

Fase III-onderzoek betreffende Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethason (Isa-KRd) versus Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethason (KRd) bij nieuw gediagnosticeerde patiënten met multipel myeloom die in aanmerking komen voor autologe stamceltransplantatie (IsKia TRIAL)

Gepubliceerd: 01-07-2020 Laatst bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513422-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doel-Het vergelijken van de mate van negativiteit van Minimal Residual Disease (MRD) gemeten met NGS tussen Isa-KRd en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54962

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EMN24/HOVON 503 MM

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

Multiple Myeloom, Ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Stichting European Myeloma Network - EMN, contact pers P. Sonneveld

Overige ondersteuning: Amgen, Sanofi-aventis, Sanofi-aventis en Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Isatuximab, KRd, Minimale restziekte, Multipel Myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Minimale restziekte na ASCT-consolidatiebehandeling

Secundaire uitkomstmaten

Minimale restziekte na inductiebehandeling

Progressievrije overleving (PFS)

Totaal responspercentage (ORR)

Duur van respons (DOR)

Aanhoudende MRD-negativiteit na 1 jaar

Tijd tot progressie (TTP)

Progressievrije overleving 2 (PFS2)

Algehele overleving (OS)

Tijd tot volgende therapie (TNT)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In dit onderzoek wordt getracht de diepte van de respons en de progressie vrije

overleving te verbeteren voor patiënten met multipel myeloom.

Carfilzomib in combinatie met Lenalidomide en Dexamethason (KRd) dat werd gegeven in 4 inductiecycli gevolgd door ASCT en 4 consolidatiecycli, leverden in het FORTE-onderzoek hoge responspercentages en in het bijzonder een hoge mate van MRD-negativiteit op. Op basis hiervan is een fase III-studie ontworpen voor nieuw gediagnosticeerde patiënten die in aanmerking komen voor ASCT. De patiënten worden behandeld met 4 cycli KRd-inductie, ASCT en 4 cycli KRd-consolidatie na ASCT in de controle groep. Onderzoek in de recidief setting toonde aan dat langdurige behandeling met carfilzomib veilig en effectief is. Gegevens van fase I / II-onderzoek in de upfront setting toonden vergelijkbare bevindingen. Om de werkzaamheid te maximaliseren wordt in het onderzoek verlengde carfilzomib-therapie gegeven (lichte consolidatie) gedurende 1 jaar na de KRd-therapie na ASCT. .

Anti CD38 MoAbs blijken PFS en OS te kunnen verbeteren met een zeer goed veiligheidsprofiel. Daarom wordt in de experimentele arm van het onderzoek anti-CD38 MoAb Isatuximab toegevoegd aan KRd-inductieconsolidatie en KRd-lichte consolidatie .

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-513422-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doel

-Het vergelijken van de mate van negativiteit van Minimal Residual Disease (MRD) gemeten met NGS tussen Isa-KRd en KRd tijdens consolidatie na ASCT.

Belangrijkste secundaire doelstellingen

- Het bepalen van de mate van MRD-negativiteit na inductie gemeten met NGS
- Om de progressievrije overleving (PFS) in de 2 behandelarmen te vergelijken.

Andere secundaire doelstellingen

- Mate van MRD-negativiteit na lichte consolidatie door NGS;
- Mate van 1 jaar aanhoudende MRD-negativiteit door NGS (van na consolidatie na ASCT tot na lichte consolidatie);
- Bepalen van het totale responspercentage (ORR), VGPR, CR, sCR-percentages na inductie, ASCT, consolidatie na ASCT, lichte consolidatie in de 2 behandelingsgroepen;
- Bepalen van de mate van MRD-negativiteit (door NGS) na ASCT;
- Bepalen van de mate van MRD-negativiteit (door NGF) na inductie, ASCT, post-ASCT-consolidatie en lichte consolidatie;
- Bepalen van de responsduur (DOR) in de 2 behandelarmen;
- Bepalen van de duur van MRD-negativiteit (door NGS en NGF);
- Bepalen van de mate van 1 jaar aanhoudende MRD-negativiteit (door NGF) (van consolidatie na ASCT tot consolidatie na licht);
- Bepalen van de tijd tot progressie (TTP) in de 2 behandelarmen;
- Bepalen van de totale overleving (OS) in de 2 behandelarmen;
- Bepalen van de tijd tot de volgende therapie (TNT) in de 2 behandelarmen;

