

Een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van bb2121 versus standaard behandelprogramma's bij proefpersonen met recidiverend en refractair multipel myeloom (RRMM) (KarMMa-3)

Gepubliceerd: 07-06-2019 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509848-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: • Vergelijken van de werkzaamheid van bb2121 met standaard behandelprogramma's bij proefpersonen met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Plasmacelneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56296

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

bb2121-MM-003 (0451/0320)

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata
- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

Recidief en refractair multipel myeloom; Kanker van het beenmerg die terugkeert of resistent

is tegen behandeling

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Celgene Corporation

Overige ondersteuning: the study sponsor as listed in B6/B7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-BCMA, CAR-T, Fase 3, Multipel myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving (PFS): Tijd vanaf de randomisatie tot de eerste documentatie van progressieve ziekte op basis van de Uniforme Responscriteria voor Multipel Myeloom van de International Myeloma Working Group (IMWG) (Kumar, 2016), beoordeeld door een Onafhankelijke Responscommissie (IRC), of tot overlijden door welke oorzaak dan ook

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkst secundair

- Algeheel responspercentage (ORR): Percentage van de proefpersonen dat een partiële respons (PR) of beter bereikte volgens de uniforme responscriteria voor multipel myeloom van de IMWG (Kumar, 2016), zoals beoordeeld door een IRC
- Algehele overleving (OS): Tijd vanaf de randomisatie tot tijd van overlijden door welke oorzaak dan ook

Overig secundair

- Gebeurtenisvrije overleving (EFS): Tijd vanaf de randomisatie tot de eerste

documentatie van progressieve ziekte, de eerste dag waarop de proefpersoon een andere antimyloomtherapie krijgt of tot overlijden door welke oorzaak dan ook, al naar gelang van wat zich het eerst voordoet

- Minimale residuele ziekte (MRD): Evalueer proefpersonen op MRD-status met gebruikmaking van next generation sequencing (NGS)
- Percentage complete respons (CR): Het percentage proefpersonen dat een complete respons (CR) of beter heeft bereikt volgens de Uniforme Responscriteria voor Multipel Myeloom van de IMWG (Kumar, 2016), zoals beoordeeld door een IRC
- Duur van de respons (DOR): Tijd vanaf de eerste documentatie van respons (PR of beter) tot de eerste documentatie van ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook, al naar gelang wat zich het eerst voordoet
- Tijd tot respons (TTR): Tijd vanaf randomisatie tot de eerste documentatie van respons (PR of beter)
- Veiligheid: Type, frequentie en ernst van ongewenste voorvallen (AE's), ongewenste voorvallen van speciaal belang (AESI's) en ernstige ongewenste voorvallen (SAE*S)
- Farmacokinetiek (PK) - bb2121: Maximale piek in bb2121 chimere antigeenreceptor (CAR) T-cellen (Cmax), tijd tot piek van bb2121 CAR T-cellen (tmax), oppervlakte onder de curve van CAR T-cellen (AUC), tijd tot laatste meetbare CAR T-cellen (tlast), oppervlakte onder de curve van CAR T-cellen van Dag 0 tot Dag 28 (AUC0-28dagen), met inbegrip van maximale expansie en duur van het voortbestaan van bb2121 CAR T-cellen
- Primaire domeinen van belang Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

(HRQoL): Veranderingen in door de proefpersoon gerapporteerde gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven en aan multipel myeloom gerelateerde symptomen, gemeten aan de hand van de gekozen domein van de 'Quality of Life C30' vragenlijst van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ C30), met name GH/QoL, lichamelijk functioneren, pijn, vermoeidheid en cognitief functioneren, pijn, vermoeidheid en cognitief functioneren en de ziektesymptomen en bijwerkingen van de behandeling, gemeten aan de hand van de 'European Quality of Life Multiple Myeloma Module* (EORTC-QLQ-MY20)

