Un ensayo clínico para comparar la eficacia y la farmacocinética (forma en la que el cuerpo absorbe, distribuye y elimina un medicamento) de daratumumab cuando se administra mediante una inyección bajo la piel en comparación con el daratumumab administrado a través de una vena para el tratamiento del mieloma múltiple (cáncer hematológico en la medula osea)

Estado	Tipo de Participantes	Rangos de Edad
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase III	480
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética	NO

Información

Identificador
2017-000206-38

Cod. Protocolo
54767414MMY3012

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]|

Enfermedad investigada
Mieloma múltiple

Título Científico
Estudio en fase 3, aleatorizado y multicéntrico para comparar la administración subcutánea y la administración

intravenosa de daratumumab en pacientes con mieloma múltiple recidivante o resistente al tratamiento.

Justificación

El objetivo de este estudio es mostrar que la administración subcutánea (SC) del daratumumab coformulado con hialuronidasa humana recombinante PH20 (Dara-SC) no es inferior a la administración intravenosa (IV) del daratumumab (Dara-IV) en términos de tasa de respuesta global (TRG) y concentración valle máxima (Cvalle).
La población del estudio consistirá en adultos diagnosticados con mieloma múltiple que hayan recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas, incluidos un inhibidor del proteasoma (IP) y un fármaco inmunomodulador (FIM), o cuya enfermedad muestre resistencia doble a un IP y un FIM. El estudio consiste de 3 fases: la fase de selección (hasta 28 días), una fase de tratamiento y una fase de seguimiento. Eficacia, farmacocinética, inmunogenicidad, biomarcadores y seguridad serán evaluados en el tiempo previsto. El seguimiento continuará hasta el fin del estudio, aproximadamente 18 meses después de que el último paciente sea randomizado o cuando el sponsor decida parar el estudio. La hipótesis primaria es que la TGR y Cvalle máxima para Dara-SC 1800 miligramos (mg) no es inferior a la TGR y Cvalle máxima para Dara-IV 16 mg por kilogramo (mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas incluidos un inhibidor del proteasoma (IP) y un fármaco inmunomodulador (FIM), o cuya enfermedad muestra resistencia doble a un IP y un FIM.

Objetivo Principal

Demostrar que la administración subcutánea (SC) de daratumumab formulado junto con la hialuronidasa PH20 humana recombinante (Dara-SC) no es inferior a la administración intravenosa (IV) de daratumumab (Dara-IV) en lo que a la tasa de respuesta global (TRG) se refiere.
Demostrar que Dara-SC no es inferior a Dara-IV en lo que a la concentración valle máxima (Cvalle) se refiere

Variables de Evaluación Primaria

Los criterios de valoración principales de este estudio son:
¿TRG, definida como la proporción de pacientes que presenta una RP o mejor conforme a los criterios de respuesta del International Myeloma Working Group (IMWG).
¿Cvalle máxima, definida como la concentración sérica antes de la dosis de daratumumab el día 1 del ciclo 3.

Momentos temporales de evaluación primaria

¿TRG.
¿ Cvalle máxima (antes de la dosis del día 1 del ciclo 3).

Objetivo Secundario

- Evaluar la farmacocinética y la inmunogenicidad de Dara-SC y Dara-IV.
- Evaluar la seguridad de Dara-SC y Dara-IV.
- Evaluar el efecto clínico beneficioso de Dara-SC y Dara-IV.
- Evaluar la inmunogenicidad de la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) tras la administración de Dara-SC.
- Evaluar la satisfacción comunicada por los pacientes con Dara-SC y Dara-IV.

