

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 IIIb AL-amyloïdose die niet eerder voor plasmaceldyscrasie zijn behandeld

Gepubliceerd: 10-03-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

3. DOELSTELLINGEN VAN HET ONDERZOEK3.1 Primaire doelstellingenDe primaire doelstellingen zijn:• Vaststellen of CAEL-101 en behandeling voor PCD de algehele overleving verbeteren voor behandelingsnaïve patiënten met AL-amyloïdose in Mayo-fase IIIb,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51561

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CAEL101-301

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 IIIb, Plasmaceldyscrasie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

10.5.1 Primair werkzaamheidseindpunt

Het primaire werkzaamheidseindpunt is de tijd tot sterfte door alle oorzaken en wordt 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 leven, worden gecensureerd op hun laatst bekende rapportagedatum. Patiënten die de onderzoeksbehandeling voortijdig staken of zich vroegtijdig uit het onderzoek terugtrekken, worden in de analyse opgenomen (zelfs na staking van de onderzoeksbehandeling of het onderzoek) met de datum van overlijden of de datum van censurering (d.w.z. de laatst bekende rapportagedatum), al naargelang 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 wordt 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 van het onderzoek.
- Samenvattende bepaling: hazard ratio van CAEL 101 versus placebo voor sterfte door alle oorzaken
- Tussentijdse gebeurtenissen: het beleid voor debehandelstrategie (ICH E9 [R1]

Addendum) zal worden toegepast bij de volgende tussentijdse gebeurtenissen:

1. Stopzetting onderzoeksinterventie

Geselecteerde grote afwijkingen van het protocol, zoals beschreven in het SAP

Secundaire uitkomstmaten

10.5.2 Belangrijkste secundaire werkzaamheidseindpunten

De secundaire werkzaamheidseindpunten zijn de volgende:

- Veranderingen van de baseline tot week 50 in de KCCQ-OS
- Veranderingen van de baseline tot week 50 in GLS%
- Veranderingen van de baseline tot week 50 in de 6MWT-afstand
- Veranderingen van de 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

1.1 Achtergrond

Amyloïdose is een zeldzame en ernstige heterogene groep ziekten die wordt

gekenmerkt door afzettingen van fibrillaire eiwitten en amyloïden gelokaliseerd in één of meerdere organen (Hemminki 2012). AL-amyloïdose is de meest voorkomende vorm van systemische amyloïdose. Ongeveer 70% van alle patiënten die aan de ziekte lijden, heeft deze vorm (Milani 2018). Alle organen, behalve de hersenen, kunnen worden aangetast bij AL-amyloïdose. Dit leidt tot onomkeerbare orgaandysfunctie en overlijden als de ziekte niet wordt herkend of ondoeltreffend wordt behandeld (Milani 2018). De ziekte is onvermijdelijk progressief en het accumuleren van amyloïd-afzettingen interfereert met de gezonde functie van het weefsel of orgaan, met klinische symptomen, orgaanfalen en overlijden tot gevolg. Dertig tot 40% van de patiënten overlijdt binnen 12 maanden na de diagnose (Dispenzieri 2015). De prognose is zeer slecht; minder dan 5% van alle patiënten met AL-amyloïdose is 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 mate van amyloïd in de weefsels, vooral het hart, en de grootte van de plasmacelkloon en diens biologie. Deze factoren voorspellen het vermogen om een hematologische respons te bereiken. De huidige behandelingsregimes zijn grotendeels afgeleid van behandelingen voor multipel myeloom en autologe stamceltransplantaties. Beide therapieën proberen afwijkende 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. DOELSTELLINGEN VAN HET ONDERZOEK

3.1 Primaire doelstellingen

De primaire doelstellingen zijn:

- Vaststellen of CAEL-101 en behandeling voor PCD de algehele overleving verbeteren voor behandelingsnaïve patiënten met AL-amyloïdose in Mayo-fase IIIb, in vergelijking met alleen behandeling voor PCD
- Het 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:

- Het beoordelen van de kwaliteit van leven zoals gemeten door de KCCQ-OS
- Het beoordelen van de cardiale verbetering als gemeten GLS%
- Het beoordelen van de functionele verbetering zoals gemeten door de afstand die met de 6MWT is afgelegd
- Het 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:

