

Fase 3-onderzoek naar teclistamab in combinatie met lenalidomide en alleen teclistamab versus alleen lenalidomide bij deelnemers met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom als onderhoudstherapie na autologe stamceltransplantatie

Gepubliceerd: 23-03-2022 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510384-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. **DOELEN EN EINDPUNTEN** Het primaire doel van dit onderzoek is de werkzaamheid te vergelijken van teclistamab in combinatie met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56310

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Het MajesTEC-4-onderzoek

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Ziekte van Kahler Plasmacelmyeloom

Aandoening

Multiple Myeloma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Health Data Specialists Ireland Limited

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag, Stichting European Myeloma Network - EMN

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Autologe stamceltransplantatie (ASCT), Multipel myeloom, Progressievrije overleving (PFS), Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vergelijking van de werkzaamheid van teclistamab in combinatie met lenalidomide

als onderhoudsdosis vergeleken met alleen lenalidomide

Eindpunt: PFS

Secundaire uitkomstmaten

- Verdere vergelijking van de werkzaamheid van teclistamab in combinatie met

lenalidomide als onderhoudsdosis vergeleken met alleen lenalidomide

o Eindpunten:

- * CR conversie

- * MRD negatieve conversie

- * CR of beter

- * MRD negatief CR

- * Blijvende MRD-negativiteit gedefinieerd als twee bevestigde negatieve

MRD-resultaten met een tussenpoos van minimaal 1 jaar.

* OS

* TTNT

* PFS na volgende behandellijn (PFS2) vanaf randomisatie

- Bepaling van het veiligheidsprofiel van teclistamab in combinatie met lenalidomide

o Eindpunten:

* Incidentie en ernst van bijwerkingen

- PK bepalen van teclistamab in combinatie met lenalidomide

o Eindpunten:

* PK-parameters met behulp van populatie-PK-benadering

- Bepaling van de immunogeniciteit van teclistamab in combinatie met lenalidomide

o Eindpunten:

* Aanwezigheid en activiteit van ADA*s tegen teclistamab

- Evaluatie van impact van behandeling met teclistamab in combinatie met lenalidomide op PRO*s vergeleken met lenalidomide

o Eindpunten:

* Periode tot verslechtering in algemene GKvL, symptomen en functioneren

* Verandering ten opzichte van baseline in algemene GKvL, symptomen en functioneren

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Samenvatting

Fase 3-onderzoek naar teclistamab in combinatie met lenalidomide en alleen teclistamab versus alleen lenalidomide bij deelnemers met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom als onderhoudstherapie na autologe stamceltransplantatie.

Teclistamab (ook bekend als JNJ-64007957) is een gehumaniseerd IgG4-PAA bispecifiek antilichaam dat bindt aan het CD3-receptorcomplex op T-cellen en aan BCMA op plasmacellen. Met zijn dubbele bindingsplaatsen is teclistamab in staat CD3+ T-cellen in de nabijheid van myeloomcellen te trekken, wat resulteert in T-celactivatie en daaropvolgende lyse van BCMA+ cellen, wat gemedieerd wordt door afgescheiden perforine en verschillende granzymen opgeslagen in de afscheidingsblaasjes van cytotoxische T-cellen.

Hypothese

De primaire hypothese van dit onderzoek is dat onderhoudstherapie met Tec-Len en Tec de PFS significant verbeterd in vergelijking met onderhoudstherapie met lenalidomide in patiënten met new gediagnosticeerd multipel myeloom na ASCT.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510384-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

DOELEN EN EINDPUNTEN

Het primaire doel van dit onderzoek is de werkzaamheid te vergelijken van teclistamab in combinatie met lenalidomide (Tec-Len) met die van lenalidomide monotherapie en the werkzaamheid van teclistamab monotherapie met die van lenalomide monotherapie in de onderhoudsfase, bepaald door PFS.

Secundaire doelstellingen zijn onder meer verdere vergelijking van werkzaamheid bepaald door CR of beter, MRD-negatief CR-percentages, aanhoudend MRD-negatief percentages en PFS na de volgende therapielijn (PFS2), tijd tot volgende behandeling(TTNT), OS, evenals veiligheid, FK en immunogeneciteit.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, open-label, fase 3-onderzoek bij deelnemers met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die inductietherapie hebben voltooid, gevolgd door een ASCT, met of zonder consolidatie. Het onderzoek zal worden uitgevoerd in 3 fasen: screening (tot 28 dagen), behandeling (gedurende 2 jaar of tot bevestigde ziekteprogressie, overlijden, onverdraagbare toxiciteit, intrekken van toestemming of einde van het onderzoek, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet), en follow-up (tot overlijden, intrekken van toestemming, lost to follow-up of einde van het onderzoek, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet).

