

FASE II-STUDIE VAN IBERDOMIDE (CC220)-ONDERHOUD NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATIE BIJ NIEUW GEDIAGNOSTICEERDE PATIËNTEN MET MULTIPEL MYELOOM.

Gepubliceerd: 02-12-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512354-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair Om de werkzaamheid (mate van verbetering van de respons van PR naar $\geq$ VGPR; van VGPR naar $\geq$ CR; van CR naar sCR)...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56318

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EMN26

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

MM, Ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting European Myeloma Network

Overige ondersteuning: Celgene Corporation, European Myeloma Network - EMN

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Multipel Myeloom, Onderhoud

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De responsverbetering binnen 6 maanden zal worden gemeten als het aantal proefpersonen met verbeterde respons volgens IMWG-criteria (van PR tot $\geq$ VGPR; van VGPR tot $\geq$ CR; van CR tot $\geq$ sCR) binnen het einde van de zesde behandelingscyclus.

Dosisvermindering/stopzettingsratio binnen 6 maanden wordt gemeten als het aantal proefpersonen die de behandeling hebben gestopt of een dosisaanpassing hebben ondergaan aan het einde van de zesde behandelingscyclus.

Secundaire uitkomstmaten

TTP wordt gemeten volgens protocol vanaf de begindatum van de therapie en volgens ITT vanaf de datum van bevestiging van geschiktheid tot de datum van de eerste observatie van PD, of overlijdens voor PD. Proefpersonen zonder progressie of die zich terugtrekken uit het onderzoek of overlijden aan andere oorzaken dan PD, zullen worden gecensureerd op het moment van de laatste ziekte-evaluatie. Proefpersonen die aan FU verloren zijn gegaan, worden ook gecensureerd op het moment van de laatste volledige ziekte-evaluatie.

PFS wordt gemeten volgens protocol vanaf de begindatum van de therapie en volgens ITT vanaf de datum van bevestiging van geschiktheid tot de datum van

eerste observatie van PD, of overlijden door welke oorzaak dan ook als gevolg van een gebeurtenis. Proefpersonen zonder progressie of die zich terugtrekken uit de studie of die verloren zijn gegaan aan FU worden gecensureerd op het moment van de laatste ziekte-evaluatie.

TNT wordt gemeten volgens protocol vanaf de begindatum van de therapie en volgens ITT vanaf de datum van bevestiging van de geschiktheid tot de datum van de volgende anti-myeloomtherapie. Overlijden door welke oorzaak dan ook vóór aanvang van de therapie zal als een gebeurtenis worden beschouwd. Proefpersonen zonder progressie of die zich terugtrekken uit de studie, worden gecensureerd op het moment van de laatste ziekte-evaluatie. Proefpersonen die aan FU verloren zijn gegaan, worden ook gecensureerd op het moment van het laatste contact.

PFS2 wordt gemeten volgens protocol vanaf de begindatum van de therapie en volgens ITT vanaf de datum van bevestiging van geschiktheid tot de datum van observatie van de tweede ziekteprogressie (d.w.z. de progressie na de tweedelijns therapie), of overlijden door welke oorzaak dan ook als gevolg van een gebeurtenis. Indien de datum van de tweede progressie niet beschikbaar is, kan de datum van de start van de derdelijnsbehandeling worden gebruikt.

Proefpersonen zonder progressie of die zich terugtrekken uit het onderzoek, worden gecensureerd op het moment van de laatste volledige ziekte-evaluatie.

Alle proefpersonen die vóór het einde van de studie verloren zijn gegaan aan de follow-up, geen progressie hebben en nog in leven zijn, zullen ook worden gecensureerd op het moment van het laatste contact.

OS wordt gedefinieerd volgens protocol vanaf de begindatum van de therapie en
3 - FASE II-STUDIE VAN IBERDOMIDE (CC220)-ONDERHOUD NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATI ...
2-05-2025

volgens ITT vanaf de datum van bevestiging van de geschiktheid tot de datum van overlijden, ongeacht de oorzaak van overlijden. Proefpersonen die hun toestemming intrekken, worden gecensureerd op het moment van de intrekking. Proefpersonen die nog in leven zijn op de cut-off-datum van de finale analyse worden gecensureerd op de datum van het laatste contact. Proefpersonen die aan FU verloren zijn gegaan, worden ook gecensureerd op het moment van het laatste contact.

