

Een fase 3-onderzoek ter vergelijking van pomalidomide en dexamethason met of zonder daratumumab bij proefpersonen met recidiverend of refractair multipel myeloom na ten minste één voorgaande therapielijn met zowel lenalidomide als een proteasoomremmer: het APOLLO-onderzoek

Gepubliceerd: 26-04-2018 Laatste bijgewerkt: 18-07-2024

Het doel van dit onderzoek is te evalueren welk effect het heeft wanneer daratumumab aan pomalidomide en dexamethason wordt toegevoegd bij proefpersonen met gerecidiveerde of refractaire MM.1. Primaire doelstellingDe primaire doelstelling van dit...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52783

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

het APOLLO-onderzoek

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

kwaadaardige woekering van plasmacellen, Ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Myeloma Network (EMN)

Overige ondersteuning: Janssen Research & Development;LLC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 3, multi-center, multipel myeloom, vergelijkend

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

- Progression-Free Survival (progressievrije overleving)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- totaal responspercentage
- zeer goede gedeeltelijke respons (VGPR) of beter
- volledige respons (Complete Response, CR) of beter
- MRD-negativiteitspercentage (minimale restziekte)
- tijd tot respons
- duur van respons (DoR)
- tijd tot volgende behandeling
- totale overleving
- veiligheid (ongewenste voorvallen)
- schaal en domeinscores van de Core vragenlijst met 30 punten van de Europese organisatie voor onderzoek en kankerbehandeling over de kwaliteit van leven

(EORTC QLQ-C30) (algemene gezondheidstoestand, fysiek functioneren, emotioneel functioneren, vermoeidheid, pijn) en de Module Multipel Myeloom van de vragenlijst van de Europese organisatie voor onderzoek en kankerbehandeling over de kwaliteit van leven (EORTC QLQ-MY20) (ziektesympptomen, bijwerkingen van behandeling)

- vragenlijst European Quality of Life Five Dimensions (EQ-5D-5L) waarden voor gezondheidstoestand
- immunomodulatoire effecten van daratumumab op T-cellen
- farmacokinetische concentraties van daratumumab (Dara IV en Dara SC)
- immunogeniciteit van daratumumab en rHuPH20 bij proefpersonen die Dara SC krijgen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipel myeloom (MM) is een kwaadaardige plasmacelstoornis die bij de meeste patiënten wordt gekenmerkt door de productie van monoklonaal immunoglobuline en die in het naastgelegen botweefsel binnendringt. Gebruikelijke manifestaties zijn botpijn, nierinsufficiëntie, hypercalciëmie, anemie en terugkerende infecties.

De op dit moment goedgekeurde behandelingen bij patiënten met gerecidiveerde/refractaire MM bestaan uit proteasoomremmers (PI) (zoals bortezomib, carfilzomib), immunomodulatoire geneesmiddelen (thalidomide, lenalidomide of pomalidomide), histonedeacetylaseremmers en monoklonale antilichamen (elotuzumab, daratumumab). Er is echter geen genezing en de huidige behandelingen zorgen alleen voor vertraging van de progressie van de ziekte, verlenging van de overleving en vermindering van de symptomen. Hoewel recente vorderingen in de ontwikkeling van gerichte therapie en stamceltransplantatie de totale en eventloze overleving hebben verbeterd, zal de grote meerderheid van de patiënten met myeloom terugvallen en progressie van de ziekte ervaren.

Daratumumab is een humaan IgG* monoklonaal antilichaam dat zich richt op CD38, een belangrijk immunotherapie-doel wegens zijn sterke expressie op kwaadaardige