- Het beoordelen van de verbetering van cardiale amyloïdose, gemeten aan de hand van veranderingen in NT-proBNP, cTnT, dFLC en CRP
- Het beoordelen van de cardiale respons, gedefinieerd als een daling van > 30% in de NT proBNP-spiegels EN een daling van het NT-proBNP > 300 ng/l
- Het beoordelen van de samengestelde cardiale respons wanneer is voldaan aan de twee volgende criteria:
 - een daling van > 30% in de NT-proBNP-spiegels EN een daling van het NT-proBNP > 300 ng/l;
 - een verbetering van de GLS van $\geq 2\%$
- Het beoordelen van het samengestelde eindpunt voor cardiale verslechtering, gedefinieerd als:
 - overlijden(harttransplantatie en implantatie van een hulpmiddel ter ondersteuning van de linkerventrikelfunctie worden als overlijden beschouwd), OF
 - een stijging met > 30% van de NT-proBNP-spiegels (als de eGFR niet gedaald is met $\geq 25\%$) EN een stijging met ≥ 300 ng/l van het NT-proBNP (als de eGFR niet gedaald is met $\geq 25\%$), OF
 - een verbetering van de GLS van $\leq 2\%$
- Het beoordelen van de renale respons, gedefinieerd als een daling met 30% van de proteïnurie of een daling van de proteïnurie onder 0,5 g/24 uur als de eGFR niet gedaald is 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.
- Het beoordelen van veranderingen in effecten op de leverfunctie, waaronder AST, ALT, ALP en GGT
- Het beoordelen van veranderingen in effecten op de nierfunctie, waaronder eGFR, serumcreatinine en eiwitten in 24-uursurine
- Het beoordelen van QoL zoals gemeten door de KCCQ-domeinscores, SF-36v2® geschaalde domeinscores en EQ-5D-5L*
- Het beoordelen van de verandering in de NYHA Functional Classification
- Het beschrijven van het PK-profiel op basis van de plasmaniveaus van CAEL-101
- Het beoordelen van de immunogeniciteit van CAEL-101

Onderzoeksopzet

4. OPZET VAN HET ONDERZOEK

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, multicenter, internationaal fase 3-onderzoek naar CAEL-101 in combinatie met plasmaceldyscrasiebehandeling volgens de zorgstandaard versus een placebo in combinatie met plasmaceldyscrasiebehandeling volgens de zorgstandaard bij patiënten met Mayo stadium IIIb AL-amyloïdose die niet eerder voor plasmaceldyscrasie zijn behandeld. Aangezien dit een door gebeurtenissen aangestuurd onderzoek is, zal het onderzoek patiënten includeren totdat er minstens 101 sterfgevallen zijn waargenomen (zie sectie 10.1).

Ongeveer 124 patiënten worden ingeschreven in een randomisatie van 2:1 en de stratificatie wordt gebaseerd op geografische regio over de onderzoekslocaties. Er kan een interimanalyse (IA) met stopregels voor vroege werkzaamheid worden uitgevoerd wanneer ongeveer 75% (76/101) van de verwachte sterfgevallen 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 onderzoeksopzet wordt weergegeven in afbeelding 1, terwijl het schema van 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 vervolgperiode voor overleving. Tijdens de behandelingsperiode komen patiënten gedurende 4 weken om de 7 (+/- 1) dagen naar het ziekenhuis en vervolgens ongeveer om de 14 (+/- 2) dagen om infusen met het onderzoeksmiddel te ontvangen. Ongeveer om de 28 (+/- 2) dagen worden patiënten 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 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% en er wordt 24-uursurine verzameld voor de beoordeling van proteïne, CRP en NYHA Functional Classification (sectie 8.9) in ongeveer week 14, 26 en 50, en vervolgens ongeveer om de 6 maanden tijdens de behandeling in het onderzoek. Tijdens de periode na afloop van de behandeling komen patiënten die de behandeling met onderzoeksmiddelen om een andere reden dan overlijden staken ongeveer om de 14 (+/- 1) dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel naar het ziekenhuis. Vervolgens vinden ongeveer elke 28 (+/-1) dagen nog eens 4 bezoeken plaats voor beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid. Tijdens de vervolgperiode voor overleving worden patiënten die de behandeling met het onderzoeksmiddel om andere redenen dan overlijden staken ongeveer om de 12 weken (+/- 7 dagen) gecontacteerd tot hun overlijden of tot het einde van het onderzoek, ter controle van de overleving en ontvangen PCD-therapieën. Er moet alles aan worden gedaan 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 het onderzoeksmiddel Patiënten die gerandomiseerd zijn om CAEL-101 te ontvangen, ontvangen 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 verkregen. Zie het handboek van de apotheek voor instructies over de berekening van BSA. Het is niet nodig om de BSA opnieuw te berekenen voor volgende toedieningen, tenzij er een gewichtsverandering van $\geq 20\%$ bij de patiënt plaatsvindt. Patiënten die gerandomiseerd zijn om een placebo te ontvangen, ontvangen 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, wordt het toegediend vóór de PCD-therapie. (De patiënt kan dexamethason nemen voordat hij/zij het onderzoeksmiddel ontvangt). Patiënten ontvangen het onderzoeksmiddel gedurende ongeveer 2 uur met een infuus. Patiënten worden gedurende ongeveer 90 minuten, of zolang de onderzoeker dit nodig acht, in het ziekenhuis geobserveerd op reacties op het infuus, reacties op de injectieplaats en algeheel welbevinden. Dit gebeurt na de eerste 4 infusen met het onderzoeksmiddel. (Bij observaties kunnen ook de vitale functies worden geobserveerd, 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 kunnen 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 van de apotheek.