*

De responsratio (sCR, CR, VGPR) zal worden geëvalueerd volgens de IMWG Responscriteriaratio van de NGF Minimale restziekte (MRD)-conversie van positief naar negatief.

De MRD-conversieratio op 6 maanden wordt bepaald als het percentage proefpersonen met MRD-negativiteit ($>10^{-5}$ gevoeligheidsniveau, op NGF) na 6 maanden omgerekend van toestand als Positief bij screening.

De MRD-conversieratio op 12 maanden wordt bepaald als het percentage proefpersonen met MRD-negativiteit ($\geq 10^{-5}$ gevoeligheidsniveau, op NGF) na 12 maanden omgerekend van toestand als Positief bij screening. Voor proefpersonen die zich uit de studie terugtrekken of die vóór de follow-up van de MRD-evaluatie na 12 maanden verloren gaan, wordt de beste MRD-evaluatie in aanmerking genomen.

De beste MRD-conversieratio binnen 12 maanden wordt bepaald als het percentage proefpersonen met MRD-negativiteit ($\geq 10^{-5}$ gevoeligheidsniveau, op NGF) binnen 12 maanden omgerekend van toestand als Positief bij screening. De beste

MRD-evaluatie zal in overweging worden genomen. Voor proefpersonen die zich uit

4 - FASE II-STUDIE VAN IBERDOMIDE (CC220)-ONDERHOUD NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATI ...
2-05-2025

de studie terugtrekken of vóór de MRD-evaluatie verloren gaan, wordt de beste MRD-evaluatie in aanmerking genomen.

De veiligheidsanalyse, zoals gedefinieerd per type, frequentie en ernst, zal voornamelijk worden uitgevoerd door het opstellen van een tabel met de incidentie van AE's zoals gedefinieerd door het National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versie 5.0. Bij de analyse van de proefpersonen wordt een proefpersoon die hetzelfde gebeurtenis meer dan eens heeft, slechts één keer geteld. De AE's zullen worden samengevat op basis van de slechtste graad van de CTCAE

Een dosisvermindering zal voornamelijk gebeuren door een tabel te maken van de incidentie van proefpersonen met minstens één dosisvermindering en de oorzaken.

De relatieve dosis zal worden geëvalueerd op basis van de verhouding tussen de toegediende en de geplande dosis.

De tijd die nodig is om de toxiciteit te stoppen wordt gemeten vanaf de datum van de eerste dosis van de studiegeneesmiddelen tot de datum van de stopzetting als gevolg van AE of het Overlijden voor AE/SPM. Proefpersonen die de geneesmiddelen stopzetten wegens PD, overlijden om een andere reden dan AE/SPM zullen worden beschouwd als een concurrerende gebeurtenis. Proefpersonen die niet zijn stopgezet en nog in leven zijn en die op de einddatum van de therapie worden gecensureerd, worden op de cut-off-datum gecensureerd. Alle proefpersonen die aan FU verloren zijn gegaan, worden ook gecensureerd op het moment van het laatste contact.

Levenskwaliteit gedefinieerd door EORTC QLQ-C30.

De vaststelling of de tumorrespons en -uitkomst (PFS, PFS2, TTP, TNT en OS) kan

5 - FASE II-STUDIE VAN IBERDOMIDE (CC220)-ONDERHOUD NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATI ...

2-05-2025

veranderen in subgroepen met een verschillende prognose volgens de huidige prognostische factoren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipel myeloom (MM) is de tweede meest voorkomende hematologische maligniteit, gekenmerkt door de kwaadaardige proliferatie van klonale plasmacellen in de micro-omgeving van het beenmerg, monoklonale proteïne in het bloed of de urine, en de bijbehorende orgaandysfunctie of myeloom bepalende gebeurtenissen (1). De jaarlijkse incidentie in de westerse landen bedraagt 5,6 gevallen per 100.000 mensen. De mediane leeftijd bij diagnose is 70 jaar (2). Therapie met hoge doses autologe stamceltransplantatie (ASCT) is de zorgnorm voor in aanmerking komende nieuw gediagnosticeerde MM-patiënten. Inductie bestaat over het algemeen uit 3-6 cycli van een therapie met immunomodulerende middelen (thalidomide of lenalidomide) of chemotherapie (cyclofosfamide of doxorubicine) plus proteasoomremmer (bortezomib). Een hoge dosis melphalan (200 mg/m²- Mel200) is de standaard conditionering van de myeloablatieve behandeling. Twee kuren met Mel200 gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT) kunnen worden overwogen bij patiënten met een hoog risico. Een consolidatiebehandeling na ASCT met een behandeling die vergelijkbaar of gelijk is aan de behandeling die als inductie wordt toegediend, kan worden overwogen, afhankelijk van de beschikbaarheid van geneesmiddelen, maar de gegevens over de impact op de progressievrije overleving (PFS) en de algemene overleving (OS) zijn tegenstrijdig. Post ASCT-onderhoud met een continue therapie met lenalidomid is de huidige zorgnorm (3).