Voorafgaand aan het begin van het gerandomiseerd deel van het onderzoek is een eerste safety run-in (SRI1) uitgevoerd waarvan de rekrutering voltooid is. Deelnemers in SRI1 krijgen Tec-Len gedurende twee jaar of totdat er vordering van de ziekte wordt vastgesteld, tot overlijden, niet te tolereren toxiciteit of terugname van de geïnformeerde toestemming, op basis van welke eerst plaatsvindt. Een evaluatie van de veiligheid is uitgevoerd door de IDMC en de Joint Steering Committee nadat ten minste 20 deelnemers ten minste twee behandelingscycli hebben voltooid. Na de review van de veiligheidsdata heeft de IDMC aanbevolen om de studie zonder modificaties voort te zetten. Echter, op basis van opkomende data uit de MajesTEC-1 studie waarbij wordt gesuggereerd dat er een reductie in de nieuwe onset van heftige infecties en duurzame responses plaatsvinden bij een gereduceerd dosis interval, is beslist om het teclistamab doseringsschema te optimaliseren. Met dien verstande is besloten een safety run-in 2 (SRI2) uit te voeren met Q4W teclistamab dosering vanaf cyclus 2. SRI2 zal 2 cohorten bevatten, namelijk een met TEC-LEN (SRI2 Tec-Len) en een met enkel Tec (SRI2 Tec). Een veiligheidsevaluatie zal worden uitgevoerd door de IDMC en JSC nadat ten minste 20 deelnemers ten minste 2 behandelingscycli voltooid hebben.

Als er geen veiligheidssignaal wordt waargenomen, zal het gerandomiseerd deel van het onderzoek beginnen, waarbij deelnemers 1:1:1 worden gerandomiseerd voor Tec-Len (arm A), Len (arm B) of Tec (arm C). Deelnemers zullen onafgebroken de onderzoeksbehandeling krijgen gedurende 2 jaar of totdat ziekteprogressie is bevestigd, tot overlijden, onverdraaglijke toxiciteit, of intrekking van toestemming, afhankelijk van welke het eerst optreedt. Deelnemers die baat hebben bij de behandeling hebben de mogelijkheid de behandeling met lenalidomide voort te zetten tot ziekteprogressie naar goeddunken van de onderzoeker en na beoordeling van de risico-batenverhouding en na beoordeling door de opdrachtgever.

Na voltooiing of stopzetting van de behandeling zal een afsluitend bezoek plaatsvinden. Daarna gaan de deelnemers verder in de follow-upfase tot aan intrekking van toestemming, lost to follow-up, overlijden of einde van het onderzoek, afhankelijk van wat zich het eerste voordoet. De studie zal worden voortgezet totdat ongeveer 380 sterfgevallen zijn waargenomen of, indien dit eerder is, maximaal 8 jaar nadat de laatste deelnemer is gerandomiseerd.

Voor dit onderzoek zal een IDMC worden aangesteld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelschema verschillende armen: Teclistamab Subcutaan (SRI1) Cyclus 1: Step-up dosis 1: 0.06mg/kg (dag 1) Step-up dosis 2: 0.3mg/kg (dag 3) Behandel dosis: 1.5mg/kg (dag 8, 15 en 22) Cyclus 2: Behandel dosis 1.5mg/kg (dag 1, 8, 15 en 22) Cycli 3-6: Behandel dosis 3mg/kg Q2W (dag 1 en 15) Cycli 7-26: Behandel dosis 3mg/kg Q4W (dag 1 van elke cyclus) Teclistamab Subcutaan (SRI2, Arm A en Arm C) Cyclus 1: Step-up dosis 1: 0.06mg/kg (dag 1) Step-up dosis 2: 0.3mg/kg (dag 3) Behandel dosis: 1.5mg/kg (dag 8 en 15) Cyclus 2-26:

Behandeldosis 3mg/kg Q4W op dat 1 van elke cyclus Lenalidomide Oraal (SRI1, SRI2 Tec-Len en Arm A) Cycli 2-4: 10mg per dag gedurende 28 dagen Cycli 5-26: 15mg per dag gedurende 28 dagen Lenalidomide Oraal (Arm B) Cycli 1-3: 10mg per dag gedurende 28 dagen Cycli 4-26: 15mg per dag gedurende 28 dagen Stap 3: Nacontrole • Behandeling groep A: Tec-Len (standaardbehandeling + teclistamab), groep B: Len (standaardbehandeling) en groep C: Tec (monotherapie) Na afronding van de onderhoudsbehandeling zullen er elke 8 weken bezoeken plaatsvinden voor laboratoriumonderzoek om informatie te krijgen over hoe patients myeloom reageert. Na verergering van patients ziekte zullen we elke 4 maanden extra informatie verzamelen over patients toestand, patients nieuwe behandelingen voor multipel myeloom, hoe patients reageert op die behandelingen, vragenlijsten, eventuele nieuwe kankerontwikkelingen en overleving. Deze informatie wordt verkregen tijdens gewone bezoeken aan patients arts of via telefonisch contact elke 4 maanden. Er zijn geen extra bezoeken nodig voor dit deel van het onderzoek. Nadat patients deelname aan het onderzoek is beëindigd, kan de onderzoeker, indien nodig, ook openbare registers raadplegen en inzien om overlevingsinformatie te verzamelen, zoals toegestaan door de plaatselijke regelgeving.

Inschatting van belasting en risico

Lenalidomide

De onderstaande bijwerkingen zijn veelvoorkomende (betreffen meer dan 1 op de 10 mensen) bijwerkingen van lenalidomide:

- Lage wittebloedcelwaarden (neutropenie; toegenomen risico op infectie), lage bloedplaatjeswaarden (trombocytopenie; toegenomen risico op blauwe plekken of bloedingen) zijn waargenomen die mogelijk een verlaging of onderbreking vereisen van de dosis lenalidomide die u ontvangt.

- Diarree
- Vermoeidheid, gebrek aan energie
- Laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- Verstopping
- Gezwollen handen, voeten of ledematen
- Spierkrampen/spasmen
- Pijn: rug, botten, buik of gewrichten
- Misselijkheid
- Koorts
- Infectie van de bovenste luchtwegen, waaronder neus, sinussen en/of keel
- Hoesten
- Huiduitslag
- Slaapproblemen
- Kortademigheid
- Duizeligheid
- Verminderde eetlust/afgenomen gewicht
- Trillen, schudden of beven
- Longinfectie
- Bronchitis - infectie van de onderste luchtwegen
- Bloedstolsels: u moet een arts raadplegen als u last krijgt van kortademigheid, pijn op de borst of zwelling van uw arm of been
- Pijn of zwelling in de benen, vooral in uw onderbeen of kuit door

bloedstolsels in de aderen van uw benen (diep-veneuze trombose)

- Plotselinge pijn op de borst of problemen met ademhaling door bloedstolsels in de slagaderen naar uw longen (longembolie)
- Bloedingsstoornis
- Hoge bloedsuikerspiegel
- Verlaagd calciumgehalte in het bloed
- Depressie
- Hoofdpijn
- Verdoofd/tintelend gevoel in handen, voeten of ledematen (neuropathie)
- Bloedneus
- Ontsteking van maag en/of darmen
- Overgeven
- Jeuk
- Nierinsufficiëntie (inclusief acuut) - nierfalen wat leidt tot stapeling van afvalproducten in het lichaam
- Griepachtige ziekte
- Droge huid
- Verlaagd kaliumgehalte in het bloed
- Leveraandoeningen
- Verandering van smaak

Teclistamab

Elk geneesmiddel heeft risico's en bijwerkingen die per persoon kunnen verschillen. De bijwerkingen kunnen heel mild zijn of heel ernstig. De meeste bijwerkingen zullen verdwijnen zodra de behandeling wordt stopgezet, maar sommige kunnen lang aanhouden. De bijwerkingen die worden gezien bij een onderzoek kunnen het gevolg zijn van de ziekte van de patiënt, het onderzoeksgeneesmiddel, andere geneesmiddelen, andere ziekten, of een combinatie hiervan. Deze alinea geeft u de tot nu toe bekende informatie over de bijwerkingen die worden gezien bij het onderzoeksgeneesmiddel teclistamab gebaseerd op klinische ervaringen met teclistamab tot nu toe.