Variables de Evaluación Secundaria

1. Tasa de RRI.
2. SSP, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra antes.
3. Tasa de RPMB o mejores conforme a los criterios de respuesta del IMWG.
4. Tasa de RC o mejores conforme a los criterios de respuesta del IMWG.
5. Tiempo transcurrido hasta el siguiente tratamiento, definido como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el comienzo el primer tratamiento oncológico posterior.
6. SG, definida el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte.
7. Satisfacción con el tratamiento comunicada por los pacientes, definida como la media de las respuestas a entre 7 y 9 preguntas del Cuestionario de satisfacción con el tratamiento del cáncer modificado (CTSQ modificado).
8. Duración de la respuesta, definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de inicio de la primera respuesta hasta la fecha de progresión de la enfermedad o la muerte.
9. Tiempo hasta la respuesta, definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio de la primera respuesta.

Momentos temporales de evaluación secundaria

No se prevé ningún análisis intermedio para los criterios de valoración primarios o secundarios. Ambos objetivos se analizarán 6 meses después de que el último sujeto haya sido randomizado.

Criterios de Inclusión

1. Tener al menos 18 años. 2. Mieloma múltiple comprobado, definido por los criterios siguientes: ¿ Diagnóstico de mieloma múltiple según los criterios de diagnóstico del IMWG (véase el Anexo 1). ¿ Enfermedad mensurable en la selección, definida por cualquiera de los siguientes: ¿ Mieloma múltiple IgG: Concentración sérica de proteína M ¿ 1,0 g/dl o concentración de proteína M en la orina ¿ 200 mg/24 horas; o ¿ Mieloma múltiple IgA, IgD, IgE IgM: concentración de proteína M ¿ 0,5 g/dl en suero o ¿ 200 mg/24 horas en la orina. ¿ Mieloma múltiple de cadenas ligeras sin enfermedad mensurable en suero u orina: Concentración sérica de CLL de inmunoglobulinas ¿ 10 mg/dl y cociente anómalo de CLL de inmunoglobulinas kappa/lambda en el suero. 3. Indicios de una respuesta (RP o mejor según la determinación de la respuesta efectuada por el investigador conforme a los criterios del IMWG) a al menos un tratamiento previo. 4. Enfermedad recidivante o resistente según se define a continuación: ¿ La enfermedad recidivante se define por una respuesta inicial a un tratamiento previo, seguida de PE confirmada conforme a los criterios del IMWG más de 60 días después de suspender el tratamiento. ¿ La enfermedad resistente se define por una disminución < 25 % de la proteína M o por la presencia de PE confirmada conforme a los criterios del IMWG durante el tratamiento previo o > 60 días después de suspender el tratamiento. 5. Haber recibido al menos 3 líneas de tratamiento previas (véase el Anexo 2) que incluyan un IP (¿ 2 ciclos o 2 meses de tratamiento) y un IMiD (¿ 2 ciclos o 2 meses de tratamiento) en cualquier orden durante el tratamiento (excepto para los pacientes que interrumpieran alguno de estos tratamientos por una reacción alérgica grave en los 2 primeros ciclos/meses). Cada línea de tratamiento puede constar de uno o más fármacos y puede incluir una fase de inducción, un trasplante de células madre hematopoyéticas y un tratamiento de mantenimiento. La radioterapia, los bisfosfonatos o un único ciclo corto de corticosteroides (el equivalente, como máximo, a 40 mg/día de dexametasona durante 4 días) no se consideran líneas de tratamiento previas. o Resistencia a un IP y a un IMiD. En el caso de los pacientes que hayan recibido más de un tipo de IP, la enfermedad debe ser resistente al más reciente. De forma semejante, si han recibido más de un tipo de IMiD, la enfermedad debe ser resistente al más reciente. 6. Puntuación del estado funcional del ECOG de 0, 1 o 2 (véase el Anexo 3). 7. Valores analíticos previos al tratamiento que cumplan los criterios siguientes durante la fase de selección: a. Hemoglobina ¿ 7,5 g/dl (¿ 5 mmol/l) (sin transfusiones de glóbulos rojos en los 7 días previos al análisis; se permite el uso de eritropoyetina humana recombinante); b. Recuento absoluto de neutrófilos ¿ 1,0 × 109/l (se permite la administración previa de factor de crecimiento); c. Recuento de plaquetas ¿ 50 × 109/l (no se permite la administración de transfusiones en los 7 días previos al