- Bepalen van de progressievrije overleving 2 (PFS2) in de 2 behandelarmen;
- Bepalen of de tumorrespons en uitkomst kunnen veranderen in subgroepen met verschillende prognoses volgens de huidige prognostische factoren;
- Bepalen van veiligheid in de 2 behandelarmen;
- Bepalen van het succes van stamceloogst;
- Bepalen van het succes van transplantatie na ASCT;
- Kwaliteit van het leven.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde fase III studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd in een van de 2 behandelgroepen: Isatuximab-carfilzomib-lenalidomide-dexamethason (ARM A) of carfilzomib-lenalidomide-dexamethason (ARM B), gevolgd door ASCT. Elke arm krijgt dan 4 cycli van consolidatie na ASCT gevolgd door 12 cycli lichte consolidatie met isatuximab-carfilzomib-lenalidomide-dexamethason (ARM A) of carfilzomib-lenalidomide-dexamethason (ARM B)

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die besluiten deel te nemen, zullen bloedonderzoek en beenmergaspiratie en biopsie ondergaan, zoals gespecificeerd in het schema in (paragraaf 9.2). Dit schema omvat tests volgens de standaard klinische praktijk, plus MRD-monitoring. Afgenomen volumes worden als acceptabel beschouwd voor kankerpatiënten die deelnemen aan een klinische onderzoek.

Daarnaast is er kans op bijwerkingen van Carfilzomib, Lenalidomide, dexamethasone and Isatuximab. Deze bijwerkingen staan beschreven in protocol en de patientinformatie brief

Contactpersonen

Publiek

Stichting European Myeloma Network - EMN, contact pers P. Sonneveld

dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Stichting European Myeloma Network - EMN, contact pers P. Sonneveld

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)

1. Patiënt met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom en in aanmerking komend voor ASCT, voor wie de standaard behandeling, volgens de onderzoeker, niet de beste beschikbare behandeling is.
2. Patiënt is bereid en in staat om te voldoen aan de onderzoeksbezoeken en procedures die vereist zijn voor het protocol.
3. De patiënt heeft voorafgaand aan het starten van studiespecifieke activiteiten of procedures schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven. De proefpersoon is, naar de mening van de onderzoeker, in staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en de patiënt is, naar de mening van de onderzoeker, bereid en in staat om aan de protocolvereisten te voldoen.
4. Monoklonale plasmacellen in het beenmerg $\geq 10\%$ of aanwezigheid van een met biopsie bewezen plasmacytoom en gedocumenteerd multipel myeloom dat voldoet aan ten minste één van de calcium-, nier-, bloedarmoede-, bot- (CRAB) criteria of biomarkers van maligniteitscriteria:
CRAB-criteria:
 - Hypercalciëmie: serumcalcium $> 0,25$ mmol / l (> 1 mg / dl) hoger dan de bovengrens van normaal (ULN) of $> 2,75$ mmol / l (> 11 mg / dl)
 - Nierinsufficiëntie: creatinineklaring < 40 ml / min of serumcreatinine > 177 μ mol / l (> 2 mg / dl)

- Bloedarmoede: hemoglobine $> 2 \text{ g / dL}$ onder de ondergrens van normaal of hemoglobine $< 10 \text{ g / dL}$
- Botlaesies: een of meer osteolytische laesies op skeletradiografie, CT of PET-CT

Biomarkers van maligniteit:

- Klonaal beenmergplasmacelpercentage $\geq 60\%$
- Betrokken: niet-betrokken serum FLC-ratio ≥ 100
- $\rightarrow$ 1 focale laesie bij onderzoeken met MRI

5. Patiënt is 18 - 70 jaar oud en komt in aanmerking voor autologe stamceltransplantatie

6. Patiënt heeft een meetbare ziekte zoals gedefinieerd door een van de volgende criteria:

- Monoklonaal serumparaproteïne (M-eiwit) niveau $\geq 1,0 \text{ g / dL}$ of urine M-eiwit niveau $\geq 200 \text{ mg / 24 uur}$; of
- Multipel myeloom met lichte keten zonder meetbare ziekte in het serum of de urine: Serum immunoglobuline FLC $\geq 10 \text{ mg / dL}$ en abnormale serum immunoglobuline kappa lambda FLC-ratio.