plasmacellen en lage expressie op andere normale lymfoïde en myeloïde cellen, en is een belangrijke modulator van intracellulaire signalering. In november 2015 is DARZALEX® (daratumumab) goedgekeurd door de Amerikaanse FDA voor de behandeling van patiënten met MM die minstens 3 eerdere behandelingslijnen hebben ontvangen, inclusief een PI en een immunomodulator geneesmiddel (IMiD), of die dubbel-refractair zijn voor een PI en een IMiD-middel. In mei 2016 heeft de Europese Commissie toestemming gegeven voor daratumumab als monotherapie bij volwassen patiënten met gerecidiveerd en refractair multipel myeloom, wiens eerdere behandeling een PI en een IMiD omvatte, en bij wie de ziekte zich na de laatste behandeling heeft uitgebreid. In juli 2016 heeft de FDA de term doorbraaktherapie toegewezen aan daratumumab in combinatie met lenalidomide (een IMiD-middel) en dexamethason, of bortezomib (een PI) en dexamethason, voor de behandeling van patiënten met MM die minstens 1 eerdere behandeling hebben ontvangen.

Het doel van deze studie (APOLLO) is een verder onderzoek van de effectiviteit en veiligheid van een DaraPomDex-combinatie om artsen een nieuwe therapeutische strategie te kunnen verschaffen voor de behandeling van patiënten met gerecidiveerde /refractaire MM. Op 16 juni 2017 is DARZALEX® in combinatie met pomalidomide en dexamethason door de FDA goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met multipel myeloom die minstens 2 eerdere behandelingen hebben ontvangen inclusief lenalidomide en een PI. DaraPomDex als programma is echter nergens in de Europese Unie (EU) goedgekeurd.

De goedgekeurde toedieningsweg voor daratumumab is een intraveneus infuus (IV). Om de infusieduur aanzienlijk te verkorten en het risico van reacties op het infuus te verlagen, is een nieuwe samenstelling ontwikkeld die daratumumab combineert met een recombinant humaan hyaluronidase-enzym (rHuPH20), om het mogelijk te maken dat daratumumab via een subcutane injectie als vloeistof wordt toegediend. Deze nieuwe manier om daratumumab te geven, is niet goedgekeurd en wordt beoordeeld in onderzoeken om te bepalen hoe goed het werkt, vergeleken met het type dat op dit moment is goedgekeurd en dat intraveneus wordt gegeven (IV). In dit onderzoek wordt daratumumab subcutaan toegediend.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is te evalueren welk effect het heeft wanneer daratumumab aan pomalidomide en dexamethason wordt toegevoegd bij proefpersonen met gerecidiveerde of refractaire MM.

1. Primaire doelstelling

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het vergelijken van PFS tussen de verschillende behandelingsgroepen.

2. Secundaire doelstellingen

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn:

- vergelijking van het totale responspercentage (Overall Response Rate, ORR)

tussen behandelingsgroepen

- vergelijking van de reactieduur (Duration of Response, DoR) tussen behandelingsgroepen
- vergelijking van de tijd tot de volgende behandeling tussen behandelingsgroepen
- vergelijking van de totale overleving tussen behandelingsgroepen
- bepaling van de veiligheid en verdraagbaarheid van de experimentele combinatiebehandeling
- bepaling van de diepte van de respons door het analyseren van het negativiteitspercentage van de minimale restziekte (Minimum Residual Disease, MRD) voor volledige respons (Complete Response, CR) of beter en voor vermoedelijke CR/sCR.
- vergelijking van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (health-related Quality of Life, HRQoL) en gezondheidstoestand tussen behandelingsgroepen
- evaluatie van de immunomodulatoire effecten van daratumumab op T-cellen
- evaluatie van de farmacokinetica en immunogeniciteit van daratumumab en de immunogeniciteit van rHuPH20

Onderzoeksopzet

Dit is een in meerdere locaties uitgevoerd, fase 3, gerandomiseerd, open-label onderzoek ter vergelijking van daratumumab, pomalidomide en een lage dosis dexamethason (DaraPomDex) met pomalidomide en een lage dosis dexamethason (PomDex) bij proefpersonen met gerecidiveerde of refractaire MM die minstens 1 eerder behandelingsprogramma hebben ontvangen met zowel lenalidomide als een PI en progressie van de ziekte hebben vertoond.