análisis para alcanzar este recuente de plaquetas mínimo); d. Aspartato aminotransferasa (AST) ¿ 2,5 × límite superior de la normalidad (LSN); e. Alanina aminotransferasa (ALT) ¿ 2,5 × LSN; f. Bilirrubina total ¿ 2,0 × LSN; excepto en pacientes con bilirrubinemia congénita, como el síndrome de Gilbert (en ese caso, la bilirrubina directa deberá ser ¿ 2,0 × LSN); g. Aclaramiento de creatinina estimado > 20 ml/min por 1,73 m2 (véase el Anexo 4); h. Calcemia corregida por la albúmina ¿ 14 mg/dl (¿ 3,5 mmol/l) o calcio ionizado libre ¿ 6,5 mg/dl (¿ 1,6 mmol/l) (véase el Anexo 5). 8. Las mujeres en edad fértil deben comprometerse a abstenerse permanentemente de mantener relaciones heterosexuales o a utilizar simultáneamente dos métodos anticonceptivos fiables. Esto incluye un método anticonceptivo muy eficaz (ligadura de trompas, dispositivo intrauterino, hormonal [píldoras anticonceptivas, inyecciones, parches hormonales, anillos vaginales o implantes] o vasectomía de la pareja) y un método anticonceptivo eficaz adicional (preservativo masculino de látex o sintético, diafragma o capuchón cervical). La anticoncepción deberá iniciarse 4 semanas antes de la administración. La anticoncepción fiable está indicada incluso cuando existan antecedentes de infertilidad, a menos que se deban a una histerectomía. 9. Las mujeres en edad fértil deberán obtener un resultado negativo en la prueba de embarazo en orina o en suero realizada en la selección en los 14 días previos a la aleatorización. 10. Todos los pacientes (o sus representantes legales) deberán firmar un documento de consentimiento informado (DCI) que indique que entienden el objetivo del estudio y los procedimientos que comporta y que están dispuestos a participar en él. Los pacientes deberán ser capaces de respetar las prohibiciones y limitaciones especificadas en este protocolo, según se recogen en el DCI, y estar dispuestos a hacerlo.