Vanaf 16 maart 2022 zijn ongeveer 668 klinische onderzookspatiënten met multipel myeloom behandeld met teclistamab. Ongeveer 90 patiënten werden behandeld met teclistamab IV (via infuus: infusie rechtstreeks in de ader) en ongeveer 578 patiënten werden behandeld met teclistamab SC (subcutaan, onder de huid). Van de 668 patiënten, kregen 383 alleen teclistamab, en 285 patiënten kregen teclistamab in combinatie met andere behandelingen.

Niet alle mogelijke ongemakken, bijwerkingen en risico's die betrekking hebben op het onderzoeksgeneesmiddel zijn bekend. Ook kunnen nieuwe bijwerkingen optreden. Uw onderzoeksarts houdt u onder controle, en u krijgt gepaste zorg als er bijwerkingen optreden. Bel onmiddellijk uw onderzoeksarts en als u een van de onderstaande bijwerkingen heeft of een niet vermelde bijwerking: U wordt geïnformeerd over nieuwe resultaten die van invloed kunnen zijn op uw besluit om door te gaan met dit onderzoek.

Teclistamab

De onderstaande bijwerkingen worden waargenomen bij teclistamab:

Body System Very Common

(may affect more than 1 in 10 people) Common

(may affect up to 1 in 10 people)

Immune system • Cytokine Release Syndrome (see separate section below for details)

• Hypogammaglobulinemia (see separate section below for details)

Infections

(see separate section below for details) • Upper respiratory tract infection • Covid-19

• Infection of the lung (Pneumonia) • Sepsis (a life-threatening condition that arises when the body's response to an infection injures its own tissues and organs) • cellulitis

Blood Cell Effects

• Low white blood cells (including neutropenia, lymphopenia, leukopenia)

• Low platelets (Thrombocytopenia)

• Low red blood cells (Anemia)

Metabolism and Nutrition • Low blood phosphate levels (Hypophosphataemia)

• Low blood magnesium levels (Hypomagnesaemia)

• Low blood potassium levels (Hypokalaemia)

• High blood calcium levels (Hypercalcaemia)

• Decreased appetite • Low blood calcium levels (Hypocalcaemia)

• Low blood sodium levels

• (Hyponatraemia)

• Low blood albumin (Hypoalbuminaemia)

Nervous system • Headache

• Abnormal sensation including numbness/tingling of hands, feet, or limbs

(Neuropathy peripheral) • Disorder of the brain (Encephalopathy)

• Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) (see

Neurologic Side Effects below for details)

Vascular

• High blood pressure

• Bleeding

Lung • Cough • dyspnea • hypoxia

Gastrointestinal • Nausea

• Diarrhea

• Constipation

• Vomiting • Pancreas blood test high

Muscles, bone, and connective tissue • Pain in muscles or bones

(Musculoskeletal pain)

General disorders and administration site conditions • Injection site reaction

(see separate section below for details)

• Tiredness (Fatigue)

• Pain (see separate section below for details)

• Fever

• Swelling of hands, feet, or limbs (Edema)

Liver • Liver blood tests high

Kidney • Kidney blood test abnormal

Cytokine Release Syndroom (CRS)

CRS is een complicatie die kan optreden door de activering van afweercellen en die in enkele gevallen ernstig of levensbedreigend kan zijn, of zelfs tot de dood kan leiden. CRS door teclistamab kan de volgende tekenen en symptomen geven: koorts, rillingen, abnormale bloeddruk, moeite met ademen, verhoogde hartslag, hoofdpijn, vermoeidheid of zwakte, duizeligheid, misselijkheid, overgeven en afwijkende leverfunctietests. CRS trad op bij ongeveer 72% van de patiënten die werden behandeld met teclistamab. De meeste gevallen vonden plaats bij de eerste paar doses en zijn tot nu toe mild of matig geweest.

U krijgt een lagere, zogenaamde opbouw dosering teclistamab voordat u de volledige behandelingsdosis krijgt; Voorafgaand aan de eerste doses teclistamab krijgt u geneesmiddelen zoals steroïden, paracetamol en een antihistamine, om te helpen bij het beheersen van CRS.

