

Een fase 2 studie van nivolumab en daratumumab met of zonder lage dosis cyclofosfamide voor patiënten met recidief of refractair multipel myeloom

Gepubliceerd: 25-04-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om de veiligheid en effectiviteit van de combinatie van nivolumab en daratumumab met of zonder lage dosis cyclofosfamide te onderzoeken. Het effect en de bijwerkingen van deze drie middelen is inmiddels uitgebreid...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47546

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NIVO/DARA studie

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata
- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

multipel myeloom; Ziekte van Kaheler

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, farmaceutische industrie, Janssen-Cilag

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: daratumumab, nivolumab, recidief MM, refractair MM

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A

Primair uitkomstmaat:

- Bepalen welk regime van nivolumab en daratumumab (met of zonder lage dosis cyclofosfamide) verdere evaluatie behoeft bij patienten met MM die proteasoomremmers gehad hebben en lenalidomide-resistente ziekte hebben, gebaseerd op gegevens omtrent veiligheid en werkzaamheid

Deel B

Primair uitkomstmaat:

Bepalen van de effectiviteit van nivolumab gecombineerd met daratumumab met of zonder lage dosis cyclofosfamide in termen van CR+VGPR+PR rate

Secundaire uitkomstmaten

Deel A

Secundaire uitkomstmaat:

- beoordelen van veiligheid van nivolumab-daratumumab met of zonder lage dosis cyclofosfamide bij patienten met MM die eerdere behandeling met proteasoomremmer hebben gehad en lenalidomide resistente ziekte hebben.
- beoordelen van de preliminaire effectiviteit van nivolumab-daratumumab met of

zonder lage dosis cyclofosfamide bij patienten met MM die eerdere behandeling met proteasoomremmer hebben gehad en lenalidomide resistente ziekte hebben.

- beoordelen van immunomodulatoir effect van nivolumab gecombineerd met daratumumab met of zonder lage dosis cyclofosfamide in bloed en beenmerg door middel van flowcytometrie

Deel B

Secundaire uitkomstmaat:

- beoordelen van toxiciteit
- bepalen van progressie vrije overleving
- bepalen van totale overleving
- bepalen van prognostische factoren voor respons en overleving (inclusief cytogenetische afwijkingen dmv FISH, *2-microglobulin, LDH, en MRD-negativiteit evenals analyse van CD38, CIPs (CD46, CD55, en CD59), PD-L1 en PD1 expressie.
- beoordelen van effecten van daratumumab plus nivolumab met of zonder lage dosis cyclofosfamide mbt CD38 expressie, CIPs (CD46, CD55, en CD59), en immuuncellen (bv. T cellen, NK cellen, Tregs, en MDSCs) met behulp van flowcytometrie en CYTOF
- analyseren van prognostische factoren voor gen expressie profielen voor multipel myeloom
- bepalen van prognostische waarde van mutaties vastgesteld door middel van sequencing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Daratumumab is een nieuw geneesmiddel, dat effectief is bij multipel myeloom. Het is ook een middel dat weinig bijwerkingen heeft.

Bij een groot deel van de patiënten leidt behandeling met daratumumab tot het terugdringen van de ziekte.

Ook nivolumab is een nieuw medicijn dat stabilisatie van het multipel myeloom kan geven.

Helaas is het zo dat, ook na een zeer goede reactie op de behandeling met daratumumab of nivolumab, de ziekte vrijwel altijd weer terugkomt en dat het multipel myeloom vooralsnog als een ongeneeslijke aandoening moet worden beschouwd. Ook kan met daratumumab of nivolumab de ziekte niet bij alle patiënten teruggedrongen worden.

Daarom wordt voortdurend geprobeerd door middel van combinaties met nieuwe medicijnen een beter resultaat van de behandeling te verkrijgen. Uit laboratoriumonderzoek is gebleken dat het toevoegen van nivolumab aan daratumumab de werking van daratumumab sterk kan verbeteren.

Ook is bekend uit eerder onderzoek met patiënten dat het toevoegen van lage dosering cyclofosfamide aan dit soort middelen leidt tot een verbetering van hun effect.

