

# Behandeling van kwetsbare of niet fitte patiënten met nieuw gediagnostiseerd Multipel Myeloom met ixazomib, daratumumab en lage dosis dexamethason, gevolgd door een onderhoudsbehandeling met ixazomib en daratumumab voor maximaal 2 jaar.

Gepubliceerd: 01-03-2017 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Primair doel\* Het vaststellen van de effectiviteit, gedefinieerd als totale respons (ORR;  $\geq$  partial response (PR)), van 9 kuren ixazomib, daratumumab en lage dosis dexamethason  
Secondary objectives\* Het vaststellen van verdraagbaarheid,...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Plasmacelneoplasmata  |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53051

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

HOVON 143 MM

### Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

### Synoniemen aandoening

Multipel Myeloom, ziekte van Kahler

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** HOVON

**Overige ondersteuning:** Firma's Janssen en Takeda; subsidie is aangevraagd bij KWF, Johnson & Johnson Pharmaceutical, Takeda

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Daratumumab, Ixazomib, Kwetsbaar, Multipel Myeloom

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

- Totale respons (tenminste PR) op inductie behandeling.

### **Secundaire uitkomstmaten**

- 'Discontinuation rate' a.g.v. toxiciteit op onderhoudsbehandeling met Ixazomib en daratumumab.
- Veiligheid en toxiciteit gedefinieerd dmv soort, frequentie en ernst van ongewenste voorvallen volgens NCI CTAE criteria
- Complete Respons en Very Good Partial Respons percentage na 9 inductiekuren en op protocol
- Immunophenotypische Complete Respons na 9 inductiekuren en op protocol
- MRD negatieve flow cytometrie van beenmerg op protocol
- PET-CT negatief, gedefinieerd als het verdwijnen van de verhoogde tracer uptake bij aanvang, of verlaagd naar minder dan mediastinale bloed pool SUV of verlaagd naar minder dan omringend normaal weefsel
- Progressie vrije overleving, gedefinieerd als de tijd van registratie tot progressie of overlijden ongeacht de oorzaak, wat het eerste voorkomt.

- Algehele overleving, gemeten vanaf registratie tot overlijden ongeacht de oorzaak . Patienten die nog leven op moment van latste contact worden gecensureerd.
- Tijd tot (maximale) respons
- Verbetering van respons vanaf de start van de onderhoudsbehandeling.
- Discontinuation rate a.g.v. toxiciteit na 9 kuren Ixazomib, daratumumab en lage dosis dexamethasone.
- Tijd tot volgende behandeling
- PFS2, gedefinieerd als de tijd tussen registratie en de datum van objectieve ziekte progressive of overlijden ongeacht de oorzaak na de tweede lijns behandeling
- Kwaliteit van leven gedefinieerd door de EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20 and EQ-5D-5L definities

#### Exploratieve eindpunten

- Geriatische evaluaties (zowel vragenlijsten als fysieke metingen), senescence markers in fibroblasten verkregen dmv huidbiopten en sarcopenie bepaald mbv CT-scan die de biologische leeftijd weerspiegelen en haalbaarheid en de toxiciteit van de behandeling voorspellen.
- Identificatie van immunologische en moleculaire prognostische markers die de haalbaarheid en de toxiciteit van de behandeling voorspellen
- Identificatie van biomarkers voor respons

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Gegevens van klinische studies en "population based registries" laten zien dat ook oudere patiënten met MM profiteren van behandeling met nieuwe medicijnen.

Dit onderzoek poogt een relatief weinig toxische strategie te vinden voor niet fitte en kwetsbare patiënten die effectieve behandeling met nieuwe middelen mogelijk maakt. Met het tot de beschikking komen van het middel ixazomib, wat geen graad 3/4 neuropathie veroorzaakt., is het mogelijk een orale proteasome inhibitor gebaseerde therapie te geven, ook als onderhoudsbehandeling. Daratumumab is een nieuw middel met veelbelovend effectiviteit en weinig bijwerkingen. Bijwerkingen zijn met name infusie gerelateerd en ook in ouderen goed te managen.

