

Een dubbelblind, multicenter fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van CAEL-101 en plasmaceldyscrasiebehandeling versus een placebo en plasmaceldyscrasiebehandeling bij patiënten met Mayo stadium IIIa AL-amyloïdose die niet eerder voor plasmaceldyscrasie zijn behandeld

Gepubliceerd: 09-03-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

3.1 Primaire doelstellingen De primaire doelstellingen zijn: • Vaststellen of CAEL-101 en behandeling voor PCD de algehele overleving van patiënten met AL-amyloïdose in Mayo-fase IIIa die niet eerder behandeld zijn, verbeteren vergeleken met alleen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51374

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CAEL101-302

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

AL-amyloïdose, amyloïdose

Aandoening

AL amyloidosis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor funded research

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AL-amyloïdose, bortezomib, cyclofosfamide, dexamethason (CyBorD), Mayo-fase IIIa, Plasmaceldyscrasie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

10.7.1 Primair werkzaamheidseindpunt

Het primaire eindpunt van de werkzaamheid is de tijd tot sterfte door alle oorzaken en zal worden beoordeeld vanaf de datum van randomisatie tot de datum van overlijden (voor patiënten die zijn overleden) of EOS. Patiënten die aan het einde van het onderzoek in leven zijn, zullen gecensureerd worden op hun laatst bekende registratiedatum. Patiënten die de onderzoeksbehandeling voortijdig staken of zich vroegtijdig uit het onderzoek terugtrekken, worden in de analyse opgenomen (zelfs als ze de onderzoeksbehandeling of het onderzoek hebben gestaakt) met gebruikmaking van de datum van overlijden of het tijdstip van censurering (d.w.z. de laatst bekende registratiedatum), al naar gelang wat

van toepassing is.

Het primaire werkzaamheidseindpunt wordt geschat met behulp van het proportional hazards-model van Cox gecorrigeerd met de randomisatiefactor (geografische regio). Een gestratificeerde log-ranktest per geografische regio zal worden gebruikt om het effect van de behandeling tussen de 2 onderzoeksinterventiegroepen te vergelijken.

Kaplan-Meier-curves en KM-schattingen van de mediane overlevingstijd worden ook verstrekt.

Primaire estimand

De primaire estimandattributen zijn als volgt:

- Studie-interventie:
 - o CAEL-101 plus PCD volgens de zorgstandaard
 - o Placebo plus PCD volgens de zorgstandaard
- Populatie: volwassenen (≥ 18 jaar oud) met Mayo stadium IIIb AL-amyloïdose
- Variabele: tijd tot sterfte door alle oorzaken vanaf de randomisatie tot de datum van overlijden (voor patiënten die zijn overleden) of tot Einde onderzoek
- Samenvattende maatregel: hazard ratio van CAEL 101 vs. placebo voor sterfte door alle oorzaken

• Bijkomende gebeurtenissen: de behandelbeleidsstrategie (ICH E9 [R1] Addendum) zal worden toegepast op de volgende bijkomende gebeurtenissen:

1. Stopzetting onderzoeksinterventie
2. Bepaald belangrijke afwijkingen van het protocol, zoals beschreven in het

Secundaire uitkomstmaten

10.7.2 Belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten

De belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten zijn als volgt:

- Veranderingen van baseline tot week 50 in de KCCQ-OS
- Veranderingen van baseline tot week 50 in GLS% • Veranderingen van baseline tot week 50 in de 6MWT-afstand
- Veranderingen van baseline tot week 50 in de SF-36 v2 PCS

De tijdscurve van elk belangrijk secundair eindpunt wordt geanalyseerd aan de hand van een lineair gemengd effectenmodel met elke parameter (KCCQ-OS of GLS% of 6MWT of SF-36 v2 PCS) als afhankelijke variabele en behandeling, baselinewaarde voor elke parameter, tijd (als continue variabele), geografische regio en de interactie tussen behandeling en tijd als vaste effecten en intercept en tijd als willekeurige effecten. De parameter van belang is de coëfficiënt voor de onderzoeksinterventiegroep en tijdsinteractieperiode, die het curveverschil tussen CAEL-101 en placebo meet in de loop van de tijd.