- Tijd tot volgende antimyeloombehandeling: Tijd vanaf randomisatie tot de eerste dag dat de proefpersoon een andere antimyeloombehandeling krijgt
- Progressievrije overleving na behandeling in de volgende lijn (PFS2): Tijd vanaf randomisatie tot tweede objectieve ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook, al naar gelang wat zich het eerst voordoet

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond van de ziekte Multipel myeloom (MM, in Nederland ook wel ziekte van Kahler genoemd) is een grotendeels ongeneeslijke bloedkanker die wordt gekenmerkt door de klonale woekering van kwaadaardige plasmacellen in beenmerg (BM) en gelokaliseerd op extramedullaire locaties, aangeduid als plasmacytomen (Rajkumar, 2016). De belangrijkste klinische kenmerken van MM omvatten zowel de abnormale woekering van plasmacellen in lokale organen/weefsels als de pathologische monoklonale eiwitten die door de MM-cellen worden geproduceerd. Deze klinische manifestaties bestaan uit onder andere infecties, bloedingen, anemie, hypercalcemie, botpijn/-breuken (die direct verband houden met de bot-/beenmergbetrokkenheid van MM-cellen) en nierschade en hyperviscositeit (in verband met pathologische monoklonale eiwitten). Multipel myeloom bevindt zich aan het agressieve uiteinde van een spectrum met aandoeningen die

plasmaceldyscrasieën (PCD) worden genoemd, en wordt vaak gedurende maanden/jaren voorafgegaan door een asymptomatische aandoening die bekend staat als monoklonale gammopathie van onbekende betekenis (MGUS) (Rajkumar, 2016). Multipel myeloom is de oorzaak van ongeveer 10% tot 15% van alle hematologische maligniteiten, kent een globale incidentie van ongeveer 120.000 gevallen per jaar (Ludwig, 2014), en treft hoofdzakelijk ouderen. De mediane leeftijd bij aanvang is 66 jaar. De ziekte is zeer zeldzaam bij patiënten jonger dan 30 jaar (Moreau, 2013; Rajkumar, 2016; Kumar, 2017). Er waren in Europa in 2012 naar schatting ongeveer 38.900 nieuwe gevallen en 24.300 sterfgevallen, wat gelijk staat aan een gestandaardiseerd incidentiecijfer van 2,6 per 100.000 inwoners (Ferlay, 2013). De puntprevalentie in de Europese Unie (EU) wordt geschat op ongeveer 3,6 per 10.000 (aanwijzing bb2121 als weesgeneesmiddel, EU/3/17/1863). Volgens het National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) programma uit 2015 (National Cancer Institute, 2019) leefden er dat jaar in de Verenigde Staten naar schatting 124.733 mensen met myeloom. In 2018 overleden er in de Verenigde Staten naar schatting 12.770 mensen aan MM (National Cancer Institute, 2019). Er is vooruitgang geboekt in het verbeteren van de algehele overleving (OS) bij nieuw gediagnosticeerde MM-patiënten. De toegenomen overleving is het gevolg van effectievere combinatie-inductietherapieën die primair bestaan uit proteasoomremmers (PI's), immunomodulerende (IMiD) middelen en dexamethason, in combinatie met consolidatie met behulp van autologe stamceltransplantatie (ASCT) (Moreau, 2013; Rajkumar, 2016; Kumar, 2017). Helaas krijgt de grote meerderheid van de MM-patiënten, zelfs met optimale up-front therapie, uiteindelijk toch te maken met progressie of recidief van de ziekte, waardoor verdere behandeling nodig is. Voor deze patiënten met recidiverende en refractaire MM (RRMM) zijn de behandelingsopties inmiddels ook verbeterd. Met de introductie van nieuwere soorten goedgekeurde antimyeloom-middelen, waaronder monoklonale antilichamen (daratumumab en elotuzumab), de volgende generatie proteasoomremmers (PI's; carfilzomib, ixazomib), IMiD-middelen (bijv. pomalidomide [POM]) en histondeacetylaseremmers (panobinostat), kunnen RRMM-patiënten een zekere mate van respons verwachten (San-Miguel, 2014; Lonial, 2015; Stewart, 2015; Dimopoulos, 2016; Dimopoulos, 2016; Moreau, 2016; Palumbo, 2016; Botta, 2017). Ondanks deze stappen vooruit in de behandeling van MM, en ongeacht de behandeling, zal de ziekte bij de overgrote meerderheid van de patiënten uiteindelijk terugkeren. Daarnaast is het zo dat tumoren bij elk recidief doorgaans agressiever terugkomen, wat resulteert in een kortere responsduur en uiteindelijk in refractair MM, dat in verband wordt gebracht met een kortere overlevingsduur. Er zijn veel factoren die de keuze van de therapie in de RRMM-setting beïnvloeden, waaronder leeftijd, performancestatus, comorbiditeiten, het type, de werkzaamheid en de tolerantie van eerdere behandelingen, het aantal eerdere behandelingslijnen, de beschikbare resterende behandelingsopties, de tijd die is verstreken sinds de laatste therapie en het soort recidief (klinisch versus biochemisch) (Moreau, 2017). Hoewel er verschillende behandelingen beschikbaar zijn voor patiënten met recidief, is hun werkzaamheid beperkt. Met name patiënten die opeenvolgende recidieven hebben of die refractair zijn voor behandeling, hebben een zwakke overleving