Ongeveer 302 proefpersonen, gevestigd in ongeveer 12 landen, worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor het krijgen van DaraPomDex of PomDex. Behandelcycli duren 28 dagen:

Pomalidomide wordt in de volledige dosis van 4 mg oraal toegediend (PO) op dag 1 t/m 21 van elke cyclus van 28 dagen.

Daratumumab wordt in een dosis van 1800 mg subcutaan toegediend met wekelijkse intervallen (QW) gedurende 8 weken, dan elke 2 weken (Q2W) gedurende nog eens 16 weken, en daarna elke 4 weken (Q4W). Proefpersonen ontvangen medicatie ter voorbereiding vóór infusie om potentiële infusiegerelateerde reacties (Infusion-Related Reactions, IRR) te beperken.

Dexamethason wordt toegediend overeenkomstig de standaard klinische methode en in een aanbevolen totale dosis van 40 mg per week voor beide behandelingsgroepen (20 mg per week voor proefpersonen ≥ 75 jaar). Proefpersonen blijven de medicatie ontvangen tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Tijdens de eerste cycli wordt de medicatie vaker toegediend en komt u vaker voor een vervolgbezoek (bijvoorbeeld wekelijks of om de 2 weken) (zie tabel 7.2). Na elke cyclus wordt uw ziekte beoordeeld, voornamelijk via de meting van myelomeiwitten. Overige parameters kunnen bestaan uit beenmergonderzoeken, skeletonderzoeken, bepaling van extramedullaire plasmacytomen en meting van

voor albumine gecorrigeerd serumcalcium. PROM*s (patiënt gerapporteerde metingen) worden uitgevoerd op dag 1 van elke behandelcyclus, vóór het ontvangen van de medicatie of een andere evaluatie.

De bepaling van de myeloomrespons en progressie van de ziekte worden uitgevoerd conform de gemodificeerde responscriteria van de International Myeloma Working Group (IMWG).

De primaire analyse van progressievrije overleving (Progression Free Survival, PFS) vindt plaats nadat 188 PFS-events zijn waargenomen.

De follow-up van langdurige overleving en data collectie wordt voortgezet tot 166 overlijdensgevallen zijn waargenomen, of tot 5 jaar nadat de laatste proefpersoon is gerandomiseerd.

Proefpersonen die baat hebben bij de onderzoeksbehandeling kunnen de onderzoeksmedicatie blijven ontvangen na afloop van het verzamelen van gegevens voor onderzoeksdoeleinden tot op het moment dat de onderzoeksmedicatie in de handel verkrijgbaar is via een andere bron (bijv. via een specifiek langlopend vervolgonderzoek of een toegangsprogramma voor patiënten), hetgeen betekent dat op dat moment uw deelname aan de studie wordt beëindigd, anders wordt uw deelname beëindigd bij de voltooiing van de studie (naar verwachting op 31 maart 2024), afhankelijk wat het eerste komt

Zie het protocol, tabel 7.3 op pagina 72

Onderzoeksproduct en/of interventie

Raadpleeg 7.2 van het protocol (TABEL 7.3: SCHEMA VAN GEBEURTENISSEN en TABEL 7.3.1)

Inschatting van belasting en risico

Uittreksel van protocol:

2.3.1 Bekende mogelijke risico*s

Daratumumab

Per 30 juni 2016 zijn er 3147 proefpersonen ingeschreven voor onderzoeken met gebruik van daratumumab via intraveneuze infusie (IV); 762 proefpersonen kregen alleen daratumumab en 2385 proefpersonen kregen daratumumab in combinatie met andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van MM.

Aangezien daratumumab in Europa niet is goedgekeurd voor de indicatie die wordt onderzocht, zijn niet alle mogelijke bijwerkingen en risico*s in verband met daratumumab bekend, en kunnen nieuwe bijwerkingen optreden. Een omschrijving van de waargenomen voorvallen wanneer daratumumab via een intraveneus infuus werd gegeven in combinatie met andere geneesmiddelen vindt u hieronder (zie ook Daratumumab IB).