De geschatte LS-gemiddelden (+/-SE) voor de curve voor elke onderzoeksinterventiegroep en het verschil in de curves van de LS-gemiddelden tussen de 2 onderzoeksinterventiegroepen worden verstrekt, samen met de p-waarde van de interactietest tussen onderzoeksinterventiegroep en -tijd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyloïdose is een zeldzame en ernstige heterogene groep ziekten die wordt gekenmerkt door fibrillaire proteïneafzettingen en amyloïden, gelokaliseerd in een enkel orgaan of systemisch in vele organen (Hemminki 2012). AL-amyloïdose is de meest voorkomende vorm van systemische amyloïdziekte, die ongeveer 70% van alle patiënten betreft die aan de ziekte lijden (Milani 2018). Alle organen, behalve de hersenen, kunnen worden aangetast bij AL-amyloïdose, wat leidt tot onomkeerbare orgaandysfunctie en overlijden indien de ziekte niet wordt herkend of niet doeltreffend wordt behandeld (Milani 2018). De ziekte is onvermijdelijk progressief en het accumuleren van amyloïdproteïneafzettingen verstoort de gezonde functie van het weefsel of orgaan, wat klinische symptomen, orgaanfalen en overlijden tot gevolg heeft. Dertig tot 40% van de patiënten sterft binnen 12 maanden na de diagnose (Dispenzieri 2015). De prognose is zeer slecht. Minder dan 5% van alle patiënten met AL-amyloïdose zijn meer dan 10 jaar na de diagnose nog in leven (Kyle 1986, Palladini 2015, Palladini 2017). De prognose van patiënten met AL-amyloïdose hangt af van de belasting van het amyloïd in de weefsels, vooral het hart, en de grootte van de plasmacelkloon en zijn biologie. Deze factoren voorspellen de mogelijkheid om een hematologische respons te bereiken.

De huidige behandelingen zijn grotendeels afgeleid van anti-myeloomtherapieën en autologe stamceltransplantaties. Beide therapieën proberen abnormale plasmacellen in het beenmerg te verminderen. Daratumumab, een anti-CD38-antilichaam dat aan plasmacellen bindt, is de enige therapie die door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), onder versnelde goedkeuring, is goedgekeurd voor de behandeling van AL-amyloïdose. Er zijn momenteel geen goedgekeurde behandelingen voor AL-amyloïdose die direct gericht zijn op de verwijdering van afgezette amyloïde fibrillen.

Doel van het onderzoek

3.1 Primaire doelstellingen

De primaire doelstellingen zijn:

- Vaststellen of CAEL-101 en behandeling voor PCD de algehele overleving van patiënten met AL-amyloïdose in Mayo-fase IIIa die niet eerder behandeld zijn, verbeteren vergeleken met alleen behandeling voor PCD.
- Evalueren van de veiligheid en de verdraagbaarheid van CAEL-101 in combinatie met de behandeling voor PCD

3.2 Belangrijkste secundaire doelstellingen

De belangrijkste secundaire doelstellingen in dit onderzoek zijn:

- Beoordelen van de kwaliteit van leven zoals gemeten door de KCCQ-OS
- Beoordelen van de cardiale verbetering, zoals gemeten met GLS%
- Beoordelen van de functionele verbetering zoals gemeten door de afstand die met de 6MWT wordt gelopen
- Beoordelen van de kwaliteit van leven zoals gemeten door de SF-36v2® PCS

3.3 Verkennende doelstellingen

Aanvullende doelstellingen in dit onderzoek zijn onder meer:

- Beoordelen van de verbetering van cardiale amyloïdose, gemeten middels veranderingen in NT-proBNP, cTnT, dFLC en CRP
- Beoordelen van de cardiale respons, gedefinieerd als een daling van > 30% van de NT-proBNP-gehalten EN een daling van het NT-proBNP van > 300 ng/l
- Beoordelen van de samengestelde cardiale respons wanneer is voldaan aan de twee volgende criteria:
 - een daling van > 30% van de NT-proBNP-gehalten EN een daling van het NT-proBNP van > 300 ng/l;
 - een verbetering van de GLS van $\geq 2\%$
- Beoordelen van het samengestelde eindpunt voor cardiale verslechtering, gedefinieerd als:
 - overlijden (harttransplantatie en implantatie van een kunsthart worden als overlijden behandeld), OF
 - een stijging van > 30% van de NT-proBNP-gehalten (als de eGFR niet is gedaald met $\geq 25\%$) EN een stijging van ≥ 300 ng/l van het NT-proBNP (als de eGFR niet gedaald is met $\geq 25\%$), OF
 - een verbetering van de GLS van $\geq 2\%$
- Beoordelen van de renale respons, gedefinieerd als een stijging van 30% van de proteïnurie of een daling van de proteïnurie onder 0,5 g/24 uur als de eGFR niet is gedaald met $\geq 25\%$ (Palladini 2014). De renale respons wordt beoordeeld bij patiënten met renale betrokkenheid, gedefinieerd als patiënten met een eiwituitscheiding van meer dan 0,5 g per dag bij baseline.
- Beoordelen van veranderingen in de amyloïdbelasting van het hart, de lever en de milt, zoals gemeten middels veranderingen in MRI
- Beoordelen van veranderingen in effecten op de leverfunctie, waaronder AST, ALT, ALP en GGT
- Beoordelen van veranderingen in effecten op de nierfunctie, waaronder eGFR, serumcreatinine en 24-uurs urine-eiwitten
- Beoordelen van kwaliteit van leven zoals gemeten door de KCCQ-domeinscores, SF-36v2® geschaalde domeinscores en EQ-5D-5L*
- Beoordelen van verandering in de functionele classificatie van NYHA
- Beschrijven van het PK-profiel op basis van de plasmaspiegel van CAEL-101
- Beoordelen van de immunogeniciteit van CAEL-101

Onderzoeksofzet

OPZET VAN HET ONDERZOEK

Dit is een internationaal, dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter fase 3-onderzoek van CAEL-101 gecombineerd met de PCD-behandeling volgens de zorgstandaard versus een placebo in combinatie met de PCD-behandeling volgens de zorgstandaard bij patiënten met Mayo stadium IIIa AL-amyloïdose die niet eerder voor plasmaceldyscrasie zijn behandeld. Aangezien dit een door gebeurtenissen gestuurd onderzoek is, zal het onderzoek patiënten inschrijven totdat er minstens 79 sterfgevallen zijn waargenomen (zie sectie 10.1). Ongeveer 267 patiënten zullen worden ingeschreven met een randomisatie van 2:1

en de stratificatie zal worden gebaseerd op geografische regio over de onderzoekslocaties. Er kan een procedure worden uitgevoerd voor het opnieuw schatten van de steekproefgrootte (SSR) (zie sectie 11) om de vereiste grootte van de onderzoekspopulatie opnieuw te beoordelen op basis van een schatting van het primaire werkzaamheidseindpunt (sterfte door alle oorzaken) nadat ten minste 50% gebeurtenissen (ten minste 40 sterfgevallen) zijn waargenomen. Terwijl de SSR-procedure loopt gaat het inschrijven van patiënten verder zonder onderbreking. Er kan ook een interimanalyse (IA) worden uitgevoerd wanneer ten minste 75% van de gebeurtenissen is waargenomen (zie sectie 11). Patiënten in beide onderzoeksinterventiegroepen worden gevolgd van randomisatie tot overlijden, door welke oorzaak dan ook, of tot het einde van het onderzoek. Een schema van de opzet van het onderzoek wordt weergegeven in afbeelding 1. Het schema van de beoordelingen wordt weergegeven in tabel 1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