Iberdomide

Iberdomide (CC-220) is een oraal beschikbaar middel dat zich bindt aan het cereblon-E3 ubiquitine-ligasecomplex, wat resulteert in proteasomale afbraak van Ikaros en Aiolos, die belangrijke transcriptie-regulatoren zijn in cellen van het immuunsysteem, waaronder B-cellen, T-cellen, monocyt en plasmacytoïde dendritische cellen. Iberdomide is een krachtig antiproliferatief middel in B-cel-afgeleide tumoren, waaronder MM- en lymfoomtumorcellijnen. Zo kan iberdomide, dat een soortgelijk werkingsmechanisme deelt met lenalidomide en thalidomide, maar met een grotere potentie en unieke farmacokinetische (PK) eigenschappen, klinisch voordeel opleveren bij een vergelijkbare reeks van hematologische ziekten.

Iberdomide wordt momenteel bestudeerd in een continue Fase 1b/2a-studie bij proefpersonen met MM, MM-001, en die bestaat uit 2 delen: Deel 1 dosisescalatie van iberdomide in relapsed en refractory multiple myeloma (RRMM) als monotherapie (Cohort A), iberdomide in combinatie met dexamethason (Cohort B;

Iber + dex), iberdomide in combinatie met dexamethason en daratumumab (Cohort E;IberDd), iberdomide in combinatie met dexamethason en bortezomib (Cohort F; IberVd), en iberdomide in combinatie met dexamethason en carfilzomib (Cohort G; IberKd); en Deel 2 uitbreiding van de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D), Iber + dex in RRMM onderwerpen (Cohort D), Iber + dex in RRMM onderwerpen die eerder zijn blootgesteld aan B-cel-rijpingsantigeen (BCMA) - gerichte therapieën (Cohort I), IberVd bij proefpersonen met nieuw gediagnosticeerde multipel myeloom (NDMM) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT) (Cohort J1), IberVd bij NDMM-mensen die wel in aanmerking komen voor ASCT (Cohort J2), en IberVd bij proefpersonen met nieuw gediagnosticeerd multiple myeloom (NDMM) die niet in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (ASCT) (Cohort K) .

Vanaf de klinische afsluitingsdatum van 02 juni 2021 zijn in totaal 342 proefpersonen ingeschreven in de MM-001 studie; 209 proefpersonen in deel 1 (dosisverhoging) en 133 patiënten in deel 2 (dosisverhoging). Op het moment van gegevensextractie was de dosisverhoging in alle cohorten in deel 1 gaande, met uitzondering van het Iber-cohort voor monotherapie, waar een dosisniveau van 1 mg aanvaardbaar werd geacht voor proefpersonen met RRMM, het Iber + dex-cohort, waar een dosis van 1,6 mg dosis iberdomide werd gekozen als de RP2D, en het IberDb cohort, waar een dosis van 1,6 mg was gekozen als de aanbevolen fase 2 dosis (RP2D). Dosis uitbreiding in deel 2 was aan de gang in de Iber + dex in RRMM proefpersonen (cohort D) en in RRMM proefpersonen die eerder zijn blootgesteld aan B-cel-rijpingsantigeen (BCMA) gerichte therapieën (Cohort 1). De Iber + dex cohorten zijn de meest geavanceerde cohort op het gebied van inschrijving en beschikbaarheid van gegevens. In cohort B, deel 1, zijn 90 proefpersonen ingeschreven en behandeld met Iber + dex met doseirngen tussen 0,3 tot 1,6 mg. 89 (98,9%) proefpersonen die behandeld werden in cohort B, ondervonden ten minste 1 TEAE. De meest gerapporteerde TEAEs (voorkomend in $\geq 20\%$ van de proefpersonen in cohort B) waren neutropenie (47,8%), trombocytopenie (40,0%), anemie (38,9%), vermoeidheid (36,7%), slapeloosheid (32,2%), leukopenie (30%), diarree (23,3%), rugpijn, spierspasmen, koorts (22,2%) en gewrichtspijn, hoesten en dyspneu (21,1%). Infecties kwamen voor bij 56 (62,2%) van de proefpersonen.