Onderzoeken van IV daratumumab in combinatie

Het veiligheidsprofiel van daratumumab in combinatie met standaard achtergrondprogramma's (bortezomib, lenalidomide, pomalidomide, dexamethason, melfalan, prednison, thalidomide, carfilzomib) komt overeen met die van de achtergrondprogramma*s en daratumumab als enig middel.

Onder de 318 proefpersonen behandeld met 16 mg/kg daratumumab in combinatie met lenalidomide en dexamethason in onderzoek MMY3003 en Fase 2 van het GEN503-onderzoek:

- Tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen (Treatment emergent adverse events, TEAE) die leidden tot het stoppen met de onderzoeksmedicatie werden gemeld bij 27 proefpersonen (9%).
- Zeventiende proefpersonen (5%) overleden wegens een ongewenst voorval binnen 30 dagen na de laatste dosis.
- De vaakst gemelde tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen (gemeld bij $\geq 25\%$ van de proefpersonen) waren neutropenie (63%), diarree (48%), vermoeidheid (36%), anemie (33%), hoesten (32%), infectie bovenste ademhalingswegen (32%), spierkrampen, (30%), constipatie (29%), trombocytopenie (28%), rinofaryngitis (27%), en misselijkheid (26%). Er werden geen tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen gemeld van tumorlyssyndroom, hemolyse of reactie op bloedtransfusies.
- Ernstige ongewenste voorvallen (Serious Adverse Events, SAE's) werden gemeld bij 174 proefpersonen (55%); de vaakst gemelde SAE's waren longontsteking (9%), griep (4%), met koorts gepaard gaande neutropenie (4%), koorts (3%), bronchitis (3%), pulmonaire embolie (3%), infectie van de onderste luchtwegen (2%) en diarree (2%).
- Tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen van graad 3 of 4 werden gemeld bij 267 proefpersonen (84%); de vaakst gemelde tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen van graad 3 of 4 waren neutropenie (56%), anemie (14%) en trombocytopenie (14%).
- Infecties of besmettingen werden gemeld bij 87% van de proefpersonen. Het vaakst gemeld werden infecties van de bovenste ademhalingswegen (32%), rinofaryngitis (27%), bronchitis (17%), longontsteking (15%) en luchtweginfectie (11%).

Onder de 243 proefpersonen die in onderzoek MMY3004 werden behandeld met daratumumab in combinatie met bortezomib en dexamethason:

- Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die leidden tot het stoppen met de onderzoeksmedicatie werden gemeld bij 22 proefpersonen (9%).
- Veertien overlijdensgevallen (6%) werden gemeld binnen 30 dagen na de laatste dosis. Twaalf proefpersonen overleden wegens tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen en 2 proefpersonen overleden wegens progressie van de ziekte.
- De vaakst gemelde tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (gemeld bij $\geq 25\%$ van de proefpersonen) waren trombocytopenie (60%), perifere sensorische neuropathie (49%), diarree (34%), infectie bovenste ademhalingswegen (30%), anemie (28%) en hoesten (27%).
- Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 118 proefpersonen (49%); het vaakst gemeld werden longontsteking (21 proefpersonen; 9%), anemie, bronchitis, trombocytopenie, boezemfibrilleren, infectie bovenste ademhalingswegen (elk 3%) en koorts (2%).
- Tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen van graad 3 of 4 werden gemeld bij 193 proefpersonen (79%); de vaakst gemelde tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen van graad 3 of 4 waren

trombocytopenie (45%), anemie (15%) en neutropenie (13%).

- Infecties of besmettingen werden gemeld bij 73% van de proefpersonen. Het vaakst gemeld werden infecties van de bovenste ademhalingswegen (30%), longontsteking (14%) en bronchitis (13%).