6. BEHANDELPLAN Het onderzoek is onderverdeeld in een keuringsperiode, een behandelingsperiode, een einde-van-de-behandelingsperiode en een periode voor overlevingsfollow-up. Tijdens de behandelingsperiode worden de patiënten gedurende 4 weken om de 7 (+/- 1) dagen in de kliniek verwacht en vervolgens ongeveer om de 14 (+/- 2) dagen om infusen met onderzoeksmiddel te ontvangen. Ongeveer om de 28 (+/- 2) dagen zullen patiënten worden beoordeeld op veranderingen in NT-proBNP, cTnT, FLC, PK en veiligheidsmetingen, met inbegrip van immunogeniciteitsbeoordelingen in week 1, 10, 26 en 50. Ongeveer om de 12 weken (vanaf week 14) worden patiënten beoordeeld en wordt gelet op veranderingen in 6MWT- en QoL-vragenlijsten. Na week 50 zijn de 6MWT en QoL-vragenlijsten slechts om de 6 maanden +/- 30 dagen vereist. Patiënten ondergaan echocardiografie voor GLS%, verzameling van 24-uurs urine voor de beoordeling van eiwit, CRP en beoordeling van functionele classificatie van NYHA (sectie 8.10) ongeveer in week 14, 26 en 50 en vervolgens ongeveer om de 6 maanden tijdens de onderzoeksbehandeling. Patiënten uit geselecteerde centra die toestemming geven om hieraan deel te nemen, ondergaan een MRI van het hart, de lever en de milt bij baseline en in week 26 en 50, en vervolgens ongeveer om de 6 maanden tijdens de onderzoeksbehandeling. Tijdens de periode van einde van de behandeling zullen patiënten die de behandeling met onderzoeksmiddel om een andere reden dan overlijden staken, ongeveer om de 14 (+/- 1) dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel twee keer worden verwacht in de kliniek, vervolgens ongeveer elke 28 (+/-1) dagen voor nog eens 4 bezoeken voor beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid. Tijdens de periode van overlevings-follow-up zal ongeveer om de 12 weken (+/- 7 dagen) contact worden opgenomen met patiënten die de behandeling van het onderzoeksmiddel om andere redenen dan overlijden staken, tot aan het einde van het onderzoek om overleving en ontvangen PCD-therapieën te beoordelen. Al het mogelijke moet in het werk worden gesteld om beoordelingen binnen de door het protocol gespecificeerde vensters te plannen. Raadpleeg het schema van beoordelingen in tabel 1 voor de lijst en tijdstippen van beoordelingen.

6.2.1 Toediening van onderzoeksmiddel

Patiënten die gerandomiseerd zijn om CAEL-101 te ontvangen, krijgen 1000 mg/m². De totale dosis wordt gebaseerd op de BSA van de patiënt in vierkante meters, die wordt berekend aan de hand van de lengte en het gewicht die tijdens de keuringsperiode zijn opgenomen. Zie het Handboek apotheek voor instructies over de berekening van BSA. Het is

niet nodig om de BSA opnieuw te berekenen voor volgende toediening, tenzij de patiënt een gewichtsverandering van $\geq 20\%$ ervaart. Patiënten die gerandomiseerd zijn om een placebo te ontvangen, krijgen 0,9% normale zoutoplossing in een volume dat overeenkomt met een CAEL-101-infuus (ongeveer 250 cc). Wanneer het onderzoeksmiddel op dezelfde dag wordt toegediend als de PCD-therapie, wordt het toegediend vóór de PCD-therapie. (De patiënt mag dexamethason nemen voordat hij/zij het onderzoeksmiddel ontvangt.) Patiënten ontvangen het onderzoeksmiddel gedurende ongeveer 2 uur via een infuus. Patiënten worden bij de eerste 4 infusen gedurende ongeveer 90 minuten, of zolang de onderzoeker dit nodig acht, in de kliniek geobserveerd voor infuusreacties, reacties op de injectieplaats en algemeen welbevinden, nadat de infuustoediening met het onderzoeksmiddel is voltooid. (Observaties kunnen vitale functies omvatten naar het inzicht van de onderzoeker.) (Sectie 6.2.2) Patiënten ontvangen het onderzoeksmiddel om de 7 (+/- 1) dagen voor 4 infusen en vervolgens om de 14 (+/- 2) dagen. Doses mogen worden vertraagd als gevolg van zorgvereisten voor de patiënt (bijvoorbeeld ziekenhuisopname, bijwerkingen) (sectie 6.2.3). Aanvullende details voor de toediening van onderzoeksmiddelen zijn opgenomen in het Handboek apotheek.

Inschatting van belasting en risico

2.3 Risico-batenanalyse

Behandelingsopties voor patiënten met AL-amyloïdose zijn beperkt en er zijn geen goedgekeurde therapieën met het vermogen om de amyloïdbelasting in de organen te verwijderen of te verminderen. Onderzoeken met CAEL-101 tot nu toe hebben bewijs geleverd dat CAEL-101 mogelijk een effect kan hebben op de respons van organen dat een aanvulling is op de hematologische respons afkomstig van huidige behandelingen voor plasmaceldyscrasie (PCD).

Patiënten die in dit onderzoek zijn ingeschreven, hebben een zeer slechte prognose en ondanks verbeteringen in de algehele overleving in de afgelopen 15 jaar is de vroege sterfte in deze populatie tekenend voor een on vervulde medische behoefte.