Inschatting van belasting en risico

2.3 Baten-risicoanalyse

De behandelingsopties voor patiënten met AL-amyloïdose zijn beperkt en er zijn geen goedgekeurde therapieën die de mogelijkheid hebben om de amyloïdbelasting in de organen te verwijderen of te verminderen. Onderzoeken met CAEL-101 hebben tot nu toe aangetoond dat CAEL-101 mogelijk een effect op de reactie van organen kan hebben dat bijdraagt aan de hematologische respons van plasmaceldyscrasiebehandelingen (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 geeft de vroege sterfte in deze populatie een on vervulde medische behoefte weer.

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

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

De baten-risicoanalyse is gunstig voor de eerste en voortdurende behandeling van AL-amyloïdose. Als er nieuw bewijsmateriaal beschikbaar komt dat van invloed zou kunnen zijn op deze risicobeoordeling, zal de beoordeling worden herzien en zal dit dienovereenkomstig worden gecommuniceerd.

Contactpersonen

Publiek

Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Seaport Boulevard 121
Boston, MA 02210
US

Wetenschappelijk

Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Seaport Boulevard 121
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 het onderzoek te worden ingesloten.

1. In staat zijn tot het verstrekken van schriftelijke geïnformeerde toestemming en bereid en in staat zijn om alle onderzoeksprocedures na te leven
2. Volwassen, 18 jaar of ouder
3. AL-amyloïdose in stadium IIIb, op basis van de European Modification van de 2004 Standard Mayo Clinic Staging (Wechalekar 2013, Palladini 2016, Dispenzieri 2004 ten tijde van de keuring)
4. Meetbare hematologische ziekte bij de keuring, 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 gepolariseerde lichtmicroscopie met groen dubbelbrekend materiaal in congorede weefselmonsters EN bevestiging van AL-afgeleide amyloïd-afzettingen op ten minste één van de volgende manieren:
 - a. Immunohistochemie/immunofluorescentie
 - b. Massaspectrometrie

- c. Karakteristieke vertoning op 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:
 - i. Endomyocardiale biopsie die AL cardiale amyloïdose aantoonst, 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. De geplande eerstelijnsbehandeling voor plasmaceldyscrasie is een op CyBorD gebaseerd regime dat wordt toegediend als SoC (sectie 6.2.4).
- 8. 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. AST $\leq 3 \times$ ULN
 - f. ALT $\leq 3 \times$ ULN
 - g. ALP $\leq 5 \times$ ULN (behalve voor patiënten met hepatomegalie en iso-enzymen specifiek voor de lever, in plaats van het bot)
- 9. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben tijdens de keuring en moeten instemmen met het gebruik van zeer effectieve anticonceptie (sectie 6.9), van 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, afhankelijk van wat langer is
- 10. Mannen moeten operatief steriel zijn of moeten instemmen met het gebruik van zeer effectieve anticonceptie (sectie 6.9) en mogen geen sperma doneren 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, afhankelijk van wat 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. Heeft een andere vorm van amyloïdose dan AL-amyloïdose
- 2. Heeft eerder therapie ontvangen voor AL-amyloïdose of multipel myeloom. Een

maximale blootstelling van 2 weken van een op CyBorD gebaseerde PCD-behandeling na het verkrijgen van laboratoriummonsters voor keuring en voorafgaand aan randomisatie is toegestaan.

