

Alternatief doseerschema van pomalidomide 4 mg om de dag versus pomalidomide 2 mg en 4 mg iedere dag; vermindering van de kosten, zelfde effect? Een PK/PD bioequivalentie studie - de POMAlternative studie

Gepubliceerd: 10-08-2022 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

Het doel van dit onderzoek is om te onderzoeken of minimaal 2 van de 12 patiënten de doelwaardes (AUC boven de MIC en een Ctrough boven de EC50) bereiken bij een dosering van pomalidomide 4mg om de dag. Indien dit zo blijkt te zijn, dan is het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53932

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

POMAlternative

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

Multipel myeloom, Ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amsterdam UMC

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek/dynamiek, Kosteneffectiviteit, Multipel myeloom, Pomalidomide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat:

De AUC/MIC ratio en de hoogte van de Ctrough gedurende het gebruik van pomalidomide 4mg iedere dag op dag 1 t/m 21, 4mg om de dag op dag 1 t/m 21 en 2mg iedere dag op dag 1 t/m 28 in cycli van 28 dagen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- Overige farmacokinetische parameters (maximale spiegel en tijd boven EC50) gedurende het gebruik van pomalidomide 4mg iedere dag op dag 1 t/m 21, 4mg om de dag op dag 1 t/m 21 en 2mg iedere dag op dag 1 t/m 28 in cycli van 28 dagen.
- Toxiciteit en bijwerkingen gedurende het gebruik van pomalidomide 4mg iedere dag op dag 1 t/m 21, 4mg om de dag op dag 1 t/m 21 en 2mg iedere dag op dag 1 t/m 28 in cycli van 28 dagen.
- Respons

Exploratieve uitkomstmaten:

- T-cel activatie, gedefinieerd als de expressie van membraan activatie markers en cytokine markers gedurende het gebruik van pomalidomide 4mg iedere dag op

dag 1 t/m 21, 4mg om de dag op dag 1 t/m 21 en 2mg iedere dag op dag 1 t/m 28 in cycli van 28 dagen.

- Ikaros/Aiolos degradatie als een biologische maat van activatie door pomalidomide gedurende het gebruik van pomalidomide 4mg iedere dag op dag 1 t/m 21, 4mg om de dag op dag 1 t/m 21 en 2mg iedere dag op dag 1 t/m 28 in cycli van 28 dagen.

- De concentratie van pomalidomide in "PBMC's" (Peripheral Blood Mononuclear Cells) gedurende het gebruik van pomalidomide 4mg iedere dag op dag 1 t/m 21, 4mg om de dag op dag 1 t/m 21 en 2mg iedere dag op dag 1 t/m 28 in cycli van 28 dagen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De standaarddosering van pomalidomide in de behandeling van multipel myeloom is 4mg/dag op dag 1-21 in een cyclus van 28 dagen (21/28).

Nadere analyse van de *dose finding* studies ondersteunen dit schema niet;

1. twee cohortstudies toonden dat 2mg/dag gedurende 28 dagen (in cycli van 28 dagen; 28/28) tot minder bijwerkingen en staken van de therapie, en daarmee een langere duur van therapie en respons leidde dan 4 mg/dag gedurende 28 dagen.

2. een gerandomiseerde fase 2 studie toonde geen verschil in effectiviteit tussen 4mg op de dagen 1-21 (in cycli van 28) versus 4mg continu (1-28).

3. farmacokinetisch en farmacodynamisch (PK/PD) onderzoek toonde geen associatie tussen blootstelling en respons bij doseringen van 1 tot 4mg pomalidomide.

Deze studies ondersteunen dat een dosering van 2mg/dag gedurende 28 dagen op zijn minst vergelijkbaar is met het huidige standaardschema van 4mg/dag gedurende 21 dagen.

Het is niet bekend of 2mg of 4mg per dag vergelijkbaar is met 4mg om de dag. Dit is vanuit kostenoverweging interessant; 4mg pomalidomide kost €455,33 versus 2mg €441,67. Bij gelijke effectiviteit van 4mg om de dag versus 4mg per dag is de besparing in kosten per cyclus 47,62%.

Tevens zou een dosering van 4mg om de dag potentieel tot minder bijwerkingen kunnen leiden.

Dus vanuit zowel maatschappelijk oogpunt, als vanuit het oogpunt van de patiënt, is dit onderzoek waarin wij onderzoeken of een gereduceerde dosis van pomalidomide mogelijk is vanuit farmacokinetisch en -dynamisch oogpunt van belang.