Criterios de Exclusión

No podrán participar en el estudio los pacientes que cumplan alguno de los criterios siguientes: 1. Haber recibido daratumumab u otros tratamientos anti-CD38 con anterioridad. 2. Haber recibido tratamiento contra el mieloma en las dos semanas o cinco semividas farmacocinéticas del tratamiento previas a la fecha de aleatorización, lo que suponga más tiempo. La única excepción es el uso de urgencia de un ciclo corto de corticosteroides (el equivalente a 40 mg/día de dexametasona durante un máximo de 4 días antes del tratamiento. 3. Haber recibido un autotrasplante de células madre en las 12 semanas previas a la fecha de la aleatorización, o haber recibido previamente un alotrasplante de células madre 4. Tener previsto someterse a un trasplante de células madre antes de la progresión de la enfermedad en este estudio 5. Tener antecedentes de neoplasias malignas (distintas del mieloma múltiple) en los 3 años previos a la fecha de aleatorización. 6. Presentar signos clínicos de afectación meníngea por el mieloma múltiple. 7. Una de las opciones siguientes: a. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con un volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) < 50 % del valor normal previsto. b. Asma persistente intensa o moderada, o antecedentes de asma en los 2 años anteriores, o asma no controlada de cualquier tipo en la actualidad. Se permite la participación de pacientes que tengan asma intermitente controlada o asma leve controlada en la actualidad. 8. Alguna de las opciones siguientes: a. Pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). b. Pacientes seropositivos para el virus de la hepatitis B (definida por un resultado positivo en un análisis de detección del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg]) o con infección previa por el virus de la hepatitis B sin signos de inmunidad. c. Pacientes seropositivos para el virus de la hepatitis C (excepto en el contexto de una respuesta virológica sostenida [RVS], definida como una aviremia al menos 12 semanas después de completar el tratamiento antivírico). 9. Enfermedad o afección médica o psiquiátrica concurrente que pueda interferir en los procedimientos o resultados del estudio o que, en opinión del investigador, pueda suponer un riesgo para la participación en este estudio 10. Cardiopatía de importancia clínica, como: ¿ Infarto de miocardio en los 6 meses previos a la fecha de la aleatorización, o enfermedad/afección inestable o no controlada relacionada con o que afecta a la función cardíaca (p. ej., angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, clase III-IV de la New York Heart Association ¿ Arritmia cardíaca no controlada (grado 2 o superior según los CTCAE del NCI, versión 4.03) o anomalías de importancia clínica en el ECG. ¿ ECG de 12 derivaciones en la selección que muestra un intervalo QT basal corregido con la fórmula de Fridericia > 470 ms. 11. Presentar alergias conocidas, hipersensibilidad o intolerancia alguno de los fármacos del estudio, a la hialuronidasa, a los Acm o las proteínas humanas, o a sus excipientes o sensibilidad conocida a los productos derivados de mamíferos. 12. Leucemia de células plasmáticas o macroglobulinemia de Waldenström o síndrome POEMS o amiloidosis. 13. Certeza o sospecha de incapacidad de cumplir el protocolo del estudio o el paciente presenta alguna circunstancia por la que, en opinión del investigador, la participación no sería lo mejor para él o podría impedir, limitar o generar confusión en las evaluaciones especificadas en el protocolo. 14. Mujeres embarazadas, en período de lactancia o con planes de embarazo durante su participación en este estudio o en los 3 meses siguientes a la última dosis de

fármaco del estudio. 15. Varones con planes de engendrar un hijo durante su participación en este estudio o en los 3 meses siguientes a la última dosis del fármaco del estudio. 16. Haber recibido un fármaco en investigación (incluidas vacunas en investigación) o utilizado un producto sanitario en investigación invasivo en las 4 semanas anteriores a la primera dosis prevista del fármaco del estudio (a excepción de fármacos en investigación contra el mieloma, que no pueden tomarse en las 2 semanas previas al día 1 del ciclo 1). 17. Haberse sometido a una intervención de cirugía mayor en las 2 semanas previas a la aleatorización, o no haberse recuperado totalmente de una operación anterior, o tener prevista una intervención de cirugía mayor durante el período previsto de participación en el estudio o en las 2 semanas siguientes a la última dosis de la administración del fármaco del estudio. 18. Plasmaféresis en los 28 días previos a la aleatorización.

Calendario

(Última actualización: 11/04/2024)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
27/12/2017	10/01/2018	16/01/2018	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
11/07/2018	No aportado	No aportado	04/11/2020	12/01/2024

Promotor

Janssen-Cilag International N.V. Bélgica

Paseo de las Doce Estrellas, 5-7 28042 Madrid

Contact Person

Global Clinical Operations Spain

+34 917228100

+34 917228628

agonza45@its.jnj.com

Monetary support: NA

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm de la Comunidad Foral de Navarra

C/ Irunlarrea, 3 31008 Pamplona

ceic@cfnavarra.es

Centros

Cerrado (18/11/2019)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Servicio de Hematología

Cerrado (31/10/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS

San Cristóbal de La Laguna

Servicio de Hematología

Cerrado (14/04/2021)

Hospital Clínic de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Cerrado (09/03/2021)

HOSPITAL DE LEON COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEON

León

LEÓN

Servicio de Hematología

Cerrado (04/03/2021)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Cerrado (15/03/2021)