3. Heeft het POEMS-syndroom of multipel myeloom, gedefinieerd als kloon van plasmacellen in beenmerg > 10% van een beenmergbiopsie (<= 3 maanden vóór ondertekening van het geïnformeerde toestemmingsformulier of tijdens de keuring uitgevoerd) of middels biopsie bewezen (<= 3 maanden vóór ondertekening van het geïnformeerde toestemmingsformulier of tijdens de keuring uitgevoerd) plasmacytoma in of buiten bot EN één of meerdere van de volgende CRAB-kenmerken:

a. Bewijs van eindorgaanschade die kan worden toegeschreven aan de onderliggende proliferatieve aandoening van 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 mol/l (> 2 mg/dl), OF

iii. Anemie: hemoglobinewaarde > 20 g/l onder de ondergrens van normaal, of een hemoglobinewaarde < 100 g/l, OF

iv. Botlaesies: een of meerdere osteolytische laesies op beeldvormingsonderzoeken (<= 3 maanden vóór ondertekening van het geïnformeerde toestemmingsformulier of tijdens de keuring uitgevoerd): röntgen-, CT-, PET/CT- of MRI-beelden van het skelet. Als het beenmerg < 10% klonale plasmacellen heeft, is meer dan één beenlaesie nodig om onderscheid te maken tussen solitair plasmacytoma met minimale betrokkenheid in het beenmerg, OF

b. Een van de volgende biomarkers voor 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 in rugligging van < 90 mmHg of symptomatische orthostatische hypotensie, gedefinieerd als een afname van de systolische bloeddruk bij opstaan van > 30 mmHg ondanks medische beheersing (bijv. midodrine, fludrocortisonen) bij afwezigheid van volumedepletie

5. Gebruik van prednison of equivalent middel > 10 mg/dag

6. Gebruik van doxycycline

7. 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 binnen 3 maanden voorafgaand aan de keuring of percutane hartinterventie met recente stent of coronaire bypass binnen 2 maanden voorafgaand aan de keuring. Voor verergering van chronische aandoeningen of nieuwe acute aandoeningen is overleg met en goedkeuring door de medische monitor vereist.

10. LVEF is < 35% op echocardiogram bij de keuring volgens de interpretatie van de cardioloog op locatie

11. Ernstige valvulaire stenose (bijv. aorta- of mitralisstenose met een klepgebied < 1,0 cm²) of ernstige aangeboren hartaandoening

12. Voorgeschiedenis van aanhoudende ventriculaire tachycardie of afgebroken ventrikelfibrillatie of een voorgeschiedenis van atrioventriculaire nodale of

sinoatriale nodale dysfunctie waarvoor een pacemaker/implanteerbare cardioverter-defibrillator (ICD) is geïndiceerd, maar niet geplaatst.

(Patiënten met een pacemaker of ICD worden toegelaten in het onderzoek.)

13. QT gecorrigeerd door Fridericia (QTcF) is > 500 msec op ECG bij keuring.

Patiënten met een QTcF van > 500 msec met een QRS van > 120 msec en bevestigd rechterbundeltakblok, linkerbundeltakblok of intraventriculair geleidingsdefect kunnen in overleg met de medische monitor worden overwogen voor inschrijving.

Patiënten met een pacemaker kunnen worden opgenomen ongeacht het berekende QTc-interval.

14. Er zijn aanwijzingen voor afwijkingen in acute ischemie of actief geleidingssysteem, met uitzondering van een van de volgende:

a. Eerstegraads atrioventriculair blok

b. Tweedegraads atrioventriculair blok 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. Ingrijpende operatie in de 4 weken voorafgaand aan randomisatie of geplande ingrijpende operatie tijdens het onderzoek. Patiënten met chirurgische procedures die onder lokale anesthesie worden uitgevoerd, kunnen wel 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 in remissie is en > 2 jaar in remissie is geweest

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

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

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

18. Overgevoeligheid voor het onderzoeksmiddel

19. Heeft binnen 4 weken vóór de eerste dosis CyBorD een levend vaccin ontvangen

20. Vrouwen die borstvoeding geven

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

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:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
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:	05-08-2022
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
EudraCT	EUCTR2019-004254-28-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04504825
CCMO	NL80408.056.22