Uw onderzoeker zal u controleren op symptomen van CRS. Voor de behandeling van CRS kunt u een geneesmiddel krijgen dat tocilizumab heet. Tocilizumab wordt ook gebruikt bij de behandeling van patiënten met COVID-19 en door de pandemie kan tocilizumab moeilijk verkrijgbaar zijn. Als uw onderzoeker geen tocilizumab kan verkrijgen, of als tocilizumab alleen niet genoeg is om uw symptomen te beheersen, kan hij/zij andere geneesmiddelen gebruiken voor de behandeling van CRS zoals siltuximab, anakinra en/of steroïden. Hoewel deze alternatieve behandelingen zijn gebruikt om CRS onder controle te houden na toediening van soortgelijke onderzoeksmiddelen als het middel dat in deze klinische proef wordt onderzocht, is geen van deze behandelingen goedgekeurd en is er beperkte informatie beschikbaar ter ondersteuning van het gebruik van siltuximab en anakinra in vergelijking met tocilizumab voor de behandeling van CRS. Het kan ook zijn dat u weer steroïden krijgt. Uw arts zal u de bijwerkingen uitleggen van tocilizumab, steroïden en eventuele andere behandelingen die u nodig heeft. Bij ernstige

Contactpersonen

Publiek

Health Data Specialists Ireland Limited

South Docklands, Sir John Rogerson's Quay, Block C, Grand Canal Docklands 77
Dublin D02 NP08
IE

Wetenschappelijk

Health Data Specialists Ireland Limited

South Docklands, Sir John Rogerson's Quay, Block C, Grand Canal Docklands 77

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. ≥ 18 jaar (en de wettelijke meerderjarigheid in het rechtsgebied waarin het onderzoek plaatsvindt) op het moment van geïnformeerde toestemming. 2. Moet nieuw gediagnosticeerd zijn voor symptomatisch multipel myeloom volgens de criteria van de International Myeloma Working Group (IMWG) en 4 tot 6 cyclussen hebben ondergaan van 3 of 4 medicijninductie-therapie bestaande uit een proteasoomremmer of een immunotherapie met of zonder anti-CD38 monoklonaal antilichaam en een enkele of dubbele ASCT. Post-ASCT-consolidatie is toegestaan gedurende maximaal 2 cycli zolang het totale aantal inductie- plus consolidatiecyclussen niet meer dan 6 bedraagt. Deelnemers moeten de vorige behandeling voltooid hebben voor de screening en ten minste 7 dagen voor randomisatie, behalve cytotoxische therapie welke ten minste 21 dagen voor randomisatie moet zijn voltooid. 3. Mag slechts één therapielijn hebben ontvangen en moet ten minste een gedeeltelijke respons hebben bereikt ($\geq$ PR) volgens responscriteria van de IMWG 2016, op basis van bepaling door de onderzoeker. (deelnemers met plasmacytomas tijdens het begin van de diagnose moeten voldoen aan de responscriteria (IMWG 2016) voor $>$ PR gebaseerd op herhaalde beeldvorming gedurende de screeningsfase volgende de zelfde modulariteit. 4. Mag niet intolerant zijn voor de begin dosis lenalidomide (10 mg). 5. Moet chemotherapie in hoge dosis en ASCT hebben ondergaan binnen 12 maanden na begin inductietherapie; de laatste ASCT mag op moment van randomisatie of op het moment van goedkeuring door de sponsor voor deelnemers aan veiligheidsinloop niet langer dan 6 maanden geleden zijn. 6. Mag niet intolerant zijn voor de begin dosis lenalidomide (10 mg), volgens het oordeel van de onderzoeker. 7. Moet een Eastern Cooperative Oncology Group

