

Een fase 3 gerandomiseerd onderzoek waarin JNJ-68284528, een chimere antigeenreceptor T-cel (CAR-T) therapie, gericht tegen BCMA, wordt vergeleken versus Pomalidomide, Bortezomib en Dexamethason (PVd) of Daratumumab, Pomalidomide en Dexamethason (DPd), bij patiënten met gerecidiveerd en lenalidomide refractair multipel myeloom.

Gepubliceerd: 18-12-2019 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506588-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire objectief is de effectiviteit van JNJ-68284528 (CAR-T therapie) vergelijken met standaardbehandeling pomalidomide,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54594

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

68284528MMY3002 / CARTITUDE-4

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasma (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 en Lenalidomide Refractair multipel myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat:

- progressievrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

- Respons op behandeling volgen per IMWG

* % CR:sCR

* MRD- %

* MRD- % bij onderzoekspersonen met CR/sCR 12 maanden naar infusie met

JNJ-68284528

* % blijven MRD-

* overleving OS

* ORR

*PFS bij een volgende lijn behandeling

- Incidentie SAE's
- PK en PD markers
- voorkomen van JNJ-68284528 antilichamen
- QOL (kwaliteit van leven) wordt gemeten t.o.v baseline

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 comorbiditeiten. 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).

Chimere antigeenreceptor T (CAR-T) celtherapie is een nieuwe therapie die gemodificeerde specifieke immuuncellen / T-cellen van de patiënt gebruikt om kankercellen in het lichaam heel gericht aan te vallen en te vernietigen. CAR-T-celtherapie is een vorm van immunotherapie. Vergelijkende studies tonen een gebrek van een bepaald eiwit, BCMA, aan in de meeste normale weefsels en afwezigheid van expressie in bepaalde stamcellen. Echter, BCMA wordt veelvuldig gezien op multipel myeloomcellen. Dit maakt BCMA een veelbelovend doelwit voor op CAR-T gebaseerde immunotherapie, zoals JNJ-68284528. Analyse van de gegevens van 74 proefpersonen uit eerder onderzoek liet goede resultaten zien. Deze resultaten ondersteunen verder onderzoek naar

deze aanpak, zoals in dit onderzoek.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506588-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire objectief is de effectiviteit van JNJ-68284528 (CAR-T therapie) vergelijken met standaardbehandeling pomalidomide, bortezomib en dexamethasone (PVd) of daratumumab, pomalidomide en dexamethasone (DPd).

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3 gerandomiseerde, open-label, multi-center studie die JNJ-68284528, een chimerische antigeenreceptor T-celtherapie (CAR-T) tegen BCMA, vergelijkt met pomalidomide, bortezomib en dexamethason (PVd) of daratumumab, pomalidomide en dexamethason (DPd) bij proefpersonen met recidiverend en lenalidomide-refractair multipel myeloom. Dit om te evalueren of JNJ-68284528 effectiever is t.o.v. behandelingen met standaard therapieën PVd of DPd.

Dit onderzoek bestaat uit 3 delen: screening, behandeling en follow-up.

Ongeveer 400 onderzoekspersonen zullen deelnemen aan dit onderzoek en zullen ingedeeld worden in een groep door middel van randomizatie (1:1 ratio) om ofwel standaardbehandeling te krijgen met PVd of DPd (ARM A) of om behandeling te krijgen met JNJ-6828428 (ARM B). De beslissing voor behandeling met PVd of DPd wordt gemaakt door de onderzoeker.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor deze studie, behandeling verwijst naar PVd of DPd in Arm A en naar PVd of DPd als overbruggingstherapie, cyclophosphamide/fludarabine conditioneringsregime, en JNJ-68284528 infusie in Arm B.