Alle patiënten die in dit onderzoek zijn ingeschreven, krijgen de PCD-behandeling volgens de zorgstandaard en worden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1. Voor elke drie ingeschreven patiënten ontvangen twee patiënten CAEL-101 naast hun PCD-behandeling en ontvangt één patiënt placebo naast hun PCD-behandeling.

Vaak voorkomende bijwerkingen ($\geq 10\%$ van de totale populatie) die werden waargenomen bij patiënten die gelijk welke dosis CAEL-101 hebben gekregen zijn onder andere: misselijkheid, obstipatie, braken, diarree, perifeer oedeem, vermoeidheid, uitslag en dyspneu.

De risico-batenbeoordeling is gunstig voor aanvankelijke en voortgezette behandeling van AL-amyloïdose. Als er nieuw bewijsmateriaal beschikbaar komt dat van invloed zou zijn op deze risicobeoordeling, zal deze worden herzien en dienovereenkomstig worden gecommuniceerd.

Contactpersonen

Publiek

Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Seaport Boulevard 21
Boston, MA 02210
US

Wetenschappelijk

Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Seaport Boulevard 21
Boston, MA 02210
US

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)

Elke patiënt dient aan de volgende criteria te voldoen om in dit onderzoek te worden ingeschreven.

1. In staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te verstrekken en dit te doen en bereid en in staat zijn om alle onderzoeksprocedures na te leven
2. Volwassen, 18 jaar en ouder
3. AL-amyloïdose fase IIIa gebaseerd op de Europese modificatie van de standaardfasering van de Mayo Clinic uit 2004 (zie tabel 2), die ook een NT-proBNP $\geq$ 650 ng/L hebben (zie inclusie criterium nr. 7) (Wechalekar 2013,

Palladini 2016, Dispenzieri 2004) ten tijde van de keuring

4. Meetbare hematologische ziekte bij de keuring, zoals gedefinieerd door ten minste een van de volgende:

- a. dFLC > 4 mg/dl of
- b. iFLC > 4 mg/dl met abnormale kappa/lambda-verhouding of
- c. SPEP m-piek > 0,5 g/dl

5. Histopathologische diagnose van amyloïdose op basis van microscopie met gepolariseerd licht van groen dubbelbrekend materiaal in monsters met congoroodkleuring van weefsel EN bevestiging van AL-afgeleide amyloïdafzettingen door ten minste één van de volgende:

- a. Immunohistochemie/immunofluorescentie
- b. Massaspectrometrie of
- c. Karakteristiek uiterlijk bij elektronenmicroscopie/immuno-elektronenmicroscopie

6. Cardiale betrokkenheid zoals gedefinieerd door:

- a. Gedocumenteerde klinische tekenen en symptomen die een diagnose van hartfalen ondersteunen bij het stellen van een bevestigde diagnose van AL-amyloïdose bij afwezigheid van een alternatieve verklaring voor hartfalen EN
- b. Ten minste één van de volgende zaken:
 - i. Endomyocardiale biopsie die duidt op cardiale AL-amyloïdose of
 - ii. Echocardiogram dat een gemiddelde wanddikte van het linkerventrikel (berekend als $[IVSd+LPWd]/2$) van > 12 mm bij diastole laat zien bij afwezigheid van andere oorzaken (bijvoorbeeld ernstige hypertensie, aortastenose), die de mate van verdikking van de wand voldoende zou verklaren of
 - iii. Cardiale MRI met gadolinium-contrastmiddel voor diagnose van cardiale amyloïdose

7. NT-proBNP ≥ 650 en ≤ 8500 ng/l.

8. De geplande eerstelijnsbehandeling voor plasmaceldyscrasie is een op CyBorD gebaseerde behandeling die wordt toegediend als standaardbehandeling (sectie 6.2.4).