(ECOG)-prestatiestatusscore van 0-2 hebben bij de screening en onmiddellijk voor de start van de toediening van de onderzoeksbehandeling. 8. Moet voor de behandeling de volgende klinische laboratoriumwaarden hebben: Hematologie Hemoglobine $\geq 8,0$ g/dl (≥ 5 mmol/l; zonder voorafgaande RBC transfusie binnen 7 dagen voor laboratoriumtest; gebruik van recombinant menselijk erythropoëetine is toegestaan) Bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$ (zonder transfusie of groeifactorondersteuning in voorafgaande 7 dagen) Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,0 \times 10^9/l$ (eerdere groeifactorondersteuning is toegestaan maar moet 7 dagen zonder ondersteuning zijn bij G-CSF of GM-CSF of 14 dagen bij gepegyleerd-G-CSF) Chemie ASAT en ALAT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal, Boven limit van normaal) Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$; behalve bij deelnemers met aangeboren bilirubinemie, zoals het syndroom van Gilbert (in dat geval moet het gehalte direct bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ zijn) Serumcalcium gecorrigeerd voor albumine ≤ 14 mg/dl ($\leq 3,5$ mmol/l) of vrij geïoniseerd calcium $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l) Afkortingen: ALAT=alanine-aminotransferase; ASAT=aspartaataminotransferase; CrCl=creatinineklaring; G-CSF=granulocyt-koloniestimulerende factor; GM-CSF=granulocyt-macrofagaag koloniestimulerende factor; RBC=rode bloedcel; ULN=bovengrens normaalwaarde 9. Een vrouw die kinderen kan krijgen moet 10-14 dagen voorafgaande aan en nog een keer binnen 24 uur voor het begin van de onderzoeksbehandeling een negatieve uitslag hebben van een serumzwangerschapstest en moet instemmen met meer serum- of urinezwangerschapstests tijdens het onderzoek. 10. Een vrouw mag: a) niet in staat zijn om kinderen te krijgen, of b) wel in staat zijn om kinderen te krijgen c) 2 betrouwbare vormen van anticonceptie tegelijk gebruiken (een hoog effectieve methode van anticonceptie en een andere effectieve methode van anticonceptie) 4 weken voorafgaand aan begin van onderzoeksbehandeling, tijdens het onderzoek inclusief dosisonderbrekingen, en voor een minimum van 4 weken na de laatste dosis van Lenalidomide en voor een minimum van 6 maanden na ontvangst van de laatste dosis van de Teclistamab, welke van de twee behandelingen plaats heeft gevonden als laatste. LET OP: Als een vrouwelijke deelnemer na het begin van het onderzoek in staat wordt om kinderen te krijgen moet ze voldoen aan punt (b) zoals hierboven beschreven. LET OP: Seksuele onthouding wordt alleen als een zeer effectieve methode beschouwd als deze wordt gedefinieerd als het afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap gedurende de gehele risicoperiode die verband houdt met de onderzoeksbehandeling. De betrouwbaarheid van seksuele onthouding moet worden beoordeeld in relatie tot de duur van het onderzoek en de voorkeurs- en gebruikelijke levensstijl van de deelnemer. 11. Een vrouw moet ermee instemmen gedurende het onderzoek, voor een minimum van 4 weken na de laatste dosis van Lenalidomide en gedurende 6 maanden na ontvangst van de laatste dosis van de Teclistamab geen eicellen (ova, oöcyten) te doneren of in te laten vriezen voor later gebruik ten behoeve van geassisteerde voortplanting welke van de twee behandelingen plaats heeft gevonden als laatste. 12. Een mannelijke deelnemer moet een condoom (met of zonder zaaddodend schuim/gel/laag/creme/pil) dragen bij elke activiteit waarbij ejaculaat aan een andere persoon kan worden doorgegeven tijdens het onderzoek, voor een minimum van 4 weken na de laatste dosis van Lenalidomide en gedurende 3 maanden na ontvangst van de

laatste dosis van de Teclistamab, welke van de twee behandelingen plaats heeft gevonden als laatste. Als zijn vrouwelijke partner kinderen kan krijgen, moet de mannelijke deelnemer moet condoom gebruiken (met of zonder zaaddodend middel) en de vrouwelijke partner van de mannelijke deelnemer ook een uiterst effectieve vorm van anticonceptie gebruiken. LET OP: Als de mannelijke deelnemer een vasectomie heeft ondergaan, moet hij nog steeds een condoom (met of zonder zaaddodend schuim/gel/laag/creme/pil) dragen, maar zijn vrouwelijke partner hoeft geen anticonceptie te gebruiken. 13. Een mannelijke deelnemer moet ermee instemmen gedurende voor een minimum van 4 weken na de laatste dosis van Lenalidomide en gedurende 90 dagen na ontvangst van de laatste dosis van de Teclistamab, welke van de twee behandelingen plaats heeft gevonden als laatste, geen sperma te doneren voor voortplantingsdoelen. 14. Moet bereid en in staat zijn zich te houden aan de beperkingen in leefstijl die zijn gespecificeerd in dit protocol, inclusief opvolging van het wereldwijde PPP of plaatselijke PPP/REMS-programma voor lenalidomide. 15. Moet een Informed consent form ICF ondertekenen (of de wettelijk aansprakelijke vertegenwoordiger moet dit ondertekenen) dat aangeeft dat hij of zij het doel van, en de procedures die zijn vereist, voor het onderzoek begrijpt en bereid is deel te nemen aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere BCMA-gerichte behandeling hebben ondergaan. 2. Eerdere behandeling met een middel dat immuuncellen doorschakelt of genmodificerende adoptieve celtherapie (bv. chimere antigeenreceptor gemodificeerde T-cellen, NK-cellen). 3. Stopgezette behandeling vanwege een ongewenste bijwerking die verband houdt met lenalidomide zoals bepaald door de onderzoeker. 4. Voorgeschiedenis van allogene stamceltransplantatie of eerdere orgaantransplantatie die immunosuppressieve behandeling vereiste. 5. Progressieve ziekte gebaseerd op IMWG 2016 criteria op enig moment voorafgaand aan de randomisatie of C1D1 voor deelnemers aan de safety run in. 6. Bestraling gedurende 14 dagen of focale bestraling binnen 7 dagen na C1D1. 7. Een cumulatieve dosis corticosteroiden equivalent aan ≥ 140 mg dexamethason hebben gekregen in de 14 dagen voorafgaand C1D1. 8. Een levend, geattenuëerd vaccin hebben gekregen binnen 4 weken voor de C1D1. Niet-levende of niet-repliceerbare vaccins die zijn goedgekeurd voor noodgebruik (bv. COVID-19) zijn toegestaan. 9. Myelodysplastisch syndroom of elke maligniteit die is gevorderd of behandeling die in de afgelopen 24 maanden moest worden gewijzigd). De enige toegestane uitzonderingen zijn maligniteiten die in de afgelopen 24 maanden zijn behandeld en die als volledig genezen worden beschouwd: a) Niet-spierinvasieve blaaskanker (solitair Ta-PUN-LMP of laaggradig, <3 cm, geen CIS) b) Huidkanker (niet-melanoom huidkanker behandeld met curatieve therapie melanoom of gelokaliseerd of melanoom alleen met curatieve chirurgische resectie). c) Niet-invasieve baarmoederhalskanker d) Borstkanker: adequaat behandeld lobulair carcinoom in situ of ductaal carcinoom