(Kumar, 2017). Uit een recente retrospectieve analyse van uit de praktijk afkomstige overlevingsresultaten bleek een mediane OS van slechts 7,9 maanden bij patiënten met > 3 eerdere behandelingslijnen, met inbegrip van een PI of een IMiD-middel, en bij patiënten die dubbel refractair waren voor een PI en een IMiD-middel (Usmani, 2016). Achtergrond van het middel bb2121 wordt gedefinieerd als een autologe, T-lymfocyt-verrijkte populatie met daarin cellen die getransduceerd zijn met een tegen het B-celrijpingsantigen (BCMA) gerichte chimere antigeenreceptor (CAR) (anti-BCMA02 CAR) lentivirale vector die codeert voor een chimere antigeenreceptor die zich richt op het humane B-celrijpingsantigen. Anti-BCMA02 CAR lentivirale vector wordt gebruikt om autologe T-cellen te transduceren. De vector gebruikt de van het muizenleukemievirus afgeleide met het myeloproliferatieve sarcoomvirus versterkte promotor ter bevordering van de expressie van de chimere receptor, een multidomeineiwit bestaande uit het extracellulaire antigeenherkenningsdomein (het variabele domein van de lichte keten [VL] en het variabele domein van de zware keten [VH]), het CD8α hinge domein, een transmembraan domein (CD8 TM), en de intracellulaire CD137 co-stimulerende (4-1BB) en CD3zeta-keten signalerende domeinen. De preklinische farmacologie van bb2121 toonde wenselijke specificiteit ten opzichte van BCMA en krachtige activiteit van de CAR T-cellen, resulterend in snelle en volledige eliminatie van tumoren die BCMA tot expressie brengen. In vitro was bb2121 cytotoxisch ten opzichte van verschillende MM-cellijnen met verschillende niveaus van BCMA-expressie en deze activiteit werd niet geremd door oplosbare BCMA in fysiologische concentraties in de kweken. Er was geen versterkende signaaltransductie van bb2121 in de afwezigheid van BCMA-doelbetrokkenheid en er werd geen in-vitrotoxiciteit geïnduceerd in cellijnen zonder BCMA, wat de specificiteit van bb2121 voor doelcellen die BCMA tot expressie brengen onderstreept. In-vivomodellen toonden een selectieve en hogere antitumoractiviteit van bb2121 in vergelijking met bortezomib bij de behandeling van immunodeficiënte muizen met grote vastgestelde BCMA tot expressie brengende tumoren, met volledige remissie en overlevingspercentages van wel 100% bij muizen na een enkelvoudige dosis bb2121. Raadpleeg de Onderzoekersbrochure bb2121 voor gedetailleerde informatie over de beschikbare farmacologie, toxicologie, het geneesmiddelmetabolisme, de klinische onderzoeken en het bijwerkingenprofiel van het onderzoeksproduct.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509848-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