Infusiegerelateerde reacties (IRR)

Infusiegerelateerde reacties werden gemeld bij ongeveer de helft van alle proefpersonen die met daratumumab werden behandeld en deze traden meestal op bij de eerste infusie en gedurende of binnen de eerste paar uur na de start van de infusie. Klachten en symptomen van infusiegerelateerde reacties kunnen luchtwegklachten zijn, zoals een verstopte neus, hoest en een geïrriteerde keel, maar ook koude rillingen, braken en misselijkheid. Minder vaak voorkomende symptomen zijn ademhalingsproblemen (piepende ademhaling), een loopneus, koorts, een onaangenaam gevoel op de borst, jeuk en verlaagde of verhoogde bloeddruk. De meeste van de tot nu toe waargenomen infusiegerelateerde reacties waren licht of matig-ernstig van aard, en verdwenen weer wanneer de infusie tijdelijk werd stopgezet en geneesmiddelen werden gegeven. Ernstige reacties zijn opgetreden zoals bronchospasme, hypoxie, dyspneu, hypertensie en laryngo- en longoedeem. Zie 6.1.5 voor informatie over de behandeling van infusiegerelateerde reacties en 7.3.1 en 7.3.2 voor aanbevelingen betreffende het gebruik van medicatie respectievelijk vóór en na het infuus.

Daratumumab voor subcutane injectie (Dara MD en Dara SC)

Het onderzoek MMY1004 is een Fase 1b onderzoek voor de bepaling van de veiligheid en farmacokinetica van SC toediening van daratumumab. In deel 1 van dit onderzoek werd een subcutane mengen-en-toedienen vorm (Dara MD) van de thans goedgekeurde daratumumab IV samenstelling gebruikt: rHuPH20 en daratumumab werden vlak vóór de toediening gemengd. Maximaal 90 ml Dara MD werd gedurende 8 weken elke week subcutaan toegediend, dan elke 2 weken gedurende 16 weken, en daarna elke 4 weken. Proefpersonen in deel 2 van dit onderzoek krijgen de definitieve samenstelling van daratumumab voor SC toediening waarin daratumumab is samengesteld uit recombinant humaan hyaluronidase (rHuPH20 [in dit protocol Dara CF of Dara SC genoemd]). Dara CF wordt enkelvoudig en voorgemengd geleverd in een flacon (120 mg/ml daratumumab met 30.000 U rHuPH20, 15 ml injectievolume voor een dosisniveau van 1800 mg). Het wordt als 1800 mg toegediend volgens hetzelfde rooster als Dara MD en kan in 3 tot 5 minuten worden toegediend door handmatige SC injectie in het periumbilicale gebied van de buikwand.

Preliminair gegevens uit dit onderzoek tonen dat SC toediening haalbaar is en een aanzienlijk kortere toedieningstijd eist, vergeleken met de standaard intraveneuze toediening. Drieënvijftig (53) proefpersonen die tussen november 2015 en augustus 2016 Dara MD ontvingen (1200 mg [n=8]; 1800 mg [n=45]), werden beoordeeld op veiligheid en effectiviteit. Tijdens de behandeling optredende ongewenste voorvallen voor Dara MD in dit onderzoek leken overeen te komen met wat gemeld was voor de onderzoeken van Dara IV als enig middel (Lokhorst 2015, Lonial 2016). Na een mediane behandelingsduur van 2,6 maanden (bereik 0,7-12) voor de cohort van 1200 mg en 3,4 maanden (bereik 0,7-8,6) voor de cohort van

1800 mg, zijn de belangrijkste bevindingen qua veiligheid als volgt:
Voor proefpersonen die Dara MD krijgen, was de incidentie van alle gradaties van infusiegerelateerde reacties respectievelijk 13% en 24% in de 1200 mg en 1800 mg cohorts).

- IRR's waren meestal graad 1 of 2 en bestonden uit koude rillingen, koorts, niet-cardiale pijn op de borst, oedeem van de tong, misselijkheid, braken, dyspneu, piepende a

Contactpersonen

Publiek

European Myeloma Network (EMN)

Erasmus University Hospital, s-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
NL

Wetenschappelijk

European Myeloma Network (EMN)