Het doel van dit onderzoek is om de veiligheid en effectiviteit van de combinatie van nivolumab en daratumumab met of zonder cyclofosfamide te onderzoeken. Het effect en de bijwerkingen van deze drie middelen is inmiddels uitgebreid bekend, maar het gebruik van de middelen samen moet nog verder worden onderzocht.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om de veiligheid en effectiviteit van de combinatie van nivolumab en daratumumab met of zonder lage dosis cyclofosfamide te onderzoeken. Het effect en de bijwerkingen van deze drie middelen is inmiddels uitgebreid bekend, maar het gebruik van de middelen samen moet nog verder worden onderzocht.

Onderzoeksopzet

prospectief, multicenter, fase 2 studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

daratumumab plus nivolumab of daratumumab plus nivolumab plus lage dosis cyclofosfamide

Inschatting van belasting en risico

De belasting is dat daratumumab en nivolumab intraveneus wordt toegediend. Verder kunnen bijwerkingen optreden, alhoewel deze over het algemeen mild van aard zijn bij daratumumab.

De bijwerkingen van nivolumab zijn ook goed beschreven. Bij een klein deel van de patienten (<5%) kan een immuun-gemedieerde reactie optreden zoals colitis of hypohysitis of trage schildklierfunctie. Cyclofosfamide is ook een medicijn waarvan de bijwerkingen goed bekend zijn.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

1. 18 jaar en ouder
2. Deelnemer moet gedocumenteerd MM volgens de criteria hebben: monoclonale plasmacellen in het beenmerg $\geq 10\%$ op enig moment in de ziektegeschiedenis of een histologisch bewezen plasmacytoom.
-Meetbare ziekte gedefinieerd als volgt: serum M-proteïne ≥ 5 g/L (0.5 g/dL); of urine M-proteïne ≥ 200 mg/24uur; of serum immunoglobuline FLC ≥ 100 mg/L (10mg/dL) en abnormaal serum immunoglobuline kappa lambda FLC ratio ≥ 100 mg/L (zie app. A)
3. Gerecidiveerd op of refractaire ziekte. Recidief is gedefinieerd als progressieve ziekte na initiële respons op eerdere behandeling, meer dan 60 dagen na staken van behandeling. Refractaire ziekte is gedefinieerd als $<25\%$ afname van het M-proteïne of progressie van ziekte tijdens de behandeling of binnen 60 dagen na staken van behandeling.
4. Patient heeft tenminste 2 eerder anti-myeloombehandelingen gehad.(inductietherapie, beenmergtransplantatie met of zonder onderhoudstherapie wordt beschouwd als 1 behandelijn.
5. deelnemer heeft lenalidomide-refractaire ziekte ontwikkelt gedurende voorafgaande behandeling met een lenalidomide- bevattende therapie.
6. deelnemer heeft voorafgaande behandeling met een proteasoom remmer bevattend schema gehad met minstens 2 opeenvolgende kuren
7. WHO performance status 0,1 of 2
8. Levensverwachting van tenminste 3 maanden
9. Geschreven informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. eerdere behandeling met daratumumab of anti-CD38 therapie
2. non-secretoir myeloom
3. systemische AL amyloidose of plasmacel leukemie ($>2.0 \times 10^9$ /L circulerende plasma cellen in de differentiatie) of Waldenström's macroglobulinemie
4. patient is bekend met meningeale lesies van het multipel myeloom
5. anti-myeloom behandeling in de 2 weken voorafgaand aan start behandeling of 5 farmacokinetische half-lives van de behandeling. Dit betreft ook de patienten die een cumulatieve dosering corticosteroïden hebben gehad van ≥ 140 mg aan prednison of een equivalent hiervan of een enkele dosis corticosteroïden van ≥ 40 mg/dag aan dexamethason of een equivalent hiervan in de 2-weekse periode voor start van de behandeling.
6. eerdere behandeling met een anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 of anti-CTLA-4 antilichaam
7. een allogene stanceltransplantatie
8. inadequate beenmerg reserve gedefinieerd als trombocyten $<75 \times 10^9$ /L ($<50 \times 10^9$ /L indien $\geq 50\%$ van de mononucleaire cellen in het beenmerg plasmacellen zijn) of absolute

neutrofielen aantal $<1.0 \times 10^9/L$

9. a) bekend met COPD met 'Forced Expiratory Volume in 1 seconde' (FEV1) $<50\%$ van de normaal voorspelde waarde. FEV1 bepaling is vereist voor patiënten met verdenking op COPD en als de FEV1 $<50\%$ van de voorspelde waarde is, kunnen ze niet geïnccludeerd worden.