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

Servicio de Hematología

Cerrado (12/11/2020)

Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

Girona

Servicio de Hematología (ICO Girona)

Cerrado (27/04/2021)

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona

Badalona

BARCELONA

Servicio de Hematología

No iniciado (28/12/2017)

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Cerrado (25/02/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Servicio de Hematología

Cerrado (26/06/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET ALEIXANDRE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología

Cerrado (11/10/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Cerrado (23/11/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

Granada

GRANADA

Servicio de Hematología

Cerrado (01/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Medicamentos

Daratumumab co-formulated with recombinant human hyaluronidase PH20

Inyectable*

Código ATC: L01XC24 - DARATUMUMAB

Principios Activos: Recombinant human hyaluronidase PH20|DARATUMUMAB|

Huérfano **Experimental**

Daratumumab

Concentrado para solución para perfusión

Código ATC: L01XC24 - DARATUMUMAB

Principios Activos: DARATUMUMAB|

Huérfano **Comparador**

Tiene resultados

A clinical study to compare the effectiveness and pharmacokinetics (the way the body absorbs, distributes, and gets rid of a drug) of Daratumumab given through the subcutaneous route versus the intravenous route in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (blood cancer in the bone marrow)

State	**Type of participants**	**Age Ranges**
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase III	480
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	treatment, safety, effectiveness, pharmacokinetics	NO

Information

Identifier
2017-000206-38

Protocol Code
54767414MMY3012

Therapeutic area
Diseases [C] - Cancer [C04]|

Investigated Disease
Multiple myeloma

Scientific Title
A Phase 3 Randomized, Multicenter Study of Subcutaneous vs. Intravenous

Administration of Daratumumab in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

Rationale

The purpose of this study is to show that subcutaneous (SC) administration of daratumumab co-formulated with recombinant human hyaluronidase PH20 (Dara SC) is non-inferior to intravenous (IV) administration of daratumumab (Dara IV) in terms of the overall response rate (ORR) and maximum trough concentration (Ctrough).
The study population will consist of adults diagnosed with multiple myeloma who have received at least 3 prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD), or whose disease is refractory to both a PI and an IMiD. The study consists of 3 phases: a screening phase (up to 28 days), a treatment phase, and a follow-up phase. Efficacy, pharmacokinetics, immunogenicity, biomarkers and safety will be assessed at scheduled time. Follow-up will continue until the end of study, approximately 18 months after the last participant was randomized or when the sponsor decides to stop the study. The primary hypotheses is that the ORR and maximum Ctrough for Dara SC 1800 milligram (mg) are not inferior to the ORR and maximum Ctrough, respectively, for Dara IV 16 mg per kilogram (mg/kg) in participants with multiple myeloma who have received at least 3 prior lines of therapy including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory drug (IMiD), or whose disease is refractory to both a PI and an IMiD.

Main Objective

The main objective of this study is to show that subcutaneous (SC) administration of daratumumab co-formulated with recombinant human hyaluronidase PH20 (Dara-CF) is non-inferior to intravenous (IV) administration of daratumumab (Dara- IV) in terms of the overall response rate (ORR) and maximum trough concentration (Ctrough).

Primary Endpoints

1. Overall response rate (ORR), defined as the number and proportion of subjects with a partial response (PR) or better according to the international myeloma working group (IMWG) response criteria
2. Maximum Ctrough, defined as the serum predose concentration of daratumumab on Cycle 3 Day 1

Temporary moments of secondary assessment

1. 6 months after the last subject has been randomized
2. Cycle 3 Day 1

Secondary Objective

- To assess the pharmacokinetics and immunogenicity of Dara-CF and Dara-IV
- To evaluate the safety of Dara-CF and Dara-IV
- To evaluate the clinical benefit of Dara-CF and Dara-IV
- To evaluate the immunogenicity of rHuPH20 following Dara-CF administration