TEAE's van graad 3 of 4 werden gemeld bij 83,3% van de proefpersonen en de meest voorkomende TEAE's van graad 3 of 4 waren neutropenie, (42,2%) anemie, (26,7%), trombocytopenie, (14,4%), leukopenia (13,3%), pneumonie, (11,1%), en lymfopenie (10,0%). Vijf proefpersonen hadden TEAE's die tot de dood leidden, waarvan vier gerelateerd waren aan progressie van MM en één proefpersoon kreeg een plotselinge dood met onbekende oorzaken. Ernstige TEAEs kwamen voor bij 53,3% van de proefpersonen. Ernstige bijwerkingen werden vooral van de SOC Infecties en parasitaire aandoeningen gemeld met een totaal van 23 (25,6%) proefperspnen, die een TEAE van deze SOC rapporteerde. Pneumonie was de enige aandoening binnen deze SOC die door meer dan 2 persoon was gerapporteerd. TEAEs die door meer dan 2 personen in andere SOC*s zijn gerapporteerd waren rugpijn (4 proefpersonen, 4,4%), acuut nierletsel (4 proefpersonen, 4,4%), febriele neutropenie (3 proefpersonen, 3,3%) en pyrexie (3 proefpersonen, 3,3%). De TEAE's die leidden tot stopzetting van de dosis iberdomide waren

anemie, progressieve multifocale leuko-encefalopathie, infectie van de lagere luchtwegen, pyrexie, neutropenie en trombocytopenie.

In cohort A, zijn 29 proefpersonen ingeschreven en behandeld met Iberdomyedine monotherapie in 6 dosisniveaus (van 0,3 mg tot 1,0 mg). De maximaal getolereerd dosering is niet bereikt, maar, gezien de betere klinische effectiviteit en beschikbaarheid van iberdomyedine in combinatie met andere agenten bij RRMM, is er niet verder gegaan met dosis verhoging met iberdomyedine monotherapie.

De meeste voorkomende TEAEs, met alle vormen van oorzakelijk verband, waren hematologisch van aard of algemene aandoeningen waaronder neutropenie en vermoeidheid (55,2% elk), anemie en rugpijn (37,9% elke), trombocytopenie, gewrichtspijn en constipatie (27,6% elk), spierspasmen en misselijkheid (24,1% elk) en infectie van de bovenste luchtwegen en skeletspier borstpijn (20,7%).

Onder alle cohort A proefpersonen, waren de meeste voorkomende TEAEs van graad 3 of 4 hematologische van aard (neutropenie, 48,3%, anemie 20,7%, trombocytopenie 17,2%). TEAEs van graad 3 of 4 in de SOC infecties en parasitaire aandoeningen zijn bij 27,6% van de proefpersonen in cohort A gerapporteerd. Op de afsluitingsdatum, 2 juni 2021, was er één persoon (3,4%) in cohort A overleden vanwege plasma-cel myeloma. SAEs zijn gerapporteerd door ongeveer de helft van de proefpersonen in cohort A (13 personen, 44,8%) waarbij SOC infecties en parasitaire aandoeningen, het meest gerapporteerd werden door in totaal 8 (27,6%) personen. De farmacokinetiek (PK) van iberdomyedine werd gekarakteriseerd in klinische studies bij gezonde proefpersonen. Na orale toediening van iberdomyedine bij gezonde proefpersonen, werd systemische blootstelling vergroot in verhouding met dosering. De mediaan tijd waarop de maximale plasma concentratie (C_{max}) werd bereikt was 2,5 tot 4 uur. Na herhaalde QD orale dosering, wordt e

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512354-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair

Om de werkzaamheid (mate van verbetering van de respons van PR naar $\geq$ VGPR; van VGPR naar $\geq$ CR; van CR naar sCR) van drie verschillende dosisniveaus van iberdomyedine bij onderhoudsbehandeling na ASCT

