

Een open-label fase 1b-2 onderzoek van JNJ-68284528, een CAR-T-celtherapie (chimere antigeenreceptor-T-cel) tegen BCMA bij proefpersonen met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom

Gepubliceerd: 07-06-2019 Laatste bijgewerkt: 25-03-2025

Primaire doel: Om de werkzaamheid van JNJ-68284528 te evalueren (fase 2) Secundaire doelen: # Om de veiligheid van JNJ-68284528 te bepalen (fase 2) # Om de farmacokinetiek en farmacodynamiek van JNJ-68284528 te bepalen # Om de immunogeniciteit van JNJ-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48195

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

68284528MMY2001 / CARTITUDE-1

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

Multipel myeloom / ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: Door de verrichter.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: B-cel maturatie antigeen, Chimere Antigeen Receptor T-cel, Recidief of refractair multipel myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totale respons ratio (partiële respons of beter) zoals gedefinieerd door de IMWG responscriteria (fase 2).

Secundaire uitkomstmaten

Incidentie en ernst van bijwerkingen

Farmacokinetische en farmacodynamische markers waaronder (maar niet beperkt tot) uitputting van cellen die BCMA tot expressie brengen, circulerend oplosbaar BCMA, systemische cytokine concentraties, en markers van CAR-T-cellen, T-celuitzetting (proliferatie), en persistentie via monitoring van CAR-T positieve celtellingen en CAR transgeen niveau

Aanwezigheid van anti-JNJ-68284528 antilichamen

Zeer goede partiële respons (VGPR) / complete respons (CR) / stringente complete respons (sCR) ratio, minimale residuele ziekte (MRD) negatieve ratio zoals gedefinieerd door de IMWG responscriteria, klinisch voordeel ratio (CBR; $\text{CBR} = \text{ORR (sCR + CR + VGPR + PR)} + \text{MR (minimale respons))}$), duur van en tijd tot respons, progressievrije overleving, totale overleving

Verandering in gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven (symptomen, functioneren en welzijn) met behulp van patiëntvragenlijsten: de EORTC QLQ-C30,

EuroQoL vijfdimensionele vragenlijst (EQ-5D-5L), algemene patiëntindruk van verandering (PGIC), algemene patiëntindruk van ernst (PGIS) en 4 losse items van EORTC QLQ-MY20 (aangepast naar verkorte vragenlijst EORTC MY20-IL39)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipel myeloom wordt gekenmerkt door de productie van monoklonale immunoglobuline (Ig) eiwitten of eiwitfragmenten (M-proteïnes) die hun functie hebben verloren. Proliferatie van multipel myeloomcellen leidt vervolgens tot de verplaatsing van normale hematopoëtische voorlopers in het beenmerg en overproductie van M-proteïnes. Kenmerken van multipel myeloom zijn osteolytische laesies, anemie, verhoogde gevoeligheid voor infecties, hypercalciëmie, nierinsufficiëntie of -falen en neurologische complicaties. Behandelopties voor patiënten met multipel myeloom zijn de afgelopen jaren aanzienlijk verbeterd. De mogelijkheden variëren afhankelijk van de agressiviteit van de ziekte, onderliggende prognostische factoren, fysieke toestand van de patiënt en bestaande co-morbiditeiten. Therapeutische opties zijn bijvoorbeeld proteasoomremmers, immuunmodulerende geneesmiddelen, monoklonale antilichamen en stamceltransplantatie. Ondanks deze therapeutische vooruitgang zal de ziekte terugkeren en blijft daarmee ongeneeslijk. Er is een duidelijke behoefte aan nieuwe therapeutische benaderingen wanneer de ziekte resistent is tegen de beschikbare therapie(ën).