- Vergelijken van de werkzaamheid van bb2121 met standaard behandelingschema's bij proefpersonen met RRMM, op grond van meting van de progressievrije overleving (PFS)

Secundaire doelstellingen:

- Beoordelen van de veiligheid van bb2121 in vergelijking met standaard behandelingschema's bij proefpersonen met RRMM
- Beoordelen van aanvullende werkzaamheidsparameters van bb2121 in vergelijking met standaard behandelingschema's bij proefpersonen met RRMM
- In kaart brengen van de expansie en persistentie van chimere antigeenreceptor (CAR) + T-cellen in perifere bloed (celkinetiek-farmacokinetiek [PK])
- Beoordelen van het percentage proefpersonen met een negatieve MRD-status (minimale residuele ziekte), op grond van next generation sequencing (NGS)
- Beoordelen van het effect van bb2121 in vergelijking met standaard behandelingschema's op de veranderingen in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)
- Beoordelen van het effect van bb2121 op de utiliteitswaarden van de gezondheid, in vergelijking met standaard behandelingschema's

Onderzoekopzet

Dit onderzoek is een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van bb2121 versus standaard behandelingschema's bij proefpersonen met RRMM. Nadat de proefpersonen de geïnformeerde toestemming hebben ondertekend, ondergaan zij screeningprocedures om te bepalen of zij geschikt zijn voor deelname. Geschikte proefpersonen zullen worden gerandomiseerd met behulp van een interactieve responstechnologie (IRT), gestratificeerd op grond van de volgende factoren: 1. leeftijd: < 65 jaar versus ≥ 65 jaar 2. aantal eerdere antimyeloombtherapieën: 2 eerdere antimyeloombtherapieën versus 3 of 4 eerdere antimyeloombtherapieën 3. cytogenetische afwijkingen met hoog risico; t(4;14) of t(14;16) of del 17p: aanwezigheid van deze bekende (vanaf baseline of op grond van uitslagen van cytogenetische onderzoeken uit het verleden) cytogenetische afwijkingen met hoog risico versus afwezigheid of onbekende aanwezigheid van deze cytogenetische afwijkingen met hoog risico. Naar behandelingsgroep A gerandomiseerde proefpersonen ondergaan leukaferese zodat het product bb2121 kan worden gemaakt. Proefpersonen kunnen na de leukaferese maximaal 1 cyclus DPd of DVd of IRd of Kd of EPd krijgen als overbruggingstherapie voor MM (zie rubriek 7.2.11.2 voor de doseringsschema's van DPd, DVd, IRd, Kd en EPd), mits de laatste dosis ≥ 14 dagen voor de start van de lymfodepleterende (LD) chemotherapie wordt toegediend. De keuze van de overbruggingstherapie zal afhangen van de meest recente antimyeloombtherapie van de proefpersoon op basis van de volgende criteria: • Proefpersonen die DARA in combinatie met POM met of zonder dexamethason (DP±d) hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyeloombtherapie, kunnen naar goeddunken van de onderzoeker maximaal 1 cyclus DVd, IRd, Kd of EPd krijgen als overbruggingstherapie. • Proefpersonen die DARA in combinatie met BTZ met of zonder dexamethason (DV±d) hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyeloombtherapie, kunnen naar goeddunken van de onderzoeker maximaal 1 cyclus DPd, IRd, Kd of EPd krijgen als overbruggingstherapie. • Proefpersonen die IXA in combinatie met LEN met of zonder dexamethason (IR±d) hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyeloombtherapie, kunnen naar goeddunken