Secundair:

- Snelheid van minimale restziekte (MRD)-conversie van positief naar negatief van de next generation flow (NGF)
- Aantal ongunstige gebeurtenissen
- Veiligheid en efficiëntie in verschillende subgroepen van proefpersonen met verschillende prognosekenmerken
- Tijd voor progressie (TTP)
- Progressievrije overleving (PFS)
- Tijd tot de volgende therapie (TNT)

- Progressievrije overleving 2 (PFS2)
- Algemene overleving (OS)
- Farmacokinetiek (PK) van iberdomide

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerd fase II-onderzoek waarbij drie dosisniveaus van iberdomide (1,3 mg, 1,0 mg en 0,75 mg) worden geëvalueerd. Nieuw gediagnosticeerde MM-proefpersonen die na inductie minstens een partiële respons bereiken met proteasoomremmers en immunomodulerende middelen, gevolgd door ASCT +/- consolidatie, zullen worden toegewezen aan de drie verschillende dosisniveaus. Patiënten worden in een 1:1:1 verhouding toegewezen aan elk cohort met een vaste volgorde: Cohort 1, Cohort 2 en Cohort 3. De proefpersonen zullen worden toegewezen met behulp van een webgebaseerde, computer gegenereerde procedure die volledig verborgen is voor de deelnemers aan de studie. Een tussentijdse analyse zal worden uitgevoerd wanneer de eerste 20 proefpersonen in elk cohort minimaal 3 cycli onderhoudstherapie hebben ontvangen of de behandelingen hebben gestopt. In geval van overmatige toxiciteit kan IDMC aanbevelen recruitering voorloping te stoppen in één cohort. De details van alle behandelingen (dosis en schema) worden in Sectie 9 beschreven.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Iberdomide zal oraal worden toegediend, van dag 1 tot 21 van een 28-daagse cyclus, continu, tot progressieve ziekte (PD) of onaanvaardbare toxiciteit. Het onderzoek zal beginnen met de recrutering van 3 parallelle cohorts van proefpersonen die de volgende doses iberdomide krijgen: 1. 1,3 mg/dag 2. 1,0 mg/dag 3. 0,75 mg/dag

Inschatting van belasting en risico

Door deelname aan deze studie zal aan de patiënten niet gevraagd worden om significant af te wijken van de standaardpraktijk op het gebied van de opvolging van hun ziekte. In het bijzonder worden bezoeken aan het ziekenhuis beperkt tot één keer per maand om de studieactiviteiten en uiteraard hun toestand en de veiligheid van de medicatie te controleren. Bovendien wijken de onderzoeken die tijdens deze bezoeken worden uitgevoerd niet af van de standaardpraktijk voor Multipel Myeloom.

Door de toediening van iberdomide bestaat de mogelijkheid dat de patiënt een aantal bijwerkingen ondervindt. Zeer vaak voorkomende bijwerkingen bij een therapie met iberdomide zijn neutropenie, trombocytopenie, bloedarmoede en infecties, en vaak voorkomende zijn onder andere huiduitslag. De behandelende arts zal altijd de gezondheid en de belangen van de patiënten in de studie waarborgen en bovendien zal er, volgens de lokale voorwaarden, een onafhankelijke arts beschikbaar zijn om onafhankelijk advies te geven aan de

patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Stichting European Myeloma Network

Erasmus MC, dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Stichting European Myeloma Network

Erasmus MC, dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- Proefpersonen met nieuw gediagnosticeerde MM, die therapie nodig hebben vanwege de aanwezigheid van CRAB-symptomen of myeloombepalende gebeurtenissen en meetbare ziekte (sPEP $\geq 0,5$ g/dl en/of uPEP ≥ 200 mg/24u en/of FLC betrokken ≥ 10 mg/dl met een abnormale FLC-verhouding) vóór inductietherapie met een PI-10 - FASE II-STUDIE VAN IBERDOMIDE (CC220)-ONDERHOUD NA AUTOLOGE STAMCELTRANSPLANTATI ...
- 2-05-2025