Bij chimere antigeenreceptor T (CAR-T) celtherapie worden genetisch gemodificeerde autologe T-cellen gebruikt, die worden geactiveerd na binding aan hun doelwit op een MHC-onafhankelijke wijze. Dit resulteert in lyse van de doelwitcellen. Gepubliceerde gegevens over onderzoek met CAR-T celtherapie suggereren dat het toedienen van BCMA-gerichte CAR-T immunotherapie een effectieve methode kan zijn om multipel myeloom te behandelen. Het huidige onderzoeksgeneesmiddel, JNJ-68284528, bestaat uit autologe CAR-T-cellen voor patiënten met recidiverend of refractair multipel myeloom en BCMA als doelwit-antigeen. Het nieuwe ontwerp heeft dubbele doelwit-domeinen op BCMA, waardoor een strakke binding mogelijk is van JNJ-68284528 aan de cellen die BCMA tot expressie brengen. BCMA is een celoppervlakte-antigeen dat in hoge mate tot expressie komt op de B-cel lijn. Vergelijkende studies tonen een gebrek van BCMA aan in de meeste normale weefsels en afwezigheid van expressie op CD34-positieve hematopoëtische stamcellen. Deze selectieve expressie, en het biologische belang voor de proliferatie en overleving van myeloomcellen, maakt BCMA een veelbelovend doelwit voor op CAR-T gebaseerde immunotherapie. Analyse van resultaten bij 74 proefpersonen uit de Legend-2 studie lieten een ORR van

87,8% met een CR-ratio van 64,9% zien. De waargenomen responsratio's en de omkeerbare bijwerkingen voor de meeste patiënten ondersteunen verder onderzoek naar CAR-T celtherapie in het huidige onderzoek.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: Om de werkzaamheid van JNJ-68284528 te evalueren (fase 2)

Secundaire doelen:

- # Om de veiligheid van JNJ-68284528 te bepalen (fase 2)
- # Om de farmacokinetiek en farmacodynamiek van JNJ-68284528 te bepalen
- # Om de immunogeniciteit van JNJ-68284528 te onderzoeken
- # Om verdere effectiviteit van JNJ-68284528 in kaart te brengen
- # Om de uitkomsten van patiëntvragenlijsten voor en na behandeling te vergelijken over de ziektestatus zoals gerapporteerd door de proefpersoon, evenals het onderzoeken van langdurig voordeel op de gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven (fase 2)

Onderzoeksopzet

Fase 1b-2, open-label, multi-centrum onderzoek naar JNJ-68284528, een Chimere Antigeen Receptor T-cel (CAR-T) therapie tegen BCMA. In Nederland zal enkel het fase 2 gedeelte van het onderzoek worden uitgevoerd.

Aan alle proefpersonen zal schriftelijk toestemming worden gevraagd voor deelname aan het onderzoek. Wanneer zij deze geïnformeerde toestemming geven, start de screening. Tijdens screening worden testen/onderzoeken uitgevoerd om te bepalen of de proefpersoon voldoet aan alle gestelde criteria, met een tijdslijn van 28 dagen voorafgaand aan de aferese. De aferese kan pas starten als aan alle veiligheidscriteria wordt voldaan, zoals gedefinieerd in het protocol. Door middel van de afereseprocedure worden perifere mononucleaire bloedcellen verzameld van geschikte proefpersonen. Op deze dag is de proefpersoon officieel toegelaten tot het onderzoek. Van de T-cellen uit het afereseproduct zal JNJ-68284528 worden vervaardigd.

Tijdens de productie van JNJ-68284528 is een overbruggingsbehandeling toegestaan indien klinisch noodzakelijk, en na toestemming van de verrichter. Deze overbruggingsbehandeling moet kortdurend zijn en de therapie moet reeds eerder zijn gegeven aan de proefpersoon met minimaal stabiele ziekte als respons.

Wanneer ook aan alle veiligheidscriteria wordt voldaan voor behandeling, zal de proefpersoon starten met een conditioneringsschema van drie opeenvolgende dagen IV cyclofosfamide 300 mg/m² en IV fludarabine 30 mg/m². JNJ-68284528 zal worden toegediend met een vooraf bepaalde (richt)dosis aan CAR-positieve levensvatbare T-cellen per kilogram lichaamsgewicht. Eventuele ziekenhuisopname en vereisten voor verblijf nabij het ziekenhuis zijn gebaseerd op aanbevelingen van het Safety Evaluation Team.