van de onderzoeker maximaal 1 cyclus DPd, Kd, EPd, DVd krijgen als overbruggingstherapie. • Proefpersonen die CFZ met of zonder dexamethason ($K\pm d$) hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyloomtherapie, kunnen naar goeddunken van de onderzoeker maximaal 1 cyclus DPd, DVd, IRd of EPd krijgen als overbruggingstherapie. • Proefpersonen die ELO in combinatie met POM met of zonder dexamethason ($EP\pm d$) hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyloomtherapie, kunnen naar goeddunken van de onderzoeker maximaal 1 cyclus DPd, DVd, IRd of Kd krijgen als overbruggingstherapie. • Proefpersonen die geen $DP\pm d$ of $DV\pm d$ of $IR\pm d$ of $K\pm d$ of $EP\pm d$ hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyloomtherapie, kunnen naar goeddunken van de onderzoeker maximaal 1 cyclus DPd, DVd, IRd, Kd of EPd krijgen als overbruggingstherapie. Nadat het bb2121-product met succes is geproduceerd, zullen er ten minste 3 dagen voor de start van de LD-chemotherapie aanvullende baseline-beoordelingen worden uitgevoerd (waaronder bepaling van het ziektestadium bij proefpersonen die MM-overbruggingstherapie hebben gekregen) om te beoordelen of de proefpersoon nog steeds geschikt is voor deelname en de deelname nog steeds veilig is. Proefpersonen die geschikt worden bevonden, krijgen 3 achtereenvolgende dagen LD-chemotherapie met fludarabine en cyclofosfamide, gevolgd door 2 dagen rust, waarna het infuus met bb2121 wordt toegediend op Dag 1. De proefpersonen zullen worden gevolgd op veiligheid en werkzaamheid en kunnen doorgaan met de onderzoeksbehandeling tot de bepaling van ziekteprogressie (PD) door de IRC op basis van de criteria van de IMWG, of tot de intrekking van de toestemming. Van proefpersonen wordt verwacht dat zij tijdens de follow-upperiode voor PFS voorafgaand aan het optreden van PD niet beginnen met een andere antimyloomtherapie. Alle proefpersonen die bb2121 hebben gekregen, worden gedurende 15 jaar na bb2121-infusie gecontroleerd op veiligheid op lange termijn na blootstelling aan genetisch gemodificeerde T-cellen, volgens een afzonderlijk protocol voor follow-up voor de lange termijn en conform de richtlijnen van de bevoegde instantie. Naar behandelingsgroep B gerandomiseerde proefpersonen krijgen een onderzoeksbehandeling afhankelijk van de meest recente antimyloomtherapie van de proefpersoon: • Intraveneus (IV) DARA, oraal POM, oraal/IV dexamethason (DPd) OF • IV DARA, subcutaan (SC) BTZ, oraal/IV dexamethason (DVd) OF • Oraal IXA, oraal LEN, oraal dexamethason (IRd) OF • IV CFZ, oraal/IV dexamethason (Kd) OF • IV ELO, oraal POM, oraal/IV dexamethason (EPd) De keuze van de onderzoeksbehandeling hangt af van de meest recente antimyloomtherapie van de proefpersoon op basis van de volgende criteria: • Proefpersonen die $DP\pm d$ hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyloomtherapie, kunnen naar goeddunken van de onderzoeker DVd, Kd, EPd of IRd krijgen • Proefpersonen die $DV\pm d$ hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyloomtherapie, kunnen naar goeddunken van de onderzoeker DPd, Kd, EPd of IRd krijgen • Proefpersonen die $IR\pm d$ hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyloomtherapie, kunnen naar goeddunken van de onderzoeker DPd, Kd, EPd of DVd krijgen • Proefpersonen die $K\pm d$ hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyloomtherapie, kunnen naar goeddunken van de onderzoeker DPd, DVd, IRd of EPd krijgen • Proefpersonen die $EP\pm d$ hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyloomtherapie, kunnen naar goeddunken van de