7. Levensverwachting ≥ 3 maanden

8. ECOG-status ≤ 2

Klinische laboratoriumwaarden die tijdens de screeningfase aan de volgende criteria voldoen:

- o Adequate leverfunctie, met serum ALAT $\leq 2,5$ maal ULN, AST $\leq 2,5 \times$ de ULN
- o Serum direct bilirubine $\leq 1,5$ ULN (behalve bij proefpersonen met aangeboren bilirubinemie, zoals het Gilbert-syndroom, directe bilirubinemie $\leq 1,5$ ULN)
- o Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9 / \text{L}$
- o Aantal bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9 / \text{l}$ ($\geq 50 \times 10^9 / \text{l}$ als de betrokkenheid van het myeloom in het beenmerg $> 50\%$ is) en geen infusie van bloedplaatjes in de 1e week voorafgaand aan het screenen van het aantal bloedplaatjes
- o Creatinineklaring (CrCl) $\geq 30 \text{ ml / minuut}$. De creatinineklaring moet worden berekend met behulp van eGFR (Modified Diet in Renal Disease [MDRD])
- o Gecorrigeerd serumcalcium $\leq 13,5 \text{ mg / dL}$ ($3,4 \text{ mmol / L}$)
- o LVEF $\geq 40\%$. 2-D transthoracaal echocardiogram (ECHO) is de evaluatiemethode die de voorkeur heeft. Multigated Acquisition Scan (MUGA) is acceptabel als ECHO niet beschikbaar is.

10. Vruchtbare vrouwen (FCBP) * voldoen aan de voorwaarden van het Zwangerschapspreventieplan, inclusief bevestiging dat ze voldoende begrip heeft en moet instemmen met doorlopende zwangerschapstests en met anticonceptie of echte onthouding. FCBP moet gedurende 4 weken voor aanvang van de behandeling, tijdens behandeling en dosisonderbrekingen en gedurende 5 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddelen gelijktijdig een zeer effectieve en aanvullende barrièremethode gebruiken.

11. Mannelijke proefpersonen moeten ermee instemmen anticonceptie toe te passen als ze seksueel actief zijn met FCBP tijdens de behandeling en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddelen. Mannelijke deelnemers moeten ermee instemmen om gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis carfilzomib en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis

isatuximab geen sperma te doneren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met anti-myelomatherapie (m.u.v radiotherapie, bifosfonaten of een enkele korte kuur met steroïden $\leq$ het equivalent van dexamethason 40 mg / dag gedurende 4 dagen).
2. Patiënten met niet-secretoire MM tenzij er serumvrije lichte ketens aanwezig zijn en de verhouding abnormaal is of een plasmacytoom met een minimale grootste diameter van > 2 cm.
3. Patiënten met plasmacelleukemie, amyloïdose, ziekte van Waldenström, POEMS-syndroom
4. Meningeal-betrokkenheid van multipel myeloom
5. Patiënt komt niet in aanmerking voor autologe transplantatie
6. Zwangere of vrouwen die borstvoeding geven
7. Acute actieve infectie die behandeling vereist (systemische antibiotica, antivirale middelen of antischimmelmiddelen) binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie
8. Bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
9. Actieve infectie met hepatitis A, B of C. Hepatitis C-infectie (personen met hepatitis C die een aanhoudende virologische respons bereiken na antivirale therapie zijn toegestaan), of hepatitis B-infectie (personen met hepatitis B-oppervlakteantigeen of kernantilichaam die een aanhoudende virologische respons bereiken met antivirale therapie zijn toegestaan). Tests dienen indien nodig uitgevoerd te worden volgens de lokale landelijke regelgeving (in Tsjechië is testen op hiv en hepatitis B en C verplicht bij screening). In feite is het niet mogelijk om het risico van virologische reactivering met de onderzoeksbehandelingen te vermijden.

Ongecontroleerde of actieve HBV-infectie: patiënten met positief HBsAg en/of HBV-DNA

- Patiënt kan in aanmerking komen indien anti-HBc IgG positief (met of zonder positieve anti-HBs) maar HBsAg en HBV-DNA zijn negatief. Als in verband met eerdere infectie anti-HBV-therapie is gestart voordat met IMP is begonnen, moeten de anti-HBV-therapie en monitoring gedurende de hele studie behandelingperiode worden voortgezet.

- Patiënten met negatief HBsAg en positief HBV-DNA waargenomen tijdens de screeningsperiode zullen worden beoordeeld door een specialist voor het starten van een antivirale behandeling: studiebehandeling kan worden voorgesteld als HBV-DNA negatief wordt en nog steeds aan alle andere onderzoekscriteria wordt voldaan.

Actieve HCV-infectie: positief HCV-RNA en negatief anti-HCV

- Patiënten met antivirale therapie voor HCV die begonnen is voor aanvang van IMP en positieve HCV antistoffen komen in aanmerking. De antivirale therapie voor HCV moet gedurende de hele behandelingperiode worden voortgezet tot

seroconversie.