Evaluatie van de veiligheid zal worden uitgevoerd door het beoordelen van

bijwerkingen, labresultaten, vitale parameters, lichamelijk onderzoek en de ECOG performance status score gedurende de 'post-infusie periode' tot 100 dagen na toediening van het studiegeneesmiddel. Ziektestatus zal worden beoordeeld op basis van de IMWG criteria voor behandeling van multipel myeloom gedurende de gehele onderzoeksperiode. Respons zal worden bepaald op basis van gevalideerde computeralgoritmes. Opvolging van proefpersonen voor ziekteprogressie en overleving zal tijdens de gehele onderzoeksperiode doorgaan. Alle onderzoeksbepalingen en -evaluaties zullen worden uitgevoerd volgens de schema's uit het protocol.

De primaire analyse zal ongeveer 6 maanden nadat de laatste proefpersoon de (initiële) behandeling met JNJ-68284528 heeft gehad worden uitgevoerd. Proefpersonen blijven ook hierna gevolgd worden voor overlevingsstatus voor de primaire rapportage (CSR). Het einde van de studie is gedefinieerd als maximaal 2 jaar nadat de laatste proefpersoon de (initiële) behandeling met JNJ-68284528 heeft gehad. Via een andere, lange-termijn studie (nog op te starten) zal de verrichter alle proefpersonen die zijn behandeld met JNJ-68284528 tot maximaal 15 jaar opvolgen voor mogelijke integratie van het lentivirus (Replication Competent Lentivirus, RCL) en eventuele nieuwe maligniteiten (Second Primary Malignancies, SPM).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met JNJ-68284528, een autologe Chimere Antigeen Receptor T-cel-therapie gericht tegen B-cel maturatie antigeen (BCMA). De behandeling is eenmalig, met de mogelijkheid tot eenmalige herbehandeling met JNJ-68284528 (zelfde (richt)dosis) wanneer aan alle vooraf gedefinieerde criteria voor herbehandeling wordt voldaan, en na goedkeuring van de verrichter. JNJ-68284528 wordt toegediend via een eenmalig intraveneus infuus. De daadwerkelijke dosis studiegeneesmiddel wordt gebaseerd op het gewicht van de proefpersonen voorafgaand aan de afereseprocedure.

Inschatting van belasting en risico

De (potentiële) belasting en risico's die mogelijk zijn verbonden aan deelname aan het onderzoek, worden uitgebreid beschreven in de proefpersoneninformatie van het geïnformeerde toestemmingsformulier. Dit is inclusief bijwerkingen zoals cytokinestorm (Cytokine Release Syndrome, CRS), tumorlysesyndroom, neurologische problemen, effecten op bloedcellen (bijvoorbeeld aangetoond door evaluatie van klinische chemie en hematologische stalen in het (lokale) laboratorium), infectierisico, risico op nieuwe kanker en andere mogelijke bijwerkingen van testen in het onderzoek en medische behandeling. Er is een verwacht voordeel voor de proefpersoon door middel van vermindering van ziektelast en verbetering van de kwaliteit van leven. Dit is mogelijk niet het geval voor alle proefpersonen.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Graaf Engelbertlaan 75
Breda 4837 DS
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 oud.
2. Gedocumenteerde diagnose van multipel myeloom volgens diagnosecriteria van de IMWG.
3. Meetbare ziekte tijdens screening, gedefinieerd als ofwel *Serum M-proteïne ≥ 10 g/L of urine M-proteïne ≥ 200 mg/24 uur ofwel *Lichte keten-multipel myeloom zonder meetbare ziekte in het bloed of in de urine, maar met serum immunoglobuline vrije lichte ketens ≥ 10 mg/dL en afwijkend serum immunoglobuline kappa/lambda vrije lichte keten ratio. Indien van toepassing

mogen lokale labonderzoeken worden gebruikt voor het bepalen van meetbare ziekte tijdens screening, waarbij het lokale labresultaat $\geq 125\%$ van de vereisten moet zijn.

4. Behandeld met minimaal 3 voorgaande lijnen therapie voor multipel myeloom, of dubbel refractair op een immuunmodulerend geneesmiddel en proteasoomremmer, waarbij refractair multipel myeloom gedefinieerd is volgens de IMWG criteria.

Inductie met of zonder hematopoëtische stamceltransplantatie en met of zonder onderhoudstherapie wordt beschouwd als enkele lijn. Voor iedere lijn moet tenminste 1 volledige behandelcyclus zijn volbracht, tenzij progressieve ziekte de beste respons was op lijn van therapie.