Daarom wordt in dit onderzoek de haalbaarheid en effectiviteit onderzocht van 9 kuren ixazomib, daratumumab en dexamethasone gevolgd door maintenance met ixazomib en daratumumab to progressive voor max 2 jaar in niet fitte en kwetsbare patiënten met nieuw gediagnostiseerd multiple myeloom.

## Doel van het onderzoek

Primair doel

- \* Het vaststellen van de effectiviteit, gedefinieerd als totale respons (ORR;  $\geq$  partial response (PR)), van 9 kuren ixazomib, daratumumab en lage dosis dexamethason

Secondary objectives

- \* Het vaststellen van verdraagbaarheid, gedefinieerd als 'discontinuation rate' agv gerelateerde toxiciteit, van 9 kuren ixazomib, daratumumab en lage dosis dexamethason
- \* Het vaststellen van ongewenste voorvallen van CTCAE graad 2-4
- \* Het vaststellen van complete respons (CR) en very good partiele respons (VGPR) na 9 inductie kuren
- \* Het vaststellen van complete respons (CR) en very good partiele respons (VGPR) op protocol
- \* Het vaststellen van immunophenotypische complete respons na 9 inductie kuren
- \* Het vaststellen van immunophenotypische complete respons op protocol
- \* Het vaststellen van de flow MRD negatieve complete remissie
- \* Het vaststellen van de imaging plus flow MRD negatieve complete remissie
- \* Het vaststellen van progressie vrije overleving (PFS)
- \* Het vaststellen van algehele overleving (OS)
- \* Het vaststellen van effectiviteit van de behandeling gedefinieerd als 'time to response' en 'the time to best response'
- \* Het vaststellen van het effect van onderhoudsbehandeling met ixazomib en daratumumab in termen van verbetering van respons tijdens onderhoudsbehandeling

- \* Het vaststellen van verdraagbaarheid van onderhoudsbehandeling, gedefinieerd als 'discontinuation rate' agv gerelateerde toxiciteit van ixazomib en daratumumab
  - \* Het vaststellen van tijd tot volgende behandeling
  - \* Het vaststellen van PFS2
  - \* Het vaststellen van kwaliteit van leven (QoL)
- Exploratory objectives
- \* Het identificeren van geriatric assessment outcomes that predict feasibility and the toxicity of treatment
  - \* Het identificeren van biologische markers; sarcopenie en senescence markers, die biologische leeftijd reflecteren en haalbaarheid en toxiciteit van de behandeling voorspellen
  - \* Het identificeren van immunologische en moleculaire prognostische markers die uitkomst en toxiciteit voorspellen
  - \* Het identificeren van biomarkers voor respons
- Het onderzoeken van de prognostische waarde van Minimal Residual Disease
- \* Het onderzoeken van de prognostische waarde van de FDG-PET-CT bij diagnose en in follow up

## **Onderzoeksopzet**

Investigator geïnitieerd, multicenter, niet-gerandomiseerd, open label, fase II klinisch onderzoek

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Inductie therapie met 9 kuren ixazomib, daratumumab en dexamethason, gevolgd door onderhoudsbehandeling met ixazomib en daratumumab tot progressie voor een maximale periode van 2 jaar.

## **Inschatting van belasting en risico**

Het voordeel zal zijn dat niet fitte en kwetsbare patiënten behandeld kunnen worden met een orale proteasoom inhibitor ixazomib in plaats van de op dit moment beschikbare subcutane proteasoom inhibitor bortezomib, met aanzienlijk minder neuropathie. Bortezomib is op dit moment de standaard behandeling. Daarnaast worden patiënten behandeld met daratumumab, een nieuw soort medicijn dat een duidelijke effectiviteit heeft laten zien in zwaar voorbehandelde patiënten, met geringe toxiciteit. In deze zwaar voorbehandelde patiënten was niet alleen het respons percentage hoog (39%) maar was ook 65% van de patiënten die respondeerden na 1 jaar nog steeds in remissie.