- To evaluate patient-reported satisfaction with Dara-CF and Dara-IV

Secondary Endpoints

1. Rate of infusion-related reaction (IRRs)
2. Progression-free survival (PFS), defined as the time from randomization to the date of disease progression or death due to any cause, whichever occurs first
3. Rate of very good partial response (VGPR) or better, according to the IMWG response criteria 4. Rate of complete response (CR) or better, according to the IMWG response criteria
5. Time to next therapy, defined as the time from randomization to the start of the first subsequent anti-cancer therapy
6. Overall survival (OS), defined as the time from randomization to the date of death
7. Patient-reported satisfaction with therapy, defined as the mean of responses to 7 of 9 questions in the modified Cancer Therapy Satisfaction Questionnaire (modified-CTSQ)
8. Duration of response, defined as date of onset of first response until date of disease progression or death
9. Time to response, defined as the time from randomization until onset of first response

Temporary moments of secondary assessment

There is no interim analysis planned for the primary or secondary endpoints. Both sets of endpoints will be analyzed 6 months after the last subject has been randomized.

Inclusion criteria

1. Subjects with at least 18 years of age 2. Subjects who documented with multiple myeloma as defined by the criteria below: a) Multiple myeloma diagnosis according to the international myeloma working group (IMWG) diagnostic criteria b) Measurable disease at Screening as defined by any of the following: i) Immunoglobulin G (IgG) multiple myeloma: Serum M-protein level greater than or equal to (>=) 1.0 gram per deciliter (g/dL) or urine M-protein level >= 200 milligram (mg)/24 hours; or ii) IgA, IgD, IgE, IgM multiple myeloma: serum M-protein level >= 0.5 g/dL or urine M-protein level >= 200 mg/24 hours; or iii) Light chain multiple myeloma without measurable disease in the serum or the urine: Serum immunoglobulin FLC >= 10 mg/dL and abnormal serum immunoglobulin kappa lambda FLC ratio. 3. Evidence of a response (partial response [PR] or better based on investigator¿s determination of response by IMWG criteria) to at least 1 prior treatment regimen. 4. Relapsed or refractory disease as defined below: a) Relapsed disease is defined as an initial response to previous treatment, followed by confirmed PD by IMWG criteria greater than (>) 60 days after cessation of treatment. b) Refractory disease is defined as less than (<) 25 percent (%) reduction in M-protein or confirmed PD by IMWG criteria during previous treatment or > 60 days after cessation of treatment. 5. Received at least 3 prior lines of therapy including a PI (>= 2 cycles or 2 months of treatment) and an IMiD (>= 2 cycles or 2 months of treatment) in any order during the course of treatment (except for subjects who discontinued either of these treatments due to a severe allergic reaction within the first 2 cycles/months). A single line of therapy may consist of 1 or more agents, and may include induction, hematopoietic stem cell transplantation, and maintenance therapy. Radiotherapy, bisphosphonate, or a single short course of corticosteroids (no more than the equivalent of dexamethasone 40 mg/day for 4 days) would not be considered prior lines of therapy OR Refractory to both a PI and an IMiD. For subjects who have received more than 1 type of PI, their disease must be refractory to the most recent one. Similarly, for those who have received more than 1 type of IMiD, their disease must be refractory to the most recent one. 6. Eastern cooperative oncology group (ECOG) performance Status score of 0, 1, or 2 7. Subjects who has pretreatment clinical laboratory values meeting the following criteria during the screening phase: a) Hemoglobin >= 7.5 gram per decilitre (g/dL) (>= 5 millimoles per litre [mmol/L]) b) Absolute neutrophil count >= 1.0 × 10^9/Litre (L) c) Platelet count >= 50 × 10^9/L d) Aspartate aminotransferase (AST) <= 2.5 × upper limit of normal (ULN) e) Alanine aminotransferase (ALT) <= 2.5 × ULN f) Total bilirubin <= 2.0 ×