onderzoeker DPd, DVd, IRd of Kd krijgen • Proefpersonen die geen DP±d of DV±d of IR±d of K±d of EP±d hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyeloombtherapie, kunnen naar goeddunken van de onderzoeker DPd, DVd, IRd, Kd of EPd krijgen Proefpersonen worden gevolgd op veiligheid en werkzaamheid en kunnen de onderzoeksbehandeling blijven krijgen tot de bepaling van ziekteprogressie (PD) door de IRC op basis van de criteria van de IMWG, of tot zij hun toestemming intrekken. Indien de onderzoeker hierom vraagt kunnen proefpersonen in behandelingsgroep B ervoor kiezen om bb2121 te krijgen na bepaling van ziekteprogressie door de IRC op basis van de criteria van de IMWG en een bevestiging van de geschiktheid (zie rubriek 6.3.3). Proefpersonen in behandelingsgroep B die bb2121 krijgen zullen in de follow-upperiode voor veiligheid na de behandeling gedurende 3 maanden na de infusie van bb2121 worden gevolgd. Werkzaamheidsgegevens, waaronder de datum van de eerste respons, de beste respons en de datum van progressie zullen vergelijkbaar met alle andere proefpersonen die in het onderzoek zijn opgenomen voor erop volgende therapie worden verzameld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ongeveer 381 proefpersonen zullen in een verhouding van 2:1 worden gerandomiseerd naar behandelingsgroep A of behandelingsgroep B: • ~ 254 proefpersonen zullen worden gerandomiseerd naar behandelingsgroep A: bb2121 • ~ 127 proefpersonen zullen worden gerandomiseerd naar behandelingsgroep B: standaard behandelingschema's afhankelijk van de meest recente antimyeloombtherapie van de proefpersoon: > Daratumumab (DARA) in combinatie met pomalidomide (POM) en laaggedoseerd dexamethason (DPd) OF > DARA in combinatie met bortezomib (BTZ) en laaggedoseerd dexamethason (DVd) OF > Ixazomib (IXA) in combinatie met lenalidomide (LEN) en laaggedoseerd dexamethason (IRd) OF > Carfilzomib (CFZ) in combinatie met laaggedoseerd dexamethason (Kd) OF > Elotuzumab (ELO) in combinatie met POM en laaggedoseerd dexamethason (EPd)

Inschatting van belasting en risico

Op basis van de huidige kennis van bb2121 en de veiligheidsbewaking, risicobeheersing, voorzorgsmaatregelen en begeleiding zoals beschreven in het protocol, inclusief toezicht door het onafhankelijke toezichtcomité voor gegevens, wordt overwogen dat de risico's met het voorgestelde onderzoek zoals gespecificeerd in het protocol evenredig zijn aan het potentiële voordeel dat deze studiestudiepopulatie met recidiverend en ongevoelig multipel myeloom kan hebben van de behandeling met bb2121.

Contactpersonen

Publiek

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit NJ 07901
US

Wetenschappelijk

Celgene Corporation

Morris Avenue 86
Summit NJ 07901
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)

1. Proefpersoon is ≥ 18 jaar op het moment dat hij of zij het toestemmingsformulier (ICF) ondertekent.
2. De proefpersoon moet een toestemmingsformulier begrijpen en vrijwillig ondertekenen voordat er onderzoeksgerelateerde bepalingen/procedures worden uitgevoerd.
3. De proefpersoon is bereid en in staat om zich te houden aan het bezoekschema van het onderzoek en andere vereisten van het protocol. Voor proefpersonen die zijn gerandomiseerd naar behandelingsgroep A geldt bovendien dat zij in moeten stemmen met follow-up gedurende maximaal 15 jaar, zoals bepaald in de richtlijnen van de regelgevende instanties voor onderzoeken met gentherapie.
4. De proefpersoon heeft een gedocumenteerde diagnose van MM en meetbare

ziekte, gedefinieerd als:

- M-proteïne (eiwitelektroforese in serum [sPEP] of urine [uPEP]): sPEP $\geq$ 0,5 g/dl of uPEP $\geq$ 200 mg/24 uur, en/of
 - Lichte keten MM zonder meetbare ziekte in serum of urine: Vrije lichte immunoglobulineketen in serum $\geq$ 10 mg/dl (100 mg/l) en afwijkende verhouding vrije lichte immunoglobulineketens van kappa- of lambda-type in serum
5. De proefpersoon moet ten minste 2 maar niet meer dan 4 eerdere therapieën voor MM hebben gevolgd. NB: inductie met of zonder hematopoëtische stamceltransplantatie en met of zonder onderhoudstherapie wordt beschouwd als één behandelingschema
 6. De proefpersoon is eerder gedurende ten minste 2 opeenvolgende cycli behandeld volgens een behandelingschema met DARA, een proteasoomremmer en een immunomodulerend middel.
 7. De proefpersoon moet refractair zijn voor de laatste therapie. Refractair wordt gedefinieerd als gedocumenteerde progressieve ziekte gedurende of binnen 60 dagen (gemeten vanaf de laatste dosis van een van de geneesmiddelen binnen een behandelingschema) na afronding van de behandeling volgens de laatste antimyeloombtherapie voor toelating tot het onderzoek.
 8. De proefpersoon had een respons (minimale respons [MR] of beter) op ten minste 1 eerdere therapie.
 9. De proefpersoon heeft een ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performancestatus van 0 of 1.
 10. Herstel tot graad 1 of baseline van eventuele niet-hematologische toxiciteiten als gevolg van eerdere behandelingen, met uitzondering van alopecia en graad 2 perifere neuropathie.
 11. Adequate vaattoegang voor leukaferese.
 - 12 en 13. Adequate anticonceptiemaatregelen zoals uiteengezet in het protocol. Raadpleeg het protocol voor aanvullende inclusiecriteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De proefpersoon heeft een ernstige medische aandoening, afwijkend laboratoriumresultaat of psychiatrische ziekte die hem of haar zou verhinderen om deel te nemen aan het onderzoek. 2. De proefpersoon heeft een aandoening, met inbegrip van de aanwezigheid van afwijkende laboratoriumresultaten, die een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou opleveren als hij/zij zou deelnemen aan het onderzoek. 3. De proefpersoon heeft een aandoening die de interpretatie van de onderzoeksgegevens kan verstoren. 4. De proefpersoon heeft niet-secreterend MM. 5. De proefpersoon heeft een van de volgende afwijkende laboratoriumresultaten: a. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $< 1.000/\mu\text{l}$ b. Trombocytentelling: $< 75.000/\mu\text{L}$ bij proefpersonen bij wie $< 50\%$ van de genucleeerde beenmergcellen plasmacellen zijn, en trombocytentelling van $< 50.000/\mu\text{L}$ bij proefpersonen bij wie $\geq 50\%$ van de genucleeerde beenmergcellen plasmacellen zijn. (Het is niet toegestaan om een proefpersoon een

bloedtransfusie te geven om dit niveau te bereiken.) c. Hemoglobine < 8 g/dl (< 4,9 mmol/l) (Het is niet toegestaan om een proefpersoon een bloedtransfusie te geven om dit niveau te bereiken.) d. Serumcreatinineklaring (CrCl) < 45 ml/min e. Gecorrigeerd serumcalcium > 13,5 mg/dl (> 3,4 mmol/l) f. Aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) in het serum > 2,5 × bovengrens van de normaalwaarde (ULN) g. Totaal serumbilirubinegehalte > 1,5 ULN of > 3,0 mg/dl voor proefpersonen met gedocumenteerd syndroom van Gilbert h. Internationaal genormaliseerde ratio (INR) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) > 1,5 × ULN, of voorgeschiedenis van graad ≥ 2 bloeding binnen 30 dagen, of proefpersoon heeft doorlopende behandeling nodig met een chronische, therapeutische dosering anticoagulantia (bijv. warfarine, laagmoleculaire heparinen, Factor Xa-remmers)