5. Voorgaande therapielijnen moeten een proteasoomremmer, een immuunmodulerend geneesmiddel en een anti-CD38 antilichaam hebben bevat (behandeling kan verschillen tussen monotherapieën of combinatieregimes).

6. Proefpersoon moet gedocumenteerd bewijs van ziekteprogressie hebben, zoals bepaald door de onderzoeksarts op basis van de IMWG criteria, op of binnen 12 maanden van de meest recente multipel myeloom-behandeling. Bevestiging kan op basis van zowel centrale als lokale onderzoeken. Ook proefpersonen met gedocumenteerd bewijs van ziekteprogressie in de voorgaande zes maanden die refractair of niet-responsief waren op de meest recente therapielij, komen in aanmerking.

7. Eastern Cooperative Oncology Group performance status score van 0 of 1.

8. Klinische laboratoriumwaarden moeten tijdens screening voldoen aan de vooraf gedefinieerde criteria in het protocol.

9. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten tijdens screening en voorafgaand aan de eerste dosis van cyclofosfamide/fludarabine een negatieve zwangerschapstest hebben, waarbij gebruik wordt gemaakt van een zeer gevoelige serum zwangerschapstest (β humaan choriongonadotrofine).

10. Vrouwen die zwanger kunnen worden en vruchtbare mannen die seksueel actief zijn moeten ermee instemmen om tijdens de studie en gedurende minimaal 100 dagen na de toediening van JNJ-68284528 een zeer effectieve anticonceptiemethode (aantal zwangerschappen $< 1\%$ per jaar wanneer consistent en correct gebruikt) te gebruiken. Vrouwen en mannen moeten ermee instemmen geen eicellen en sperma te doneren gedurende de studie en tot 100 dagen na de toediening van JNJ-68284528.

11. De proefpersoon moet een toestemmingsformulier (Informed Consent Form) ondertekenen, waarin wordt aangegeven dat hij of zij het doel van, en de procedures die zijn vereist voor, de studie begrijpt en bereid is om aan de studie deel te nemen. Er moet toestemming worden verkregen voorafgaand aan initiatie van studiegerelateerd onderzoek of procedure die geen onderdeel vormt van standaard zorg voor de ziekte van de deelnemer.

12. Bereid en in staat om te voldoen aan de verbodsbepalingen en beperkingen die in het protocol zijn gespecificeerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Voorgaande behandeling met CAR-T cel therapie, ongeacht het target.
2. Voorgaande behandeling met therapie die is gericht op BCMA.
3. Gediagnosticeerd met of behandeld voor invasieve maligniteit anders dan multipel myeloom, met uitzondering van: *Maligniteit die ≥ 2 jaar voor start studie behandeld is met curatieve intentie en zonder gekende actief aanwezige ziekte, en *Adequaate behandelde huidkanker (geen melanoom) zonder teken van ziekte.
4. Antitumortherapie voorafgaand aan aferese: *Doelgerichte therapie, epigenetische therapie, of behandeling met een experimenteel geneesmiddel of het gebruik van een invasief experimenteel medisch hulpmiddel/apparaat binnen 14 dagen of ten minste 5 keer de halfwaardetijd, *Multipel myeloom-behandeling met een monoklonaal antilichaam binnen 21 dagen, *Cytotoxische therapie binnen 14 dagen, *Therapie met een proteasoomremmer binnen 14 dagen, *Therapie met een immuunmodulerend middel binnen 7 dagen, *Radiotherapie binnen 14 dagen. Echter, wanneer de stralingsopening $\leq 5\%$ van het beenmergreserve heeft blootgesteld, kan de proefpersoon tot de studie worden toegelaten onafhankelijk van de einddatum van de radiotherapie.
5. Van voorgaande antikankertherapieën moeten de toxiciteiten tot basisniveau of tot graad 1 of 0 zijn gedaald, met uitzondering van alopecie of perifere neuropathie.
6. Bepaalde cardiovasculaire aandoeningen: *New York Heart Association classificatie III of IV hartfalen, *Myocardinfarct of kransslagader-bypass binnen 6 maanden voor start studie, *Geschiedenis van klinisch significante ventriculaire ritmestoornis of onverklaarbaar flauwvallen, die niet van vasovagale oorsprong is of vanwege uitdroging, *Geschiedenis van ernstige niet-ischemische cardiomyopathie, *Beperkte cardiale activiteit (LVEF $< 45\%$) volgens echocardiogram of multiple-gated acquisition (MUGA) scan die binnen 8 weken voor aferese is gemaakt.
7. Cumulatieve dosis corticosteroïden van ≥ 70 mg prednison, of equivalente dosis van een andere corticosteroïde, binnen 7 dagen voorafgaand aan aferese.
8. Allogene stamceltransplantatie (alloSCT) binnen 6 maanden voor aferese. Proefpersonen die een alloSCT hebben ondergaan moeten minimaal 6 weken zonder immunosuppressieve medicatie zijn zonder tekenen van graft-versus-host verschijnselen. Autologe stamceltransplantatie ≤ 12 weken voorafgaand aan aferese.
9. Gekende actieve of medische voorgeschiedenis van betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel of vertoning van klinische tekenen van meningeale betrokkenheid bij multipel myeloom.
10. Cerebrovasculair accident (beroerte) of insult binnen 6 maanden voor tekenen toestemmingsformulier.
11. Plasmacelleukemie tijdens screening ($> 2,0 \times 10^9/L$ plasmacellen met standaard differentiaal), Waldenströmse macroglobulinemie, POEMS-syndroom (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonaal eiwit en huidveranderingen), of primaire AL amyloïdose.