ULN; except in subjects with congenital bilirubinemia, such as Gilbert syndrome g) Estimated creatinine clearance > 20 milliletre per minute (mL/min) per 1.73m^2 h) Albumin-corrected serum calcium <=14 mg/dL (<= 3.5 mmol/L) or free ionized calcium <= 6.5 mg/dL (<=1.6 mmol/L). 8. Women of childbearing potential must commit to either abstain continuously from heterosexual sexual intercourse or to use 2 methods of reliable birth control simultaneously. This includes one highly effective form of contraception (tubal ligation, intrauterine device, hormonal [birth control pills, injections, hormonal patches, vaginal rings or implants] or partner's vasectomy) and one additional effective contraceptive method (male latex or synthetic condom, diaphragm, or cervical cap). Contraception must begin 4 weeks prior to dosing. Reliable contraception is indicated even where there has been a history of infertility, unless due to hysterectomy. 9. Women of childbearing potential must have a negative urine or serum pregnancy test at screening within 14 days prior to randomization. 10. Each subject (or their legally acceptable representative) must sign an informed consent form (ICF) indicating that he or she understands the purpose of and procedures required for the study and are willing to participate in the study. Subjects must be willing and able to adhere to the prohibitions and restrictions specified in this protocol, as referenced in the ICF.

Exclusion criteria

1. Subjects who received daratumumab or other anti-CD38 therapies previously. 2. Subjects who received anti-myeloma treatment within 2 weeks or 5 pharmacokinetic half-lives of the treatment, whichever is longer, before the date of randomization. The only exception is emergency use of a short course of corticosteroids (equivalent of dexamethasone 40 mg/day for a maximum of 4 days) before treatment. 3. Subjects who received autologous stem cell transplant within 12 weeks before the date of randomization, or the subject has previously received allogeneic stem cell transplant (regardless of timing). 4. Subjects who has plans to undergo a stem cell transplant prior to progression of disease on this study 5. Subjects who has history of malignancy (other than multiple myeloma) within 3 years before the date of randomization (exceptions are squamous and basal cell carcinomas of the skin and carcinoma in situ of the cervix, or breast, or other non-invasive lesion, that in the opinion of the investigator, with concurrence with the sponsor's medical monitor, is considered cured with minimal risk of recurrence within 3 years). 6. Subjects with clinical signs of meningeal involvement of multiple myeloma. 7. Subjects with either of the following: a) Known chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with a forced expiratory volume in 1 second (FEV1) is <50% of predicted normal. b) Known moderate or severe persistent asthma, or a history of asthma within the last 2 years, or currently has uncontrolled asthma of any classification (Subjects who currently have controlled intermittent asthma or controlled mild persistent asthma are allowed to participate in the study.) 8. Subjects with any of the following: a) Known to be seropositive for human immunodeficiency virus (HIV) b) Known to be seropositive for hepatitis B (defined by a positive test for hepatitis B surface antigen [HBsAg]) or with known prior hepatitis B infection without evidence of immunity (ie, patients who are positive for antibodies to hepatitis B core antigen [anti- HBc] but negative for antibodies to hepatitis B surface antigen [anti-Hbs]) c) Known to be seropositive for hepatitis C 9. Subjects with concurrent medical or psychiatric condition or disease (example, active systemic infection, uncontrolled diabetes, acute diffuse infiltrative pulmonary disease) that is likely to interfere with study procedures or results, or that in the opinion of the investigator would constitute a hazard for participating in this study. 10. Subjects with clinically significant cardiac disease, including: a) Myocardial infarction within 6 months before date of randomization, or unstable or uncontrolled disease/condition related to or affecting cardiac function (eg, unstable angina, congestive heart failure, New York Heart Association Class III-IV). b) Uncontrolled cardiac arrhythmia (Grade 2 or higher) or clinically significant electrocardiogram (ECG) abnormalities. c) Screening 12-lead ECG showing a baseline QT interval as corrected by Fridericia's formula >470 msec. 11. Subjects with known allergies, hypersensitivity, or intolerance to any of the study drugs, hyaluronidase, mAbs, human proteins, or their excipients, or known sensitivity to mammalian-derived products. 12. Subjects with plasma cell leukemia (>2.0 × 109/L circulating plasma cells by standard differential) or Waldenström's macroglobulinemia or POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) or amyloidosis. 13. Subjects with known or suspected of not being able to comply with the study protocol (eg, because of alcoholism, drug dependency, or psychological disorder) or the subject has any condition for which, in the opinion of the investigator, participation would not be in the best interest of the subject (eg, compromise their well-being) or that could prevent, limit, or confound the protocol-specified assessments. 14. Subjects who are pregnant, breast-feeding, or planning to become pregnant while enrolled in this study or within 3 months after the last dose of study drug. 15. Subjects who has plans to father a child while enrolled in this study or within 3 months after the last dose of study drug. 16. Subjects who received an investigational drug (including investigational vaccines) or used an invasive investigational medical device within 4