- Patiënten met positief anti-HCV en niet-detecteerbaar HCV-RNA zonder antivirale therapie voor HCV komen in aanmerking.

10. Instabiele angina of myocardinfarct binnen 4 maanden voorafgaand aan randomisatie, NYHA Klasse III of IV hartfalen, ongecontroleerde angina, ongecontroleerde hypertensie (ongeccontroleerde hypertensie, gedefinieerd als een gemiddelde systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg of diastolische ≥ 100 mmHg ondanks optimale behandeling) , longembolie in de afgelopen 5 jaar, voorgeschiedenis van ernstige coronaire hartziekte, ernstige ongecontroleerde ventriculaire aritmieën, sick sinus-syndroom of elektrocardiografisch bewijs van acute ischemie of afwijkingen van het geleidingssysteem van graad 3 tenzij de proefpersoon een pacemaker heeft

11. Niet-hematologische of hemaltologische maligniteit in de afgelopen 3 jaar, met uitzondering van a) adequaat behandeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelkanker of schildklierkanker; b) carcinoom in situ van de baarmoederhals of borst; c) prostaatkanker van Gleason graad 6 of minder met stabiele prostaatspecifieke antigeenspiegels; of d) kanker die geacht wordt genezen te zijn door chirurgische resectie of waarvan het onwaarschijnlijk is dat ze de overleving beïnvloedt tijdens de duur van het onderzoek, zoals gelokaliseerd overgangscelcarcinoom van de blaas of goedaardige tumoren van de bijnier of pancreas

12. Significante neuropathie (graad 3-4, of graad 2 met pijn) binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie zoals gedefinieerd door National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI CTCAE) 5.0

13. Bekende geschiedenis van allergie voor Captisol® en voor PS80; eerdere overgevoeligheid voor sucrose, histidine (als base en hydrochloridezout) of bekende intolerantie of overgevoeligheid voor geïnfuseerde eiwitproducten of een van de componenten (werkzame stof of hulpstoffen) van onderzoeksbehandelingen die niet vatbaar zijn voor premedicatie met steroïden of H2-blokkers, die verdere behandeling met deze middelen zouden verbieden.

14. Contra-indicatie voor een van de vereiste gelijktijdige geneesmiddelen of ondersteunende behandelingen, waaronder overgevoeligheid voor alle anticoagulatie- en plaatjesremmers, antivirale middelen of intolerantie voor hydratatie als gevolg van reeds bestaande long- of hartstoornissen

15. Elke andere klinisch significante medische ziekte of aandoening die, naar de mening van de onderzoeker, de naleving van het protocol of het vermogen van een proefpersoon om geïnformeerde toestemming te geven kan verstoren

16. Behandeling voorafgaand aan de start van de studie-interventie met een onderzoeksgeneesmiddel binnen 14 dagen of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel, welke van de twee het langst is.

17. Zwangere of borstvoeding gevende vrouw of vrouw die van plan is zwanger te worden tijdens de deelname aan het onderzoek. FCBP die niet bereid is een zwangerschap te voorkomen door het gebruik van 2 betrouwbare anticonceptiemethoden gedurende ≥ 4 weken voor aanvang van de studiebehandeling, tijdens de behandeling (inclusief dosisonderbrekingen) en gedurende ten minste 28 dagen na stopzetting van studie lenalidomide, of 30 dagen na stopzetting carfilzomib of gedurende 5 maanden na stopzetting van de behandeling met

isatuximab, afhankelijk van wat zich het laatst voordoet,
18. Mannelijke deelnemers die niet bereid zijn zich te onthouden van of een ** condoom te gebruiken tijdens seksueel contact met een zwangere vrouw of een FCBP tijdens deelname aan het onderzoek, tijdens dosisonderbrekingen en gedurende ten minste 28 dagen na stopzetting van het onderzoek lenalidomide, of 3 maanden na stopzetting van carfilzomib, of gedurende 5 maanden na stopzetting van de behandeling met isatuximab, afhankelijk van wat zich het laatst voordoet, zelfs als hij een succesvolle vasectomie heeft ondergaan.

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	08-01-2021
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kyprolis
Generieke naam:	Carfizomib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Revlimid

Generieke naam:	Lenalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	x
Generieke naam:	Isatuximab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2024-513422-38-00
EudraCT	EUCTR2019-004844-32-NL
CCMO	NL73799.078.20