6. De proefpersoon heeft een ontoereikende longfunctie, gedefinieerd als zuurstofsaturatie (SaO₂) < 92% in kamerlucht. 7. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van andere maligne aandoeningen dan MM, tenzij de proefpersoon ≥ 5 jaar vrij is geweest van de aandoening, met uitzondering van de volgende niet-invasieve maligne aandoeningen: • Basaalcelcarcinoom van de huid • Plaveiselcelcarcinoom van de huid • Carcinoma in situ van de baarmoederhals • Carcinoma in situ van de borst • Incidentele histologische bevindingen van prostaatkanker (T1a of T1b op basis van de TNM-classificatie [tumor/lymfeklier/metastase] van maligne tumoren) of prostaatkanker die curatief is 8. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van of actieve plasmacel-leukemie, de ziekte van Waldenström (macroglobulinemie), POEMS-syndroom (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonaal proteïne en huidafwijkingen) of amyloïdose. 9. Proefpersoon met bekende betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel (SZS) bij het myeloom. 10. De proefpersoon heeft klinisch bewezen pulmonale leukostase en diffuse intravasale stolling. 11. De proefpersoon heeft bekende chronisch obstructieve longziekte (COPD) met een geforceerd expiratoir 1-secondevolume (FEV₁) van 50% van de voorspelde normaalwaarde. Let op: het testen van geforceerd expiratoir volume (FEV₁) is verplicht voor proefpersonen bij wie COPD wordt vermoed. Proefpersonen dienen van het onderzoek te worden uitgesloten als FEV₁ < 50% van de voorspelde normaalwaarde is. 12. De proefpersoon heeft een voorgeschiedenis van aanwezigheid van klinisch relevante pathologie van het CZS, zoals epilepsie, convulsie, parese, afasie, beroerte, subarachnoidale bloeding of andere bloedingen van het centraal zenuwstelsel, ernstig hersenletsel, dementie, ziekte van Parkinson, cerebellaire ziekte, organisch hersensyndroom, of psychose. 13. Proefpersonen die DARA in combinatie met POM met of zonder dexamethason (DP±d) hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyeloomtherapie, kunnen geen DPd krijgen als overbruggingstherapie, maar kunnen naar goeddunken van de onderzoeker wel DVd, IRd, Kd of EPd krijgen als ze gerandomiseerd zijn naar behandelingsgroep A. 14. Proefpersonen die zijn behandeld met DP±d als onderdeel van hun meest recente antimyeloomtherapie, kunnen geen DPd krijgen als ze zijn gerandomiseerd naar behandelingsgroep B, maar kunnen naar goeddunken van de onderzoeker wel DVd, IRd, Kd of EPd krijgen. 15. Proefpersonen die DARA in combinatie met BTZ met of zonder dexamethason (DV±d) hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyeloomtherapie,

kunnen geen DVd krijgen als overbruggingstherapie, maar kunnen naar goedgekeurd van de onderzoeker wel DPd, Ird, Kd of EPd krijgen als ze gerandomiseerd zijn naar behandelingsgroep A. 16. Proefpersonen die zijn behandeld met DV±d als onderdeel van hun meest recente antimyeloombiotherapie, kunnen geen DVd krijgen als ze zijn gerandomiseerd naar behandelingsgroep B, maar kunnen naar goedgekeurd van de onderzoeker wel DPd, Ird, Kd of EPd krijgen. 17. Proefpersonen die IXA in combinatie met LEN met of zonder dexamethason (IR±d) hebben gekregen als onderdeel van hun meest recente antimyeloombiotherapie, kunnen geen IRd krijgen als overbruggingstherapie, maar kunnen naar goedgekeurd van de onderzoeker wel DPd, DVd, Kd of EPd krijgen als ze gerandomiseerd zijn naar behandelingsgroep A., Raadpleeg het protocol voor aanvullende uitsluitingscriteria

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:	08-07-2020
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2020
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:	02-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-12-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-03-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-03-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-07-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-06-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-08-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-12-2023
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	CTIS2023-509848-10-00
EudraCT	EUCTR2018-001023-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03651128;U1111-1217-9988
CCMO	NL66959.000.19