Data over toevoeging van daratumumab aan bortezomib/dexamethasone, na 1 tot 3 voorgaande behandelingen resulteerden in a 61% reductie van progressie, wat met andere nieuwe medicijnen niet is gerealiseerd.

Daarom wordt verwacht dat dit regime effectief zal zijn. Ten tweede worden

minder bijwerkingen verwacht in vergelijking met de standaard behandeling  
\*Melphalan, Bortezomib, Prednisone - MPV\* die we recent in de HO123 hebben  
onderzocht. Voorlopige gevens laten zien dat 49% van de kwetsbare patiënten en  
29% van de niet fitte patiënten de behandeling moest staken wegens toxiciteit.

De belasting is dat 1. patiënten een intravenueuze behandeling krijgen met  
daratumumab ipv een gecombineerde orale/sc behandeling met MPV of een orale  
behandeling met lenalidomide/dexamethasone. 2 na de inductie behandeling een  
onderhoudsbehandeling gegeven wordt tot progressie gedurende maximaal 2 jaar.  
Er wordt een verlenging van PFS verwacht maar hoeveel is tot nu toe onbekend.  
Patiënten kunnen last hebben van bijwerkingen, hoeveel deze over het algemeen  
mild zijn met ixazomib en daratumumab. Ook is gezien dat de combinatie van een  
proteasoom inhibitor met daratumumab veilig is met weinig extra bijwerkingen  
t.o.v een proteasoom inhibitor alleen.

Er zijn een aantal extra onderzoeken nodig vergeleken met de standaard  
behandeling, vanwege de biologische evaluatie van kwetsbaarheid, zoals een CT  
scan om de aanwezigheid van sarcopenie te bepalen en een huidbiopsie voor  
senescence markers. Daarnaast is het kwaliteit van leven onderzoek onderdeel  
van dit onderzoek. In geval van complete response ondergaan de patiënten een  
extra PET-CT en een BM aspiraat.

## Contactpersonen

### Publiek

HOVON

Dr. Molewaterplein 40  
Rotterdam 3015 GD  
NL

### Wetenschappelijk

HOVON

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)

- Patienten met een bevestigde diagnose multiple myeloom volgens de IMWG criteria, die nog niet eerder behandeld zijn
- Meetbare ziekte volgens de IMWG criteria;
- Patienten die niet fit of kwetsbaar zijn volgens de IMWG criteria
- Leeftijd 18 jaar of ouder.
- Neutrofielen (ANC)  $\geq 1.0 \times 10^9/l$  en trombocyten  $\geq 75 \times 10^9/l$ .  
Thrombocyten transfusies en G-CSF om patienten te helpen aan de criteria te voldoen zijn niet toegestaan
- Schriftelijk informed consent, inclusief consent voor extra beenmerg en bloedafname en een huidbiopt
- Patient is in staat informed consent te geven.
- Negatieve zwangerschapstest voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd
- Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten instemmen met het gebruik van adequate anticonceptie vanaf tekenen van informed consent tot 90 dagen na de laatste dosering van studiemedicatie.

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet-secretoire MM;
- Plasma cel leukemie;
- Systemic Amyloid Light-chain (AL) amyloidose;
- Betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel;
- Bekende allergie voor de studiemedicatie, analogen of hulpstoffen
- Neuropathie graad 1 met pijn of graad  $\geq 2$ ;
- Ernstige cardiale dysfunctie (NYHA classificatie III-IV);
- Screening 12-afleidingen ECG die een QT interval laat zien, gecorrigeerd met Fridericia's formule, (QTcF)  $>470$  msec;
- Chronische obstructieve pulmonale ziekte (COPD) met een FEV1  $< 50\%$  van

voorspeld normaal. ;