9. Adequate beenmergreserve en leverfunctie, zoals aangetoond door:

- a. Absolute neutrofielentelling $\geq 1,0 \times 10^9/l$
- b. Aantal bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$
- c. Hemoglobine ≥ 9 g/dl
- d. Totale bilirubine ≤ 2 maal de bovengrens van normaal ($\times$ ULN), tenzij dit te wijten is aan het syndroom van Gilbert.
- e. ALT $\leq 3 \times$ ULN
- f. ALT $\leq 3 \times$ ULN
- g. ALP $\leq 5 \times$ ULN (behalve bij patiënten met hepatomegalie en isozymen specifiek voor de lever, in plaats van het bot)

10. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een negatieve zwangerschapstest hebben tijdens de keuring en akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve anticonceptie (sectie 6.9), vanaf de keuring tot ten minste 5 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel of 12 maanden na de laatste dosis van haar PCD-therapie, als dat langer is

11. Mannen moeten operatief steriel zijn of moeten akkoord gaan met het gebruik

van zeer effectieve anticonceptie (sectie 6.9) en moeten zich onthouden van het doneren van sperma vanaf de keuring tot ten minste 5 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel of 12 maanden na de laatste dosis van hun PCD-therapie, als dat langer is

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen, komen niet in aanmerking om deel te nemen.

1. Een andere vorm van amyloïdose hebben dan AL-amyloïdose
2. Eerdere therapie hebben gekregen voor AL-amyloïdose of multipel myeloom. Een maximale blootstelling van 2 weken aan een op CyBORd gebaseerde PCD-behandeling nadat laboratoriummonsters voor de keuring zijn afgenomen en voorafgaand aan randomisatie, is toegestaan.
3. Heeft POEMS-syndroom of multipel myeloom gedefinieerd als klonale plasmacellen in het beenmerg > 10% van een beenmergbiopsie (<= 3 maanden vóór ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming of tijdens de keuring uitgevoerd) of met biopsie aangetoond (<= 3 maanden vóór ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming of tijdens de keuring uitgevoerd) plasmacytoma in het bot of extramedullair plasmacytoma EN een of meer van de volgende CRAB-kenmerken:
 - a. Bewijs van schade aan eindorganen die kan worden toegeschreven aan de onderliggende aandoening van proliferatieve plasmacellen, met name:
 - i. Hypercalciëmie: serumcalcium > 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) hoger dan de ULN of > 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl) OF
 - ii. Nierinsufficiëntie: creatinineklaring < 40 ml per minuut of serumcreatinine > 177 µmol/l (> 2 mg/dl) OF
 - iii. Anemie: hemoglobinewaarde > 20 g/l onder de laagste limiet van normaal, of een hemoglobinewaarde < 100 g/l OF
 - iv. Botlaesies: een of meer osteolytische laesies op beeldvormingsonderzoeken (<= 3 maanden vóór ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming of tijdens de keuring uitgevoerd): skeletale radiografie, CT, PET/CT of MRI. Als beenmerg < 10% klonale plasmacellen heeft, is meer dan één botlaesie nodig om onderscheid te kunnen maken met solitaire plasmacytomen met minimale betrokkenheid van het beenmerg, OF
 - b. Een van de volgende biomarkers van maligniteit:
 - i. 60% of meer klonale plasmacellen bij beenmergonderzoek, OF
 - ii. Meer dan één focale laesie op MRI die minstens 5 mm of groter is
4. Een systolische bloeddruk bij liggen hebben van < 90 mmHg of symptomatische orthostatische hypotensie, gedefinieerd als een afname van de systolische bloeddruk bij staan van > 30 mmHg ondanks medische interventie (bijv. midodrine, fludrocortison) bij afwezigheid van volumedepletie
5. Het innemen van prednison of equivalent > 10 mg/dag