Inschatting van belasting en risico

Voorlopige resultaten van JNJ-68284528 laten goede werkzaamheidsresultaten zien in onderzoek MMY2001 en het LEGEND 2-onderzoek. In dit fase 3-onderzoek wordt de effectiviteit van standaardtherapieën (PVd en DPd) vergeleken met behandeling met JNJ-68284528. De hypothese is dat onderzoekspersonen die behandeling krijgen met JNJ-68284528 langer progressievrij zullen zijn ten opzichte van de onderzoekspersonen die de standaardtherapieën krijgen. een diepe respons zal geven, die gemeten zal worden door het percentage MRD negativiteit te bepalen. De potentiële risico's van JNJ-68284528 worden geïdentificeerd aan de hand van het volgende: 1) resultaten van niet-klinische onderzoeken; 2) werkingsmechanisme en 3) eerdere klinische ervaring met JNJ-68284528- en LCAR-B38M-CAR-T-cellen. De behandeling van extra

proefpersonen en langdurige follow-up kan daarom aanvullende extra risico's te zien geven. Door het stimuleren van een inflammatoire cascade is er potentieel voor toxiciteit in andere weefsels of organen door de activering van niet-specifieke immuuncellen. Daarom moet bijzondere aandacht worden besteed aan zowel immunologische als immunogeniciteitsgerelateerde toxiciteiten. Het patiënteninformatieblad van het formulier voor geïnformeerde toestemming gaat uitvoerig in op de mogelijke risico's voor de patiënt. Dit omvat bijwerkingen, zoals cytokinereleasesyndroom, tumorlysesyndroom, ongewenste neurologische ongewenste voorvallen, effect op bloedcellen enz. Omwille van de risico's op bijwerkingen zoals CRS zal de patiënt na infusie met JNJ-68284528 tot 14 dagen opgenomen worden in het ziekenhuis om de patiënt te observeren voor deze bijwerkingen. De patiënt kan op dag 10 het ziekenhuis evt. verlaten (als er geen bijwerkingen zijn). Tot dag 21 zal de patiënt gevraagd worden dichtbij het ziekenhuis te verblijven (max 1 uur van het ziekenhuis) zodat hij/zijn ingeval van bijwerkingen (zoals koorts) dadelijk naar het ziekenhuis kan komen.

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)

- Gedocumenteerde diagnose van multipel myeloom volgens IMWG
- Meetbare ziekte bij screening zoals gedefinieerd door een of meer van de volgende kenmerken:
 - * M-proteïne in serum ≥ 0.5 g/dl of M-proteïne in urine ≥ 200 mg/24 uur of
 - * Lichte-keten-MM zonder meetbare ziekte in serum of urine: serumimmunoglobuline vrije lichte ketens ≥ 10 mg/dl en abnormale serumimmunoglobuline kappa/lambda-FLC-ratio
- 1 tot 3 eerdere therapiekuren waaronder een PI en een IMiD. Minstens 1 volledige behandelingscyclus van elke therapiekuur hebben ondergaan, tenzij PD de beste respons op die therapiekuur was.
- PD volgens IMWG-criteria ≤ 6 maanden sinds laatste behandelingskuur.
- onderzoekspersonen met slechts 1 voorafgaande therapie moeten progressief zijn binnen 36 maanden sinds stamceltransplantatie, of ingeval niet getransplanteerd binnen de 42 maanden sinds start van de initiële therapie
- lenalidomide refractair volgens IMWG richtlijnen (ontbreken van minimale respons of progressie op of binnen 60 dagen na laatste dosis lenalidomide maintenance therapie). Voor onderzoekspersonen met meer dan 1 behandelingskuur is er geen vereiste om lenalidomide refractair te zijn. Echter, onderzoekspersonen moeten lenalidomide refractair zijn in ten minste 1 voorgaande behandelingskuur.
- ECOG 0 of 1
- labo waarden bij screening volgens protocol
- Vrouwen die vruchtbaar zijn moeten 2 negatieve zwangerschapstesten hebben voor start behandeling
- Wanneer een vrouw vruchtbaar is en seksueel actief is moet zij bereid zijn om 2 effectieve vormen van anticonceptie te gebruiken.
- Een man die seksuele omgang heeft met een vruchtbare of zwangere vrouw moet anticonceptie gebruiken (condoom)
- Vrouwen en mannen moeten akkoord gaan geen eicellen of sperma te doneren tijdens de studie of voor minstens 3 maanden na behandeling met daratumumab of bortezomib, of 28 dagen sinds laatste behandeling met pomalidomide, afhankelijk wat laatste behandeling was (ARM A) of minstens 1 jaar na behandeling met JNJ-68284528 infusie (ARM B) of minstens 3 maanden na behandeling met daratumumab of bortezomib, of 28 dagen sinds laatste behandeling met