12. Seropositief voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV).
13. Gevaccineerd met levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken voor afereze.
14. Hepatitis B-infectie zoals gedefinieerd volgens de richtlijnen in het protocol. In het geval de infectiestatus onduidelijk is, zijn kwantitatieve niveaus nodig om deze te bepalen.
15. Hepatitis C-infectie (gedefinieerd als anti-hepatitis C virus (HCV) antilichaam positief of HCV-RNA positief) of gekend met een verleden van hepatitis C. Bij proefpersonen met gekend verleden van HCV infectie, is bevestiging van de aanhoudende virologische respons vereist. Deze moet minstens 24 weken na voltooiing van de antivirale therapie worden bepaald.
16. Gebruik van extra zuurstof om voldoende oxygenatie te behouden.
17. Gekende levensbedreigende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor JNJ-68284528 of voor de hulpstoffen daarvan, inclusief DMSO.
18. Ernstige onderliggende medische aandoening, zoals: *Bewijs van ernstige actieve virale infectie, bacteriële infectie of ongecontroleerde systemische schimmelinfectie, *Actieve auto-immuunziekte of een geschiedenis van auto-immuunziekte binnen 3 jaar, *Klinische tekenen van dementie of veranderde mentale toestand.
19. Elk ander probleem dat het vermogen van de proefpersoon aantast om de geplande behandeling in het studiecentrum te ontvangen of te verdragen of om het toestemmingsformulier te begrijpen, en elke andere aandoening waarbij deelname, naar het oordeel van de onderzoeker, niet in het belang van de proefpersoon zou zijn (bijvoorbeeld het welzijn zou kunnen aantasten) of die de in het protocol gespecificeerde onderzoeken/procedures zou kunnen belemmeren, beperken, of de resultaten ervan zou kunnen verdraaien.
20. Zwanger of borstvoeding gevend, of van plan zijn zwanger te worden tijdens de deelname aan deze studie of binnen 100 dagen na toediening van het studiegeneesmiddel.
21. Van plan zijn om een vrouw zwanger te maken tijdens de deelname aan deze studie of binnen 100 dagen na toediening van het studiegeneesmiddel.
22. Zware operatie binnen 2 weken voor afereze, of een geplande operatie tijdens de deelname aan deze studie of binnen 2 weken na toediening van het studiegeneesmiddel. Proefpersonen met geplande chirurgische procedure onder lokale verdoving mogen wel deelnemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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

EudraCT
ClinicalTrials.gov
CCMO

ID

EUCTR2018-000121-32-NL
NCT03548207
NL69092.000.19

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 23-08-2023

Samenvatting resultaten

Trial never started

Datum eerste publicatie onderzoek

12-10-2022

URL result

URL

Type

int

Naam

M2.2 Samenvatting voor de leek

URL

Internal documents

File