mg/24 uur). (patienten in de EMP sub-groep hoeven niet te voldoen aan dit criterium).
5. Patient moet tenminste 2 voorgaande anti-myeloom behandelingen hebben gehad (beenmergtransplantatie met onderhoudstherapie wordt gezien als 1 behandeling)
6. Patient moet tenminste stabiele ziekte hebben bereikt gedurende tenminste 1 cyclus van een anti myeloom behandeling voordat progressie is opgetreden.
7. Patient moet gedocumenteerde PD hebben gehad tijdens of binnen 60 dagen na de laatste anti-myeloom behandeling
8. Patient moet een voorgaande behandeling hebben gehad met een lenalidomide bevattende therapie voor tenminste 2 opeenvolgende cycli.
9. Patient moet een voorgaande behandeling met een proteasoom bevattende therapie hebben gehad voor tenminste 2 opeenvolgende cycli
10. ECOG performance status van 2 of minder
11. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten toestemmen met het volgende:
 - a. 2 negatieve zwangerschapstesten voor studiestart en herhaalde zwangerschapstesten tijdens de studie en na het stoppen van studiemedicatie. Dit geldt ook als de patient zich geheel onthouden heeft van seksueel contact.
 - b. abstinent zijn van heteroseksueel contact of een voorbehoedsmiddel gebruiken

28 dagen voor de studie, tijdens de studie en tot 90 dagen na einde van de studie

c. geen eicellen doneren tot tenminste 90 dagen na stop Durvalumab.

12. Mannelijke patienten moeten:

a. Abtinent zijn of, tijdens sexueel contact met een zwangere vrouw of een vrouw in de vruchtbare leeftijd, een condoom gebruiken tijdens de studie en tot 90 dagen na einde van de studie ook als patient is gesteriliseerd).

b. geen sperma doneren tot tenminste 90 dagen na stop Durvalumab.

Voor patienten in arm C extramedullary plasmacytoma sub groep geldt het volgende inclusie criterium:

13. Patient heeft radiologisch meetbare EMP ziekte (zachte weefsel of bot gerelateerd) die bereikbaar is voor biopsie en patient gaat akkoord met additionele biopsie procedures zoals beschreven in het protocol. Deze patienten hoeven geen meetbare ziekte te hebben met sPEP en/of uPEP.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Enige medische aandoening (abnormale labwaarden, psychische stoornis) die de patient weerhoudt van deelname aan de studie

2. Enige aandoening (bv abnormale labwaarden) die de patient mogelijk in risico brengt als deze deelneemt aan de studie

3. Enige conditie die interpretatie van de studiedata verstoort

4. Oligo- of niet-secreterend myeloom

5. een van de volgende lab afwijkingen:

a. absolute neutrofielen $< 1000/\mu\text{l}$

b. bloedplaatjes $< 75000/\mu\text{l}$

c. Hemoglobine $< 8 \text{ g/dl}$ ($< 4.9 \text{ mmol/l}$)

d. Kreatinine klaring $< 45 \text{ ml/min}$

e. gecorrigeerd serum calcium $> 13.5 \text{ mg/dl}$ ($> 3.4 \text{ mmol/l}$)

f. ASAT of ALAT $> 2.5 \times \text{ULN}$

g. Serum totaal bilirubine $> 1.5 \times \text{ULN}$ of $> 3.0 \text{ mg/dl}$ bij patienten met Gilberts syndroom

6. Eerdere kankers (anders dan MM) tenzij de patient > 5 jaar ziektevrij is, behalve in situ carcinoom cervix of borst, basaal of plaveiselcel carcinoom van de huid of een incidentele histologische bevinding van prostaatkanker-T1a of T1b of curatieve prostaatkanker)

7. Patient is behandeld met Pomalidomide maar heeft geen SD bereikt.

8. Patient heeft eerder immuuntherapie gehad (bv anti-CTLA-4, anti-PD-1, ant-PD-L1 mAbs, cell-based therapieën of kanker vaccins)

9. Orgaan - of allogene stamceltransplantatie

10. Klinisch bewijs van CNS of long leukostase, diffuse intravasale stolling of CNS multiple myeloom.

11. anafylaxe in de voorgeschiedenis of overgevoeligheid voor Thalidomide, Lenalidomide, Pomalidomide of Dexamethason.