en IMID-bevattende behandeling

- Proefpersonen met een volledige basisevaluatie op het moment van de diagnose volgens het herziene International Staging System (R-ISS) (cytogenetisch profiel, ISS en LDH)
- Proefpersonen behandeld met een proteasoomremmer plus en immunomodulerende op geneesmiddelen gebaseerde inductie (3-6 cycli), gevolgd door een enkele of dubbele autologe stamceltransplantatie (ASCT) met melphalan als conditioneringsbehandeling +/- consolidatie.
- Proefpersonen binnen 15 maanden na de diagnose en 120 dagen na de laatste ASCT of consolidatiebehandeling, indien uitgevoerd, die volgens de IMWG-criteria ten minste een gedeeltelijke reactie (PR) na ASCT hebben bereikt.
- Proefpersonen die bereid en in staat zijn de procedures van het onderzoek te volgen
- Proefpersonen dienen het formulier voor geïnformeerde toestemming begrijpen en vrijwillig ondertekenen voordat er een studie gerelateerde evaluatie/procedure wordt uitgevoerd.
- Leeftijd ≥ 18 jaar
- ECOG-evaluatiestatus 0-1
- Een vrouw met zwangerschapspotentieel (FCBP) is een vrouw die: 1) op enig moment menarche heeft bereikt, 2) geen hysterectomie of bilaterale oöforectomie heeft ondergaan, of 3) niet van nature postmenopauzaal is geweest (amenorroe na kankertherapie sluit zwangerschapspotentieel niet uit) gedurende ten minste 24 achtereenvolgende maanden (d.w.z. op enig moment in de voorafgaande 24 achtereenvolgende maanden menstruatie heeft gehad) en moet:
 - a. Twee negatieve zwangerschapstesten hebben gehad zoals geverifieerd door de Onderzoeker vóór de start van de studiebehandeling. Zij moet instemmen met een doorlopende zwangerschapstest tijdens het onderzoek en na afloop van de studiebehandeling. Dit geldt zelfs bij volledige abstinentie* door de proefpersoon van heteroseksuele contacten.
 - b. Ofwel zich moet verbinden tot volledige abstinentie* van heteroseksuele contacten (wat maandelijks moet worden geëvalueerd en waarvan de bron moet worden gedocumenteerd), ofwel ermee instemmen om twee vormen van anticonceptie te gebruiken, en in staat zijn om te voldoen aan twee vormen van anticonceptie: een zeer effectieve, en een extra effectieve (barrière) maatregel van anticonceptie zonder onderbreking 28 dagen voor het starten van het onderzoeksproduct, tijdens de studiebehandeling (inclusief dosisonderbrekingen), en gedurende ten minste 28 dagen na de laatste dosis van CC-220. De anticonceptievoorwaarden worden nader omschreven in Bijlage H.
- Mannelijke proefpersonen moeten:
 - a. Zich verbinden tot volledige abstinentie* (wat maandelijks moet worden geëvalueerd en waarvan de bron moet worden gedocumenteerd) of akkoord gaan met het gebruik van een condoom tijdens seksueel contact met een zwangere vrouw of een vrouw met zwangerschapspotentieel, terwijl ze aan de studie deelneemt, tijdens dosisonderbrekingen en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis van de studiebehandeling, zelfs als hij met succes een vasectomie heeft ondergaan.
- Volledige abstinentie is aanvaardbaar wanneer dit in overeenstemming is met

de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. [Periodieke abstinentie (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermische, post-ovulatiemethoden) en terugtrekking zijn geen aanvaardbare methoden van anticonceptie].