in situ, of gelokaliseerde borstkanker waarvoor antihormonale middelen worden gegeven. e) Gelokaliseerde prostaatkanker (N0M0) met een Gleason-score <7a, alleen lokaal behandeld (RP/RT/focale behandeling) f) Andere maligniteit die als genezen wordt beschouwd en waarvan wordt aangenomen dat het risico op terugkeer zeer klein is. OPMERKING: Raadpleeg bij vragen de medische monitor van de sponsor voordat u een deelnemer inschrijft. 10. Plasmacelleukemie, smoldering multipel myeloom, Waldenstro*ms macroglobulinemie, POEMS-syndroom (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonale protei*ne en huidveranderingen) of primaire AL-amyloi*dose. 11. Betrokkenheid van centraal zenuwstelsel of vertoont klinische tekenen van menigeale betrokkenheid van multipel myeloom. Als een van beide wordt vermoed, zijn Magnetic resonance imaging (MRI) van de hersenen en lumbale cytologie vereist. 12. Beroerte, tijdelijke ischemische aanval of toeval binnen 6 maanden na C1D1. 13. Contra-indicaties of levensbedreigende allergiee*n, hypersensitiviteit of onverdraagzaamheid van enig onderzoeksmiddel of de hulpstoffen (zie IB en meest recente RSI). 14. Deelnemer is zwanger of geeft borstvoeding of is van plan zwanger te worden tijdens deelname aan dit onderzoek of binnen 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. 15. Deelnemer is van plan een kind te verwekken tijdens deelname aan dit onderzoek of binnen 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. 16. Aanwezigheid van de onderstaande hartaandoeningen: a) Hartfalen klasse III of IV volgens de definitie in het functionele classificatiesysteem van de New York Heart Association b) Myocardinfarct of coronaire bypassoperatie <=6 maanden voorafgaande aan C1D1. c) Voorgeschiedenis van klinisch significante ventriculaire aritmie of onverklaarbare syncope, waarvan niet wordt aangenomen dat deze vasovagaal van aard is of te wijten is aan dehydratie d) Ongecontroleerde niet-ischemische cardiomyopathie of klinisch significante electrocardiogram (ECG) abnormaliteiten. 17. Een van de volgende: a) Humaan-immunodeficie*ntievirus (HIV)-positieve deelnemers met 1 of meer van de volgende: * Voorgeschiedenis van het verworven immuundeficie*ntiesyndroom (AIDS)-bepalende aandoeningen * CD4 <350 cellen/mm3 bij screening * Aantoonbare virale belasting tijdens screening of binnen zes maanden voorafgaande aan screening * Ondergaat geen zeer actieve antiretrovirale therapie (ART) * Heeft verandering ondergaan in antiretrovirale therapie binnen 6 maanden na begin van screening * Ondergaat antiretrovirale therapie die mogelijk de onderzoeksbehandeling als beoordeeld na discussie met de Medical Monitor 18: Hepatitis B-infectie (bv. HbsAg of HBV-DNA-positief): Bij een onduidelijke infectiestatus zijn kwantitatieve virusniveaus vereist om de infectiestatus te bepalen, zie alinea 8.3.5 voor nadere vereiste bepalingen. 19. Actieve HCV-infectie zoals gemeten bij positieve Hepatitis C Virus (HCV)-Ribonucleotide acid (RNA)-test. Deelnemers met een positieve uitslag voor HCV-antilichamen in hun voorgeschiedenis moeten een HCV-RNA-test ondergaan. Als een deelnemer met een voorgeschiedenis van chronische HCV-infectie (gedefinieerd als zowel HCV-antilichaam als HCV-RNA-positief) een antivirale behandeling heeft afgerond en niet waarneembare HCV-RNA heeft 12 weken na voltooiing van de behandeling, komt de deelnemer in aanmerking voor het onderzoek. 20. Een of meerdere ernstige medische of psychische aandoening of ziekte die mogelijk de

