

Een fase 2-onderzoek met meerdere cohorten naar op daratumumab gebaseerde behandelingen bij deelnemers met amyloïd lichte keten (AL) amyloïdose

Gepubliceerd: 09-02-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507069-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstellingen voor het onderzoek zijn: Cohort 1: de hartveiligheid karakteriseren van verschillende behandelkuren...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51367

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aquarius

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

lichte keten amyloïdose, primaire amyloïdose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag International NV

Overige ondersteuning: Farmaceutisch bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AL Amyloïdose, daratumumab, Lichte keten amyloïdose, VCd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstellingen voor het onderzoek zijn:

Cohort 1: de hartveiligheid karakteriseren van verschillende behandelkuren met daratumumab, cyclofosfamide, bortezomib, en dexamethason (D-VCd) (groep A: onmiddellijke behandeling met daratumumab + VCd en groep B: daratumumab + uitgesteld VCd) bij pas gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose met hartbetrokkenheid, en mogelijke inperkingsstrategieën vaststellen (monitoring van hartgezondheid/-prestaties via elektrocardiogram (ECG), echocardiografie (ECHO), 6 minuten wandeltest, biomarkers [Troponine T, hs TroponineT, en N-terminaal pro-hersennatriuretisch peptide [NT-proBNP]] voor het vastleggen van klinische inperkingsstrategieën naast vergelijking van verschillende behandelingsskuren) voor cardiale toxiciteit.

Cohort 2: de farmacokinetiek van subcutaan (SC) daratumumab karakteriseren bij raciale en etnische minderheden, waaronder zwart of Afro-Amerikaans, met pas gediagnosticeerde AL-amyloïdose behandeld met SC daratumumab in combinatie met VCd.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire doelstellingen zijn het beoordelen van de totale werkzaamheid en het veiligheidsprofiel, waaronder cardiale voorvallen, beoordelen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Daratumumab is een humaan IgG1-monoklonaal antilichaam (mAb) dat zich met hoge affiniteit bindt aan een uniek epitoom op CD38, een transmembraanglycoproteïne. Het is een gerichte immunotherapie gericht op tumorcellen die hoge niveaus van CD38 tot expressie brengen, zoals plasmacellen van deelnemers met AL-amyloïdose.

In dit onderzoek wordt geen formele statistische hypothese getoetst. Het doel van het onderzoek is het genereren van beschrijvende gegevens:

Cohort 1: het cardiale veiligheidsprofiel karakteriseren dat uitgestelde toediening van VCd (cohort 1 groep B) kan ondersteunen als een mogelijke inperkingsstrategie voor cardiale voorvallen vs. onmiddellijke toediening van VCd (cohort 1 groep A) bij deelnemers met pas gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose met hartbetrokkenheid die behandeld worden met SC daratumumab.

Cohort 2: verifiëren of SC daratumumab (toegediend in combinatie met VCd) bij raciale en etnische minderheden, waaronder zwarte of Afro-Amerikaanse deelnemers, eenzelfde farmacokinetisch (PK), immunogeniciteits-, veiligheids- en werkzaamheidsprofiel vertoont als bij de totale populatie aan deelnemers met pas gediagnosticeerde AL-amyloïdose.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507069-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstellingen voor het onderzoek zijn:

Cohort 1: de hartveiligheid karakteriseren van verschillende behandelkuren met daratumumab, cyclofosfamide, bortezomib, en dexamethason (D-VCd) (groep A: onmiddellijke behandeling met daratumumab + VCd en groep B: daratumumab + uitgesteld VCd) bij pas gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose met hartbetrokkenheid, en mogelijke inperkingsstrategieën vaststellen (monitoring van hartgezondheid/-prestaties via elektrocardiogram (ECG), echocardiografie

(ECHO), 6 minuten wandeltest, biomarkers [Troponine T, hs TroponineT, en N-terminaal pro-hersennatriuretisch peptide [NT-proBNP]] voor het vastleggen van klinische inperingsstrategieën naast vergelijking van verschillende behandelingskuren) voor cardiale toxiciteit.

Cohort 2: de farmacokinetiek van subcutaan (SC) daratumumab karakteriseren bij raciale en etnische minderheden, waaronder zwart of Afro-Amerikaans, met pas gediagnosticeerde AL-amyloïdose behandeld met SC daratumumab in combinatie met VCd.

De belangrijkste secundaire doelstellingen zijn het beoordelen van de totale werkzaamheid en het veiligheidsprofiel, waaronder cardiale voorvallen, beoordelen.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, multicohort, open-label, fase 2-onderzoek bij deelnemers met nieuw gediagnosticeerde systemische AL -myloïdose om het volgende te karakteriseren:

- Cohort 1: veiligheid van SC daratumumab + VCd (groep A) vs. daratumumab met uitgestelde toediening van VCd (groep B) bij pas gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose met cardiaal Mayo-stadium II en IIIa hartbetrokkenheid.
- Cohort 2: Farmacokinetiek, immunogeniciteit, veiligheid en werkzaamheid van SC daratumumab bij raciale en etnische minderheden, waaronder zwarte of Afro-Amerikaanse deelnemers, met pas gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose die behandeld worden met D-VCd.

De veiligheid en functie van het hart (ECG, ECHO, 6 minuten wandeltest, biomarkers [Troponine T, hs Troponine T en NT-proBNP]), PK en immunogeniciteit worden voor beide cohorten beoordeeld. De gegevens die uit dit onderzoek worden verkregen, zullen informatie verschaffen over het farmacokinetisch profiel van SC daratumumab bij deelnemers met pas gediagnosticeerde systemische AL-amyloïdose met hartbetrokkenheid en bij raciale en etnische minderheden met AL-amyloïdose.