Erasmus University Hospital, s-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015CE
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. Mannelijke en vrouwelijke patiënten, van minstens 18 jaar.
2. Vrijwillige schriftelijke geïnformeerde toestemming vóór uitvoering van een onderzoeksgelateerde procedure.
3. Proefpersoon moet meetbaar de ziekte MM hebben zoals gedefinieerd door de criteria hieronder:
 - IgG multipel myeloom: M-eiwitgehalte in serum $\geq 1,0$ g/dl of M-eiwitgehalte in urine ≥ 200 mg/24 uur, of
 - IgA, IgD, IgE, IgM multipel myeloom: M-eiwitgehalte in serum $\geq 0,5$ g/dl of M-eiwitgehalte in urine ≥ 200 mg/24 uur; of
 - lichte keten multipel myeloom, voor proefpersonen zonder in serum of urine meetbare ziekte: immunoglobuline FLC (Free Light Chain) in serum ≥ 10 mg/dl en abnormale ratio immunoglobuline kappa lambda FLC in serum.
4. Proefpersonen moeten eerdere antimyeloombehandeling hebben ontvangen. De eerdere behandeling moet zowel een PI- (proteasoomremmer) als een lenalidomidebevattend programma hebben omvat. De proefpersoon moet een respons op de eerdere behandeling hebben gehad (d.w.z., PR of beter op basis van de bepaling van de onderzoeker van de respons zoals gedefinieerd door de gemodificeerde IMWG-criteria).
5. Proefpersonen moeten gedocumenteerd bewijs van PD (progressieve ziekte) hebben op basis van de bepaling door de onderzoeker van de respons op of na het laatste programma zoals gedefinieerd door de gemodificeerde IMWG-criteria.
6. Proefpersonen die slechts 1 eerdere behandelingslijn hebben ontvangen, moeten een aantoonbare PD hebben bij of binnen 60 dagen van afronding van het lenalidomidebevattende programma (d.w.z. lenalidomiderefractair).
7. ECOG-prestatiestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) van ≤ 2 .
8. Bereidheid en mogelijkheid om aan onderzoeksprocedures deel te nemen.
9. Voor proefpersonen die toxiciteiten ervaren als gevolg van de eerdere behandeling, moeten de toxiciteiten worden opgelost of gestabiliseerd tot $\leq$ graad 1.
10. Alle volgende laboratoriumuitslagen tijdens de screening:
 - a) absolute neutrofielentelling $\geq 1,0 \times 10^9/l$;
 - b) hemoglobinegehalte $\geq 7,5$ g/dl ($\geq 4,65$ mmol/l) (transfusies zijn niet toegestaan om dit gehalte te bereiken);
 - c) trombocytentelling $\geq 75 \times 10^9/l$ bij proefpersonen bij wie $< 50\%$ van de beenmergcellen met kern plasmacellen zijn en de trombocytentelling $\geq 50 \times 10^9/l$ bij proefpersonen bij wie $\geq 50\%$ van de beenmergcellen met kern plasmacellen zijn (transfusies zijn niet toegestaan om dit gehalte te bereiken);
 - d) alanineaminotransferasegehalte (ALT) $\leq 2,5$ keer de bovenlimiet van de

normaalwaarde (Upper Limit of Normal, ULN);

e) aspartaataminotransferasegehalte (AST) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$;

f) totaal bilirubinegehalte $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, (behalve voor syndroom van Gilbert:

directe bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$);

g) creatinineklaring ≥ 30 ml/min (bijlage 6);

h) serumcalcium gecorrigeerd voor albumine $\leq 14,0$ mg/dl ($\leq 3,5$ mmol/l), of vrij geïoniseerd calcium $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l).

11. Criterium (letter *g*) gemodificeerde krachtens wijziging 2:

11.1 Voortplantingsstatus

a) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen (Women of childbearing potential, WOCBP) moeten 2 negatieve uitslagen hebben bij zwangerschapstests in serum of urine, één 10-14 dagen voorafgaand aan het begin

van de onderzoeksmedicatie en één minder dan 24 uur vóór het begin van de onderzoeksmedicatie. Vrouwen worden niet als WOCBP beschouwd als zij minstens 24 opeenvolgende maanden natuurlijk

menopauzaal zijn, of een hysterectomie en/of bilaterale ovariectomie hebben ondergaan.

b) Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.

c) WOCBP moeten bevestigen dat zij de instructies voor anticonceptiemethoden zullen volgen gedurende 4 weken voor het begin van de onderzoeksmedicatie, gedurende de looptijd van de

onderzoeksmedicatie en 3 maanden na het stoppen met daratumumab of 4 weken na het stoppen met pomalidomide, wat het langste is.

d) Mannen die seksueel actief zijn, moeten altijd een latex of synthetisch condoom gebruiken bij elk seksueel contact met vrouwen die kinderen kunnen krijgen, ook als zij een vasectomie hebben ondergaan. Zij

moeten ook bevestigen dat zij de instructies voor het gebruik van anticonceptiemethoden zullen opvolgen vanaf 4 weken voor het begin van de onderzoeksmedicatie, gedurende de looptijd van de onderzoeksmedicatie, en gedurende in totaal 3 maanden na afronding van de behandeling.

e) Mannelijke proefpersonen mogen tot 90 dagen na afronding van de behandeling geen sperma doneren.

f) Vrouwelijke proefpersonen mogen tot 90 dagen na afronding van de behandeling geen eitjes doneren.

g) Azoöspermische mannen en WOCBP die niet heteroseksueel actief zijn, zijn vrijgesteld van de anticonceptievereisten. WOCBP ondergaan echter nog wel de zwangerschapstesten zoals in dit gedeelte beschreven.

Zeer effectieve anticonceptiemethoden hebben een misluktingspercentage van $<1\%$ wanneer zij consistent en correct worden toegepast. Proefpersonen moeten bevestigen dat zij 2

anticonceptiemethoden zullen gebruiken, waarvan 1 methode zeer effectief moet zijn en de andere methode aanvullend effectief. Wegens het risico van pomalidomide voor embryo's/foetussen moeten alle

proefpersonen zich houden aan het wangerschapspreventieprogramma voor pomalidomide dat geldt voor hun regio. Onderzoekers moeten de plaatselijke

etiketteringsregels voor pomalidomide als richtlijn bij de voorlichting van proefpersonen en moeten ervoor zorgen dat alle proefpersonen zich aan het landelijke REMS-programma voor pomalidomide houden (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, risico-evaluatie en mitigatiestrategie). Wanneer er geen landelijk REMS-programma voor pomalidomide bestaat, moeten de proefpersonen zich houden aan het mondiale zwangerschapspreventieplan voor pomalidomide.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met een anti-CD38 monoklonaal antilichaam.
2. Eerdere blootstelling aan pomalidomide.
3. Proefpersoon heeft anti-myeloombehandeling ontvangen, minder dan 2 weken of 5 maal de farmacokinetische halfwaardetijd van de medicatie, wat het langste is, vóór de datum van randomisering. De enige uitzondering is een korte noodkuur met corticosteroïden (gelijkwaardig aan dexamethason 40 mg/dag gedurende maximaal 4 dagen) voor pijnbestrijding vóór cyclus 1, dag 1 (C1D1).
4. Eerdere allogene stamceltransplantatie; of autologe stamceltransplantatie (ASCT) minder dan 12 weken vóór C1D1.
5. Eerder doorgemaakte maligniteit (anders dan MM) minder dan 3 jaar voor de datum van randomisering (met uitzondering van plaveisel- en basaalcelcarcinomen van de huid, carcinoom in situ van cervix of borst, of een andere niet-invasieve laesie die naar de mening van de onderzoeker in overleg met de medisch toezichthouder van de sponsor, wordt beschouwd als genezen met een zeer gering risico van recidivering binnen 3 jaar).
6. Klinische tekenen van de aanwezigheid van MM in het hersenvlies.
7. Chronische obstructieve longaandoeningen (COPD) met een geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (Forced Expiratory Volume, FEV1) <50% van de voorspelde normaalwaarde. Merk op dat FEV1 testen verplicht is voor proefpersonen die vermoedelijk COPD hebben, en de proefpersonen moeten worden uitgesloten als FEV1 <50% van de voorspelde normaalwaarde. (Bijlage 4).
8. Klinisch significante hartaandoening, inclusief:
 - a) myocardinfarct minder dan 6 maanden vóór C1D1, of instabiele of niet-gecontroleerde aandoening (zoals instabiele angina, congestief hartfalen, New York Heart Association graad III-IV);
 - b) aritmie (algemene terminologiecriteria voor ongewenste voorvallen [Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE] graad 3 of hoger) of klinisch significante afwijkingen op het elektrocardiogram (ecg);
 - c) elektrocardiogram met een baseline QT-interval zoals gecorrigeerd QTc >470 msec.