- Mannen moeten ermee instemmen om af te zien van het afstaan van sperma tijdens de studiebehandeling, tijdens de dosisonderbrekingen en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis van de studiebehandeling.
- Alle proefpersonen moeten ermee instemmen om af te zien van het geven van bloed tijdens de studiebehandeling, tijdens de dosisonderbrekingen en gedurende ten minste 28 dagen na de laatste dosis van de studiebehandeling.
- Alle mannelijke en vrouwelijke proefpersonen moeten voldoen aan alle eisen die zijn gedefinieerd in het Zwangerschapspreventieprogramma (v5.1). Zie Bijlage I voor het CC-220 Zwangerschapspreventieplan voor proefpersonen in klinische onderzoeken.
- Basislijnwaarden:
ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ zonder gebruik van groeifactoren;
PLT's $\geq 75 \times 10^9/l$ (transfusies binnen 14 dagen vanaf Dag 1 cyclus 1 om deze cutoff te bereiken zijn niet toegestaan);
Hb > 8 g/dl (transfusies binnen 14 dagen vanaf Dag 1 cyclus 1 om deze cutoff te bereiken zijn niet toegestaan);
- Levensverwachting ≥ 3 maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Systemische AL-amyloïdose of plasmacel leukemie ($> 2,0 \times 10^9/l$ circulerende plasmacellen op standaard differentieel) of macroglobulinemie van Waldenström
- De proefpersoon heeft een gekende menigeale betrokkenheid van multipel myeloom
- Historie van actieve maligniteit gedurende de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van plaveiselcel- en basaalcelcarcinomen van de huid en carcinomen in situ van de baarmoederhals of borst en incidentele histologische vaststelling van prostaatkanker (T1a of T1b met behulp van het TNM [tumor, noden, metastase] klinische staging systeem) of prostaatkanker die genezen is, of maligniteit die naar de mening van de lokale onderzoeker, met instemming van de hoofdonderzoeker, wordt beschouwd als genezen met een minimaal risico op recidive binnen 3 jaar.
- Proefpersoon met een van de volgende kenmerken: klinisch significante, abnormale elektrocardiogram (ECG) resultaten bij screening; congestief hartfalen (New York Heart Association Klasse III of IV); myocardinfarct binnen 12 maanden voor de start met iberdomide; onstabiele of slecht gecontroleerde angina pectoris, inclusief de Prinzmetal-variant; klinisch significante hartziekte.
- Perifere neuropathie van $\geq$ graad 2.
- De proefpersoon heeft een gelijktijdige ernstige en/of ongecontroleerde medische aandoening of psychiatrische ziekte die de procedures of de resultaten

van de studie kan verstoren, of die naar het oordeel van de onderzoeker een gevaar vormt voor deelname aan deze studie of die het vermogen om de gegevens van de studie te interpreteren, in gevaar brengt.

- Proefpersonen met een gastro-intestinale aandoening die de absorptie van iberdomide aanzienlijk kunnen wijzigen
- Proefpersoon met een bekende geschiedenis van anafylaxie of overgevoeligheid voor thalidomide, lenalidomide, pomalidomide
- Proefpersonen met een gekende of vermoede hypersensitiviteit voor excipiënten in de formulering van iberdomide
- Proefpersonen die momenteel immunosuppressieve medicatie gebruiken of deze binnen 14 dagen voor de start van de behandeling met iberdomide hebben gebruikt (uitzonderingen zijn intranasale, geïnhalerde, actuele of lokale steroïdeninjecties; systemische corticosteroïden in doses van niet meer dan 10 mg/dag prednison of gelijkwaardig; steroïden als premedicatie voor overgevoelighedsreacties).
- Proefpersoon die een sterke inhibitor of inductor van CYP3A4/5 hebben gebruikt, inclusief grapefruit, sint-janskruid of gerelateerde producten, genomen binnen 2 weken voorafgaand aan de IP toediening en tijdens de loop van de studie.
- Proefpersonen voor wie bekend is dat zij positief hebben getest op HIV of een actieve hepatitis A, B of C heeft.
- Proefpersonen die niet zijn in staat of niet zijn bereid om de vereiste profylaxe voor trombo-embolie te ondergaan.
- Proefpersoon is een vrouw die zwanger is en borstvoeding geeft of van plan is zwanger te worden tijdens deelname aan de studie.
- Basislijn laboratoriumwaarden:
 - Creatininevrijgave ≤ 30 ml/min.
 - Significante leverdisfunctie (totaal bilirubine $> 1,5 \times$ ULN of AST/ALT $> 2,5 \times$ ULN), of $> 3,0$ mg/dl voor proefpersonen met gedocumenteerd syndroom van Gilbert, tenzij dit verband houdt met myeloom
 - Gecorrigeerd serumcalcium $> 13,5$ mg/dl ($3,4$ mmol/l)
- Elke klinische aandoening bij de screening, waardoor de proefpersoon de studie niet kan voltooien.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 08-12-2021
Aantal proefpersonen: 24
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: CC-220
Generieke naam: iberdomide

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-12-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-06-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-09-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-10-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-05-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2024
Soort:	Amendement
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
Ander register	2020-003091-40
CTIS	CTIS2024-512354-21-00
EudraCT	EUCTR2020-003091-40-NL
CCMO	NL75594.029.20