- Matige of ernstige persisterende asthma in de afgelopen 2 jaar of ongecontroleerde astma op dit moment.
- Significante leverstoornis (totaal bilirubine  $\geq 3 \times$  ULN of transaminases  $\geq 5 \times$  normaal waarde) met uitzondering van patiënten met Gilbert's syndroom
- Kreatinine klaring  $<20$  ml/min of berekende GFR [ml/min/1.73m<sup>2</sup>]  $<20$ ;
- Patiënten met actieve ongecontroleerde infecties;
- Patiënten die bekend HIV positief zijn;
- Patiënten die seropositief zijn voor hepatitis B, gedefinieerd door een positieve test voor het hepatitis B-oppervlakte-antigeen [HBsAg]. Patiënten met een doorgemaakte HBV infectie (d.w.z. patiënten die HBsAg-negatief zijn maar positief zijn voor antilichamen tegen hepatitis-B-kernantigeen [anti-HBc] en / of antilichamen tegen hepatitis-B-oppervlakte-antigeen [anti-HBs]) moeten worden gescreend met behulp van \*real-time polymerase chain reaction\* (PCR) meting van hepatitis B-virus (HBV) DNA-niveaus. Patiënten die PCR-positief zijn, zijn niet eligible. UITZONDERING: Patiënten met serologische bevindingen die wijzen op HBV-vaccinatie (anti-HBs-positiviteit als de enige serologische marker) EN een bekende voorgeschiedenis van eerdere HBV-vaccinatie hoeven niet met PCR op HBV-DNA te worden getest.
- Patiënten die seropositief zijn hepatitis C zijn (behalve in de setting van een aanhoudende virologische respons [SVR], gedefinieerd als virusvrij ten tijde van 12 weken na voltooiing van de antivirale therapie).
- Bekende GI ziekte of GI procedure die zou kunnen interferen met de normale absorptie of tolerantie van ixazomib, inclusief slik problemen;
- Actieve maligniteiten andere dan MM die behandeld moeten worden of een maligniteit die behandeld is met chemotherapie die de capaciteit van het beenmerg beïnvloed;
- Systemische behandeling binnen 14 dagen voor de eerste dosering met ixazomib, met sterke CYP3A inducers (rifampin, rifapentine, rifabutin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital), of gebruik van St. Jans kruid;
- voorbehandeling met cytostatica, immunomodulerende medicijnen (IMiDs) or proteasoom remmers. Radiotherapie (als het bestraald gebied klein is en  $\geq 7$  dagen is tussen radiotherapie en ixazomib toediening) of een korte kuur steroïden (bv. 4 dagen behandeling met dexamethason 40 mg/dag of equivalent) is toegestaan;
- Grote chirurgische ingreep binnen 14 dagen voor inclusie
- Elk psychologisch, familiaal, sociologisch en geografisch kenmerk dat in potentie de naleving van het onderzoeksprotocol en follow-up schema kan bemoeilijken;
- Deelname in ander klinisch onderzoek, ook als daarin medicatie wordt gebruikt die niet in dit onderzoek wordt gebruikt, binnen 30 dagen voor start van dit onderzoek of tijdens het onderzoek;
- Vrouwen die borstvoeding geven.

# 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: | 31-08-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 112                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Darzalex                                         |
| Generieke naam: | Daratumumab                                      |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Ninlaro                                          |
| Generieke naam: | Ixazomib                                         |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 01-03-2017         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 19-06-2017         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-08-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 30-08-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 12-10-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-12-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 15-12-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-12-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 31-01-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-02-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-02-2018         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-06-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 04-07-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-11-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 29-11-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-02-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 27-03-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 12-06-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 14-06-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-08-2019         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-09-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 10-02-2020         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-02-2020         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 23-04-2020         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-05-2020         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-11-2020         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-02-2021         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-06-2021         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 05-07-2021         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 11-02-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-02-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-09-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 29-11-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-02-2023         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-04-2023         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 11-06-2024         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 15-07-2024         |
| 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                     |
|----------------|------------------------|
| EudraCT        | EUCTR2016-002600-90-NL |
| CCMO           | NL59458.029.16         |
| Ander register | NTR (TC = 6297)        |