Indien het geval is, zullen wij verdergaan met een "non-inferiority" fase III studie, waarin respons als uitkomstmaat wordt genomen. In het geval van "non-inferiority" kunnen (inter)nationale multipel myeloom richtlijnen worden aangepast met grote kostenbesparingen en meer individualisatie in de behandeling met pomalidomide.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te onderzoeken of minimaal 2 van de 12 patiënten de doelwaardes (AUC boven de MIC en een Ctrough boven de EC50) bereiken bij een dosering van pomalidomide 4mg om de dag. Indien dit zo blijkt te zijn, dan is het mogelijk om een nieuwe "non-inferiority" fase III studie met respons als een uitkomstmaat te ontwikkelen waarin gerandomiseerd wordt tussen behandeling met 4mg iedere dag 21/28 versus 4 mg om de dag 21/28 bij die patiënten die tijdens behandeling met pomalidomide bovengenoemde doelwaardes bereiken.

Onderzoeksopzet

Een cross-over studie met 12 patiënten over 3 cycli van 28 dagen, waarvan in elke cyclus medicatie wordt gegeven op dag 1 t/m 21 of op dag 1 t/m 28 bij 2mg.

Groep 1 (6 patiënten)

Cyclus 1: 4mg iedere dag op 21/28 dagen

Cyclus 2: 4mg om de dag op 11/28 dagen

Cyclus 3: 2mg iedere dag op 28/28 dagen

Groep 2 (6 patiënten)

Cyclus 1: 4mg iedere dag op 21/28 dagen

Cyclus 2: 2mg iedere dag op 28/28 dagen

Cyclus 3: 4mg om de dag op 11/28 dagen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nadat patiënten 1 cyclus van 28 dagen met de gangbare dosering van 4mg iedere dag op dag 1 t/m 21 hebben doorlopen binnen ons onderzoek, zullen zij "cross-over" 2 cycli met afwijkende doseerschema's ontvangen. Deze schema's zijn 4mg om de dag op dag 1 t/m 21 en 2mg iedere dag op dag 1 t/m 28, beide in een cyclus van 28 dagen. Het totale onderzoek

bestaat hiermee uit drie cycli van 28 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Aangezien proefpersonen gedurende 2 van de 3 cycli binnen ons onderzoek een lagere dosis ontvangen dan zij normaliter krijgen, bestaat er de kans dat zij onderhandeld worden.

Tevens is er tijdens de cyclus van 4mg om de dag een kans dat patiënten per abuis vergeten een dosis in te nemen.

De studies die wij beschrijven in de rationale van ons studieprotocol tonen aan dat er bij lagere doseringen van pomalidomide geen associatie is met een verminderde progressie-vrije overleving of respons. Daarnaast lijken patiënten met een lagere dosering juist minder bijwerkingen te ervaren en daardoor minder snel te stoppen met de medicatie.

Proefpersonen krijgen een schema met de kalenderdagen erop waarop zij geacht worden een capsule in te nemen om het vergeten van het innemen van de capsules te verminderen. Tevens kan via de apotheek ervoor gezorgd worden dat proefpersonen enkel de benodigde capsules pomalidomide meekrijgen. Mocht er toch onverhoopt een dosering worden overgeslagen, dan mag een proefpersoon deze inhalen in de stopweek, om het risico op onderbehandeling verder te verkleinen.

Contactpersonen

Publiek

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Amsterdam UMC

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

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 met een recidief multipel myeloom en voor wie een behandeling met pomalidomide mogelijk geacht wordt. Als monotherapie ofwel in combinatie met bortezomib, daratumumab, cyclofosfamide of elotuzumab.
- Patiënten die minimaal twee cycli van 28 dagen pomalidomide 4mg iedere dag op dag 1-21 hebben gekregen.
- Leeftijd > 18 jaar
- WHO performance status 0-3
- Informed consent getekend

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van CYP1A2 inhalerende middelen (bijvoorbeeld ciprofloxacin, enoxacin, ketoconazol, carbamazepine, fluvoxamine en grapefruit sap).
- Nierinsufficiëntie waarvoor dialyse behoeftig
- Significante leverfunctie stoornis (total bilirubine ≥ 30 micromol/l of transaminases ≥ 3 keer de normaal waarde).
- Patiënten die roken
- Trombocyten $< 100 \cdot 10^9/L$
- Neutrofiele granulocyten $< 1.0 \cdot 10^9/L$
- Zwangere patiënten
- Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en niet akkoord gaan met voorbehoedsmiddelen of geheel onthouding
- Mannelijke patiënten die niet akkoord gaan met voorbehoedsmiddelen of geheel onthouding
- Overgevoeligheid voor pomalidomide of bestanddelen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	28-11-2022
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2021-006646-12-NL
CCMO	NL80051.029.22