onderzoeksprocedures of resultaten kan verstoren of die naar de mening van de onderzoeker een gevaar kunnen opleveren voor deelname aan het onderzoek, zoals:

a) Perifere neuropathie graad 3 of hoger b) Acuut diffuus c) Aanwijzingen voor ernstige actieve virale of bacteriële infectie, die systemische antimicrobiële behandeling vereist, of ongecontroleerde systemische schimmelinfectie d) Voorgeschiedenis van auto-immuunaandoeningen met uitzondering van de volgende punten komen wel in aanmerking: i. Vitiligo zonder systemische behandeling, ii. type I diabetes iii. eerdere auto-immuun aandoening van de schildklier die momenteel euthyreoot is op basis van klinische symptomen en laboratoriumtests. e) Invalidiserende psychiatrische aandoeningen (bv. alcohol- of drugsmisbruik), ernstige dementie, of veranderde geestelijke toestand f) Elk ander probleem dat het vermogen van de deelnemer om de geplande behandeling op de onderzoekslocatie te ondergaan of te verdragen en om geïnformeerde toestemming te begrijpen in gevaar zou kunnen brengen of elke aandoening waarvoor deelname naar de mening van de onderzoeker niet in het belang van de deelnemer zou zijn (bv. het welzijn in gevaar brengen) of die de volgens het protocol gespecificeerde beoordelingen zou kunnen verhinderen, beperken of verstoren. g) Voorgeschiedenis van niet naleven van aanbevolen medische behandelingen

21. Deelnemer heeft een grote operatie ondergaan of had een aanzienlijk traumatisch letsel binnen 2 weken voor de eerste behandeling met onderzoeks medicatie, of niet volledig hersteld van een eerdere operatie, of geplande grote operatie in de periode dat de deelnemer geacht wordt deel te nemen aan het onderzoek of binnen 2 weken na de toediening van de laatste dosis van het onderzoeksmedicatie. LET OP: Deelnemers met geplande operatieve ingrepen die zullen worden uitgevoerd onder lokale verdoving mogen wel deelnemen. Kyphoplastie of vertebroplastie worden niet gezien als grote operatieve ingrepen. Als er twijfel bestaat over de vraag of een procedure wordt gezien als een grote operatie, moet de onderzoeker overleggen met de opdrachtgever en eventuele problemen oplossen voordat een deelnemer wordt toegelaten tot het onderzoek.

22. Binnen 4 weken of 5 farmacokinetische (PK) halfwaardetijden (de langste periode is van toepassing) voor C1D1 een onderzoeksgeneesmiddel (met inbegrip van onderzoeksvaccins) hebben ontvangen of een invasief experimenteel medisch hulpmiddel hebben gebruikt, of momenteel zijn ingeschreven voor een interventieonderzoek behalve als alleen langetermijnoverlevingsgegevens worden verzameld en nadat de goedkeuring van de sponsor is verkregen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	08-11-2022
Aantal proefpersonen:	70
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lenalidomide Accord
Generieke naam:	Lenalidomide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Teclistamab
Generieke naam:	niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2024

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
CTIS	CTIS2023-510384-36-00
EudraCT	EUCTR2021-002531-27-NL
CCMO	NL79676.056.22