weeks before the planned first dose of study drug (except for investigational anti-myeloma treatments, which cannot be taken within 2 weeks before Cycle 1 Day 1). 17. Subjects with major surgery within 2 weeks before randomization, or has not fully recovered from an earlier surgery, or has major surgery planned during the time the subject is expected to participate in the study or within 2 weeks after the last dose of study drug administration. Kyphoplasty or vertebroplasty are not considered major surgery. 18. Subjects with plasmapheresis within 28 days before randomization.

Calendar

(Last Update: 11/04/2024)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
27/12/2017	10/01/2018	16/01/2018	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
11/07/2018	Not aported	Not aported	04/11/2020	12/01/2024

Sponsor

Janssen-Cilag International N.V. Bélgica
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7 28042 Madrid

Contact Person
Global Clinical Operations Spain
+34 917228100
+34 917228628
agonza45@its.jnj.com

Monetary support: NA
Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm de la Comunidad Foral de Navarra

C/ Irunlarrea, 3 31008 Pamplona

ceic@cfnavarra.es

Sites

Closed (18/11/2019)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Servicio de Hematología

Closed (31/10/2019)

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE CANARIAS

San Cristóbal de La Laguna

Servicio de Hematología

Closed (14/04/2021)

Hospital Clínic de Barcelona

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Closed (09/03/2021)

HOSPITAL DE LEON COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE LEON

León

LEÓN

Servicio de Hematología

Closed (04/03/2021)

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Closed (15/03/2021)

HOSPITAL QUIRÓNSALUD MADRID

Pozuelo de Alarcón

MADRID

Servicio de Hematología

Closed (12/11/2020)

Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta

Girona

Servicio de Hematología (ICO Girona)

Closed (27/04/2021)

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de Badalona

Badalona

BARCELONA

Servicio de Hematología

not initialized (28/12/2017)

Hospital Universitari Vall d'Hebron

Barcelona

BARCELONA

Servicio de Hematología

Closed (25/02/2021)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Salamanca

SALAMANCA

Servicio de Hematología

Closed (26/06/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. PESET ALEIXANDRE

Valencia

VALENCIA

Servicio de Hematología

Closed (11/10/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Closed (23/11/2018)

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

Granada

GRANADA

Servicio de Hematología

Closed (01/07/2019)

HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE

Madrid

MADRID

Servicio de Hematología

Medication

Daratumumab co-formulated with recombinant human hyaluronidase PH20

Inyectable*

ATC code: L01XC24 - DARATUMUMAB

Active Principles: Recombinant human hyaluronidase PH20|DARATUMUMAB|

Orphan **Experimental**

Daratumumab

Concentrado para solución para perfusión

ATC code: L01XC24 - DARATUMUMAB

Active Principles: DARATUMUMAB|

Orphan **Comparator**

Has results