9. Criterium gemodificeerd krachtens wijziging 2:

9.1 Bekende:

a) Actieve hepatitis-A

b) Seropositiviteit voor hepatitis-B (gedefinieerd door een positieve test op hepatitis-B oppervlakte-antigeen [HBsAg]). Proefpersonen met een opgeloste infectie (d.w.z. proefpersonen die 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 meting van de polymerasekettingreactie (PCR) van het niveau van hepatitis-B-virus-dna (HBV-dna). Mensen die PCR-positief zijn, worden uitgesloten. UITZONDERING: Proefpersonen met serologische bevindingen die HBV-vaccinatie suggereren (met anti-HBs-positiviteit reactie als enige serologische marker) EN een bekende eerder ontvangen HBV-vaccinatie, hoeven niet met PCR op HBV-dna getest te worden.

c) Seropositiviteit voor hepatitis-C (behalve tegen een achtergrond van een aanhoudende virologische respons, gedefinieerd als aviremie, minstens 12 weken na afronding van antivirusbetaling).

10. Criterium herzien krachtens wijziging 2

10.1 Bekende seropositiviteit voor humaan immunodeficiëntie-virus.

11. Maag/darmaandoening die de absorptie van pomalidomide aanzienlijk kan veranderen.

12. Proefpersoon heeft plasmacelleukemie ($>2,0 \times 10^9/l$ circulerende plasmacellen volgens standaard differentieel) of macroglobulinemie van Waldenström of POEMS-syndroom (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoclonaal eiwit en huidveranderingen) of amyloïdose.

13. Een gelijktijdig optredende medische of psychiatrische aandoening of ziekte (zoals actieve systemische infectie, niet gecontroleerde diabetes, acute diffuse infiltratieve longziekte) die waarschijnlijk de onderzoeksprocedures of uitslagen zal verstoren of die, naar de mening van de onderzoeker, een gevaar zou betekenen voor deelname aan dit onderzoek.

14. Aanhoudende perifere neuropathie $\geq$ graad 2.

15. Proefpersoon had $\geq$ graad 3 uitslag tijdens eerdere behandeling.

16. Proefpersoon heeft een grote operatie ondergaan minder dan 2 weken vóór randomisering, of is nog niet volledig genezen van een eerdere operatie, of er is voor hem/haar een operatie gepland tijdens de periode waarin de proefpersoon naar verwachting aan het onderzoek meedoet, of binnen 2 weken na de laatste toegediende dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. N.B.: Proefpersonen met geplande chirurgische ingrepen onder plaatselijke verdoving kunnen deelnemen. Kyfoplastie of vertebroplastiek worden niet als grote operaties beschouwd.

17. Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen.

18. Proefpersoon heeft bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor een of meer van de onderzoeksmedicijnen, hyaluronidase, monoklonale antilichamen, humane eiwitten of hun excipiëns (zie daratumumab IB), of bekende gevoeligheid voor van zoogdieren afgeleide producten.
19. Proefpersoon is minder dan 4 weken vóór de randomisering gevaccineerd met levende vaccins.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-10-2018
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Imnovid
Generieke naam:	pomalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niet beschikbaar
Generieke naam:	Daratumumab co-geformuleerd met recombinant humaan

	hyaluronidase (rHuPH20)
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niet beschikbaar
Generieke naam:	Dexamethason

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2024
Soort:	Amendement

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	EUCTR2017-001618-27-NL
CCMO	NL62783.029.17