6. Het innemen van doxycycline
7. Het ontvangen van dialyse
8. Geplande stamceltransplantatie tijdens de eerste 6 maanden van protocoltherapie. Het verzamelen van stamcellen tijdens de protocoltherapie is toegestaan.
9. Een acuut coronair syndroom, ongecontroleerde ventriculaire aritmieën hebben gehad binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring of percutane hartinterventie met recente stent of coronaire bypass-operatie hebben gehad binnen 2 maanden voorafgaand aan de keuring. Bij verergering van de chronische aandoening of een nieuwe acute aandoening is overleg met en goedkeuring door de medische monitor vereist.
10. LVEF is $< 35\%$ volgens echocardiogram bij interpretatie van de cardiologie op de locatie tijdens de keuring
11. Ernstige valvulaire stenose hebben (bijv. aorta- of mitralisstenose met een klepgebied $< 1,0 \text{ cm}^2$) of ernstige aangeboren hartafwijking
12. Voorgeschiedenis hebben van aanhoudende ventriculaire tachycardie of afgebroken ventriculaire fibrillatie of een voorgeschiedenis van atrioventriculaire nodale of sinoatriale nodale dysfunctie waarvoor een pacemaker/implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) geïndiceerd is maar niet geplaatst. (Patiënten met een pacemaker of ICD kunnen worden toegelaten in het onderzoek.)
13. QT gecorrigeerd door Fridericia (QTcF) is $> 500 \text{ msec}$ op ECG tijdens de screening. Patiënten met een QTcF van $> 500 \text{ msec}$ met een QRS van $> 120 \text{ msec}$ en bevestigd rechter bundeltakblok, linker bundeltakblok of intraventriculair geleidingsdefect kunnen in overleg met de medische monitor worden overwogen voor inschrijving. Patiënten met een pacemaker kunnen worden ingeschreven ongeacht het berekende QTc-interval.
14. Er zijn aanwijzingen voor acute ischemie of actieve afwijkingen in het geleidingssysteem, met uitzondering van een van de volgende:
 - a. Eerstegraads atrioventriculair blok
 - b. Tweedegraads atrioventriculair blok van type 1 (Mobitz-type 1/Wenckebach-type)
 - c. Linker- of rechterbundeltakblok (bijv. linkerbundeltakblok, rechterbundeltakblok, linker anterieur fasciculair blok of linker posterieur fasciculair blok)
 - d. Atriumfibrilleren met een gecontroleerde ventriculaire frequentie. (Een ongecontroleerde ventriculaire frequentie [d.w.z. > 110 slagen per minuut] bepaald door een gemiddelde van drie slagen in afleiding II of representatieve slagen in afleiding II is niet toegestaan)
 - e. Bifasciculair blok dat door de onderzoeker als klinisch goedaardig is beoordeeld
15. Voorgeschiedenis van ingrijpende operatie in de 4 weken voorafgaand aan randomisatie of geplande ingrijpende operatie tijdens het onderzoek; Patiënten met operaties die onder lokale anesthesie worden uitgevoerd, mogen deelnemen
16. Er is sprake van actieve maligniteit (inclusief lymfoom), met uitzondering van een van de volgende:
 - a. Adequaat behandeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom of cervicale

kanker in situ

b. Adequaat behandelde fase I-kanker waarvan de patiënt momenteel al > 2 jaar in remissie is

c. Prostaatkanker met een laag risico met een Gleason-score < 7 en prostaatspecifiek antigeen < 10 ng/ml

d. Andere gelokaliseerde en/of laag-risico maligniteiten kunnen worden toegestaan met goedkeuring van de medische monitor.

17. Binnen 60 dagen vóór de keuring een onderzoeksmiddel/apparaat in een ander klinisch onderzoek hebben ontvangen

18. Overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel

19. Binnen 4 weken vóór de eerste dosis CyBorD een levend vaccin hebben ontvangen

20. Vrouwen die borstvoeding geven

21. Andere medische, sociale of psychologische factoren hebben die de veiligheid van de patiënt of het vermogen om persoonlijk toestemming te geven of te voldoen aan de onderzoeksprocedures nadelig kunnen beïnvloeden.

22. Alleen voor deelname aan het MRI-subonderzoek:

a. Contra-indicatie of gevoeligheid voor MRI-contrastmiddelen, waaronder eGFR < 30 ml/min.

b. Orthopneu ernstig genoeg om het scannen in rugligging bij de keuring onmogelijk te maken

c. Gewicht of lichaamsomvang die de limiet van de specificaties van het MRI-apparaat overschrijdt

d. Contra-indicatie voor MRI-scans, inclusief (maar niet beperkt tot):

i. Heeft een pacemaker, vervangen hartkleppen of een ander geïmplanteed hartapparaat

ii. Heeft intracraniale aneurysma-clips of andere metalen voorwerpen

iii. Heeft intra-orbitale metalen fragmenten

iv. Heeft andere metalen implantaten zoals vervangen gewrichten of cochleaire implantaten

v. Heeft een voorgeschiedenis van ernstige claustrofobie

vi. Andere omstandigheden die de lokale veiligheidsrichtlijnen voor MRI-scans overtreden of die, naar de mening van de onderzoeker, MRI-scans contra-indiceren

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CAEL-101
Generieke naam:	CAEL-101

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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
Ander register	CT04512235
EudraCT	EUCTR2020-000713-32-NL
CCMO	NL80409.056.22