12. Uitslag > graad 3 tijdens Thalidomide, Pomalidomide of Lenalidomide therapie
13. Gastro-intestinale aandoening die de absorptie van Pomalidomide kan beïnvloeden
14. bekende of verwachte overgevoeligheid voor de hulpstoffen in de formulering van Durvalumab, Pom of Dex
15. patient heeft een van de volgende behandelingen ondergaan binnen 14 dagen van start van de studiemedicatie
 - a. plasmaferese
 - b. grote operatie (zoals gedefinieerd door de onderzoeker)
 - c. Bestraling (anders dan lokale bestraling voor bot lesies geassocieerd met MM)
 - d. gebruik van systemische anti myeloma therapie, 16. voorgaande behandeling met een monoklonaal antilichaam binnen 5 halfwaardetijden van start studie medicatie
17. Patient heeft een ander onderzoeksgeneesmiddel gebruikt binnen 5 halfwaardetijden of 28 dagen van start studie medicatie (langste termijn geldt)
18. perifere neuropathie graad 2 of meer
- 19 Patient heeft een van de volgende bevindingen:
 - a. een klinisch significant abnormaal ECG bij screening
 - b. hartfalen NYHA klasse III of IV
 - c. Myocard infarct binnen 12 maanden van start studie medicatie
 - d. Niet stabiele of slecht gecontroleerde Angina Pectoris (inclusief Prinzmetal variant AP), 20. Patient gebruikt immuun onderdrukkende medicatie binnen 14 dagen van start studie medicatie. De volgende uitzonderingen gelden:
 - a. intranasale, ge-inhaleerde, plaatselijke of lokale steroid injecties (bv intra- articulaire injectie)
 - b. systemische corticosteroiden met een fysiologische dosis onder de 10 mg/dag (prednison of equivalent)
 - c. Steroiden als premedicatie voor overgevoeligheidsreacties (bv ct scan premedicatie), 21. Patient heeft actieve of voorgaande gedocumenteerde auto-immuun of inflammatoire aandoeningen (bv Crohn, colitis), diverticulitis (met uitzondering van een voorgaande periode die is hersteld), diverticulosis, Coeliakie, IBD, andere gastro-intestinale chronische aandoeningen geassocieerd met diarree, systemische lupus erythematosus, Wegeners syndroom (granulomatose met polyangiitis), ziekte van Graves, myasthenia gravis, reumatoide artritis, hypophysitis, uveitis binnen 3 jaar van start studie medicatie. De volgende uitzonderingen gelden:
 - a. patiënten met vitiligo of alopecia
 - b. patiënten met hypothyroidie (bv hashimoto syndroom) die stabiel zijn op hormoon behandeling.
 - c. patiënten met psoriasis (die geen systemische behandeling nodig hebben), 22. voorgeschiedenis van immuun deficiëntie
 23. HIV positief, chronische of actieve hepatitis B of actieve hepatitis A of C
 24. Patient is behandeld met levend verzwakte vaccins binnen 30 dagen van start studiemedicatie (Patienten mogen tijdens de studie en tot 30 dagen na de laatste dosis Durvalumab niet behandeld worden met levend vaccin).
 25. Patient kan of wil geen profylaxe voor trombo-embolie gebruiken
 26. Patient is zwanger, geeft borstvoeding of wil graag zwanger worden tijdens

deelname aan de studie
27. Patient is een huidige roker

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-01-2016
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	imnovid
Generieke naam:	Pomalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	dexamethason
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Durvalumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-11-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-11-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-12-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-01-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	10-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-02-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-10-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-04-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-03-2023
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	EUCTR2015-003066-93-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02616640
CCMO	NL54990.078.15