pomalidomide, afhankelijk van de laatste behandeling (ARM B).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- eerdere behandeling met CAR-T
- voorgaande therapie gericht tegen BCMA
- Voortdurende toxiciteit van eerdere antikankertherapie moet afnemen tot baseline of graad 1 of lager behalve voor alopecia (haaruitval).
- onderzoekspersonen met graad 1 perifere neuropathie en pijn of graad 2 of hoger zijn niet toegelaten behandeld te worden met PVD als standaard therapie of overbrugging therapie. Deze patiënten kunnen wel behandeld worden met DPd.
- kregen een cumulatieve dosis corticosteroïden prednisone ≥ 70 mg binnen 7 dagen voorafgaand aan randomizatie
- gevaccineerd met levend virus vaccin binnen de 4 weken voorafgaand aan randomizatie
- Wanneer de onderzochte persoon een antitumor behandeling kreeg is een washout periode zoals gespecificeerd in het protocol
- Actieve maligniteiten, andere dan ziekte die behandeld wordt tijdens de studie. Uitzonderingen staan gespecificeerd in het protocol.
- Plasmacelleukemie, macroglobulinemie van Waldenström, POEMS-syndroom (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonale proteïne en huidafwijkingen) of primaire AL-amyloïdose (amyloïdafzetting veroorzaakt door overproductie van lichte ketens).
- Bekende levensbedreigende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor JNJ-68284528, cyclofosfamide, tocilizumab, fludarabine, pomalidomide, dexamethasone
- * Proefpersonen met contra-indicaties of levensbedreigende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor daratumumab zijn niet toegestaan om DPd te ontvangen als standaardtherapie of overbruggingstherapie; proefpersonen kunnen echter wel PVD krijgen als standaardtherapie of overbruggingstherapie. Evenzo mogen personen met contra-indicaties of levensbedreigende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor bortezomib niet PVD ontvangen als standaardtherapie of overbruggingstherapie; maar wel DPd als standaardtherapie of overbruggingstherapie.
- zwanger, geeft borstvoeding of plant zwanger te worden
- plant om vader te worden van een kind tijdens de studie
- beroerte of aanval binnen de 6 maanden na ondertekening van het formulier geïnformeerde toestemming
- kreeg:

* een allogene stamceltransplantatie (ASCT) binnen 6 maanden voorafgaand aan aferese. Onderzoekspersonen die een ASCT kregen moeten gestopt zijn met immosuppressieve medicatie voor 6 weken zonder graft-versus-host ziekte. patiënten met actieve graft-versus-host ziekte kunnen niet deelnemen.

*autologe stamceltransplantatie ≤ 12 weken voor aferese

- Bekende actieve of voorgeschiedenis van betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CZS) of vertoont klinische tekenen van betrokkenheid meningeale MM.

- Patiënt met chronische obstructieve longziekte (COPD) met een FEV1 <50% van normale waarde kan geen DPd krijgen als standaard behandeling of overbruggingstherapie; deze patiënten kunnen wel behandeld worden met PVd. Spirometrie test is verplicht voor onderzoekspersonen waarbij DPd behandeling gepland wordt en er vermoeden is van COPD.

- Bij het volgende:

* seropositief voor het HIV virus

* Hepatitis B infectie

* Hepatitis C infectie

- Ernstige medische of psychiatrische ziekte die mogelijks ertoe kan leiden dat de afspraken tijdens de studie niet worden nageleefd

- Zware chirurgische ingreep 2 weken voor randomizatie, of niet volledig hersteld van een vroegere chirurgische ingreep, of een chirurgische ingreep is gepland tijdens de studie

Voor meer details over de exclusie criteria zie protocol sectie 5.2

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 28-10-2020
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Genetisch gemodificeerde organisme
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: DARZALEX
Generieke naam: daratumumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: IMNOVID
Generieke naam: Pomalidomide
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: JENAPHARM
Generieke naam: dexamethasone
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: VELCADE
Generieke naam: bortezomib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO
Datum: 28-04-2020
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-09-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-04-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-06-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-08-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-11-2023
Soort:	Amendement
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	ID
CTIS	CTIS2023-506588-32-00
EudraCT	EUCTR2019-001413-16-NL
CCMO	NL71982.000.19