b) patiënten bekend met matige of ernstige astma in de afgelopen 2 jaar of momenteel last hebben van ongecontroleerde astma ongeacht de classificering. (patiënten die zo nu en dan astma hebben, die onder controle is of milde persisterende astma hebben, die onder controle is, mogen wel geïnccludeerd worden in de studie)

10. Aanwezigheid van klinisch significante hart aandoening

11. Significante leverfunctiestoornis (totaal bilirubine $\geq 1,5$ x de normaalwaarde (behalve patiënten met syndroom van Gilbert, die totaal bilirubine van <3.0 mg/dl mogen hebben) of transaminases ≥ 3 x de normaalwaarde) tenzij gerelateerd aan het myeloom.

12. Creatinine klaring <30 ml/min.

13 bekende overgevoeligheid voor componenten van de onderzoeksmedicatie of ernstige allergische of anafylactische reacties op gehumaniseerde producten.

14. elke gelijktijdig optredende ernstige en/of oncontroleerbare medische toestand (bv diabetes, infectie, hypertensie etc. die niet onder controle is) die waarschijnlijk gaat interfereren met studieprocedures of resultaten, of die volgens de onderzoeker gevaar gaat opleveren bij deelname aan deze studie.

15. bekende seropositiviteit voor HIV of bekend met AIDS of actieve hepatitis B of hepatitis C.

16. een maligniteit in de voorgeschiedenis in de afgelopen 5 jaar (met uitzondering van plaveiselcel en basaalcelcarcinomen van de huid of carcinoma in situ van de cervix, of een maligniteit die volgens de lokale onderzoeker en ook de hoofdonderzoeker wordt beschouwd als genezen met minimaal risico op recidief binnen 5 jaar)

17. patiënten met actieve interstitiele pneumonitis

18. patiënten met actieve, vastgesteld of verdacht voor, auto-immuunziekte of ontstekingsgerelateerde aandoening. Patiënten met vitiligo, type I diabetes mellitus, residuale hypothyreoïdie als gevolg van een auto-immuun aandoening die alleen hormoonvervanging nodig heeft, psoriasis die geen behandeling nodig heeft, of aandoeningen waarvan niet verwacht wordt dat ze terugkeren in afwezigheid van een externe trigger, mogen geïnccludeerd worden,

19. patiënten met een aandoening (anders dan MM) die systemische therapie met corticosteroïden (>10 mg per dag prednison of equivalent) of andere immunosuppressieve behandeling binnen 14 dagen voor start studiebehandeling. Steroïden via inhalers of voor de huid en adrenale vervangingsdosis >10 mg per dag prednison equivalenten zijn toegestaan bij afwezigheid van een actieve auto-immuun ziekte.

20. patiënten waarvan bekend is, of waarvan de verwachting is dat ze niet in staat zijn te voldoen aan de studie eisen (bv alcoholisme, drugsverslaving of psychiatrische afwijkingen) of de patient is in een zodanige toestand, dat naar mening van de onderzoeker deelname niet in het belang van de patient is of die de protocol specifieke evaluaties beperkt, verhindert of beïnvloedt.

21. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

22. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, die geen adequate anticonceptie willen gebruiken, dat wil zeggen: hormonale anticonceptie of een spiraaltje, tijdens de studie en tot 1 jaar na de laatste dosis daratumumab, nivolumab of lage dosis cyclofosfamide. Mannen die seksueel actief zijn met vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen adequate anticonceptie wille

gebruiken tijdens de studie en tot 1 jaar na laatste dosis daratumumab, nivolumab of lage dosis cyclofosfamide.

23. perifere neuropathie $\geq$ graad 2

24. voorgeschiedenis met allergie voor (componenten van) onderzoeksmedicatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-02-2018
Aantal proefpersonen:	60
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Darzalex
Generieke naam:	daratumumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Endoxan
Generieke naam:	cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-06-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2021
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	EUCTR2017-000169-60-NL
CCMO	NL60544.029.17