Tijdens de screeningsperiode geven alle deelnemers schriftelijke toestemming voor deelname aan het onderzoek en worden ze binnen 28 dagen voor dag 1 van cyclus 1 gescreend op geschiktheid voor het onderzoek (voor deelnemers die massaspectrometrietypering nodig hebben, wordt de screeningsperiode verlengd tot 42 dagen). Voorafgaand aan inschrijving moet aan alle geschiktheidscriteria worden voldaan. Vrijstellingen zijn niet toegestaan. Deelnemers moeten binnen 7 dagen na goedkeuring van de inschrijving met de behandeling beginnen. Alle behandelingscycli hebben een lengte van 28 dagen ($\pm$ 5 dagen). De deelnemer krijgt de onderzoeksbehandeling tot onverdraagbare toxiciteit, start van de volgende behandeling, intrekking van de toestemming of afronding van 24 cycli, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Cardiale voorvallen en klinische tekenen en symptomen van cardiale AL-amyloïdose worden verzameld gedurende 12 maanden vanaf cyclus 1 dag 1, ongeacht stopzetting van de behandeling of start

van daaropvolgende behandeling. Daarnaast worden ook klinische tekenen en symptomen van cardiale AL-amyloïdose verzameld bij het EvB-bezoek.

Naast beoordelingen van werkzaamheid en veiligheid, worden monsters voor farmacokinetiek, immunogeniciteit, verkennende biomarkers en door de patiënt gemelde resultaten (PRO*s) afgenomen bij alle deelnemers. Alle onderzoeksbeoordelingen worden uitgevoerd volgens het activiteitschema.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksbehandeling wordt toegediend in cycli van 28 dagen ($\pm$ 5 dagen) voor alle behandelingsgroepen. Cohort 1 groep A en cohort 2: De dosering gaat van start met de eerste dosis SC daratumumab (1800 mg) op dag 1 van cyclus 1. SC daratumumab wordt wekelijks toegediend tijdens cyclus 1 en 2, elke 2 weken (q2w) (dag 1 en 15) tijdens cyclus 3 tot 6, en daarna elke 4 weken (q4w) (dag 1 van elke cyclus) tot een maximum van 24 behandelingscycli of het begin van een volgende behandeling. Vanaf cyclus 1 dag 1 wordt VCd wekelijks toegediend (dag 1, 8, 15, 22) in elke cyclus van 28 dagen gedurende maximaal 6 cycli (cyclus 6 dag 22). Cohort 1 groep B: De dosering gaat van start met de eerste dosis SC daratumumab (1800 mg) op dag 1 van cyclus 1. SC daratumumab wordt wekelijks toegediend tijdens cyclus 1 en 2, q2w (dag 1 en 15) tijdens cyclus 3 tot 6, en daarna q4w (dag 1 van elke cyclus) tot een maximum van 24 behandelingscycli of het begin van een volgende behandeling. Vanaf cyclus 4 dag 1 wordt VCd wekelijks toegediend (dag 1, 8, 15, 22) in elke cyclus van 28 dagen gedurende maximaal 6 cycli (cyclus 9 dag 22).

Inschatting van belasting en risico

Indien proefpersonen de studie volledig afmaken, moeten ze ongeveer 48 keer in twee jaar naar de studielocatie komen. In totaal krijgen deelnemers 34 keer een subcutane injectie met de studiemedicatie. Kans op bijwerkingen en risico's staan vermeld in het ICF in sectie 5 (p. 9-13) en in bijlage D (p. 29-34). Zie ook de antwoorden op vragen E9 en E9a.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

Beerse B-2340

BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30
Beerse B-2340
BE

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)

Complete lijst van inclusie criteria staat in het protocol in sectie 5.1

- ≥ 18 jaar oud
- Nieuwe diagnose van systemische AL-amyloïdose
- Cohort 1: Hartbetrokkenheid (AL-amyloïdose cardiaal Mayo-stadium II en stadium IIIa) met of zonder andere betrokken organen.
- Cohort 2: Een of meer organen die zijn aangetast door systemische AL-amyloïdose
- ECOG score 0, 1 of 2
- Vrouwen: negatieve zwangerschapstest

Cohort 2: raciale en etnische minderheden, waaronder zwart of Afrikaans

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Complete lijst van exclusie criteria staat in het protocol in sectie 5.2

- Eerdere behandeling voor systemische AL-amyloïdose of multipel myeloom
- Eerdere of huidige diagnose van symptomatisch multipel myeloom
- De deelnemer kreeg een van de volgende behandelingen:
 - a. behandeling met een onderzoeksmiddel of gebruik van een invasief experimenteel medisch hulpmiddel binnen 14 dagen of minstens 5 halfwaardetijden, afhankelijk van wat het laagst is.
 - b. gevaccineerd met een experimenteel vaccin (behalve voor COVID-19), levende verzwakte of reproducerende virale vectorvaccins binnen 4 weken voor randomisatie/inschrijving.
- Bewijs van belangrijke cardiovasculaire aandoeningen
- De deelnemer heeft een andere actieve maligniteit dan de ziekte die wordt behandeld in het onderzoek

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:	24-03-2023
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bortezomib
Generieke naam:	Velcade
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cyclofosfamide

Generieke naam:	Cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Darzalex
Generieke naam:	Daratumumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Dexamethason
Generieke naam:	Dexamethason
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
CTIS	CTIS2023-507069-25-00
EudraCT	EUCTR2021-002639-48-NL
CCMO	NL79535.100.22
Ander register	TBC