

Een gerandomiseerd fase 3-onderzoek ter vergelijking van daratumumab, bortezomib, lenalidomide en dexamethason (DVRd), gevolgd door ciltacabtagene autoleucel versus daratumumab, bortezomib, lenalidomide en dexamethason (DVRd), gevolgd door autologe stamceltransplantatie (ASCT) bij deelnemers met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom die in aanmerking komen voor een transplantatie

Gepubliceerd: 21-07-2022 Laatste bijgewerkt: 02-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507632-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstelling is het vergelijken van de werkzaamheid van DVRd gevolgd door behandeling met cilta-cel en lenalidomide...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Plasmacelneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56455

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

Multipel myeloom, ziekte van Kahler

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Myeloma Network

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie, Janssen-Cilag

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CAR-T, Ciltacabtagene Autoleucel, Multipel myeloom, Stamceltransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De dubbele primaire eindpunten zijn PFS en aanhoudende MRD-negatieve CR.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire doelstellingen zijn het verder vergelijken van de werkzaamheid en veiligheid van de behandelingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

JNJ-68284528 (ciltacabtagene autoleucel [cilta-cel]) is een autologe chimerische antigeenreceptor T-celtherapie (CAR-T), gericht op B-cel rijpingsantigeen (BCMA), een molecuul met expressie op het oppervlak van rijpe B-lymfocyten en maligne plasmacellen. Resultaten van de fase 1b- en fase 2-delen van het onderzoek 68284528MMY2001 (CARTITUDE-1) geven aan dat cilta-cel een belangrijke anti-myeloomactiviteit heeft en een veiligheidsprofiel heeft

dat consistent is met het bekende werkingsmechanisme van CAR-T-therapieën.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507632-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstelling is het vergelijken van de werkzaamheid van DVRd gevolgd door behandeling met cilta-cel en lenalidomide versus DVRd gevolgd door ASCT, DVRd-consolidatie en behandeling met lenalidomide, in termen van progressievrije overleving (PFS) en aanhoudende minimale residuele ziekte (MRD)-negatieve complete respons (CR).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label, wereldwijd fase 3-onderzoek in meerdere centra bij volwassen deelnemers met NDMM volgens de diagnostische criteria van de International Myeloma Working Group (IMWG), voor wie behandeling met hoge doses en ASCT deel uitmaken van het beoogde behandelingsplan.

Bij de randomisatie worden deelnemers die in aanmerking komen voor deelname gestratificeerd naar leeftijd (< 60 of ≥ 60 jaar), Internationaal Staging System (ISS) (I, II of III; op basis van β -2 microglobuline en albumine) en cytogenetisch risico (gedefinieerd door de aanwezigheid van deletie 17p [del(17p)] translocatie t[4;14], t[14;16], of amplificatie 1q [amp(1q)]).

Deelnemers gerandomiseerd naar groep A krijgen DVRd-inductie, gevolgd door ASCT, DVRd-consolidatie en onderhoudsbehandeling met lenalidomide. Deelnemers die de onderzoeksbehandeling stopzetten om andere redenen dan gedocumenteerde ziekteprogressie (PD), overlijden of intrekking van de toestemming, zullen beginnen aan de opvolgingsfase na de behandeling, waarin ze verder worden gecontroleerd op werkzaamheid, veiligheid en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) tot bevestigde PD, overlijden, intrekking van de toestemming, verloren voor opvolging of einde van onderzoek, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Na bevestigde PD worden deelnemers gevolgd voor gerelateerde bijwerkingen/ernstige bijwerkingen, daaropvolgende myeloombehandelingen, respons op daaropvolgende myeloombehandelingen waaronder de datum van daaropvolgende progressie (PFS2), tweede primaire maligniteiten (second primary malignancies, SPM*s) en overlevingsstatus tot overlijden of einde van onderzoek.

Deelnemers gerandomiseerd naar groep B krijgen DVRd-inductie, gevolgd door cilta-cel-infusie en lenalidomide na CAR-T-therapie. Deelnemers zullen intensieve controle ondergaan op werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek (FK), biomarkers en HRQoL tijdens de eerste 112 dagen na cilta-cel-infusie in de opvolgingsfase na het infuus. Daarna worden de deelnemers verder gecontroleerd tot bevestigde PD, overlijden, intrekking van de toestemming,

verloren voor opvolging of het einde van onderzoek, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet in de opvolgingsfase na de behandeling. Na bevestigde PD worden deelnemers opgevolgd voor gerelateerde myeloombehandelingen, respons op daaropvolgende myeloombehandelingen waaronder de datum van daaropvolgende progressie (PFS2) en overlevingsstatus tot overlijden of einde van onderzoek. Daarnaast zullen alle deelnemers die cilta-cel kregen verder worden gecontroleerd op langetermijnveiligheid (inclusief alle ernstige bijwerkingen, niet-ernstige gerelateerde bijwerkingen, vertraagde bijwerkingen [inclusief SPM*s] en beoordelingen voor replicatiecompetent lentivirus [RCL]) tot 15 jaar na cilta-cel-infusie in het huidige onderzoek (tot einde van onderzoek) of in een afzonderlijk opvolgingsonderzoek op de lange termijn (68284528MMY4002). Voorvallen van reactivering van het hepatitis B-virus (HBV) zullen worden gemeld tijdens het eerste jaar na de cilta-cel-infusie.

Voor dit onderzoek zal een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (IDMC) worden aangesteld. Veiligheids- en werkzaamheidsgegevens worden periodiek beoordeeld door de IDMC.

Het einde van onderzoek is wanneer ongeveer 350 voorvallen van totale overleving (OS) zijn verzameld, of ongeveer 15 jaar nadat de laatste deelnemer is gerandomiseerd, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep A (DVRd-inductie + ASCT + DVRd-consolidatie + onderhoudsbehandeling met lenalidomide) Deelnemers gerandomiseerd naar groep A ontvangen DVRd-inductie in vier cycli van 28 dagen (cyclus 1-4), gevolgd door het oogsten van stamcellen, hoge dosis melfalan, ASCT en DVRd-consolidatie in twee cycli van 28 dagen (cyclus 5-6). Oogsten van stamcellen voor ASCT wordt uitgevoerd na cyclus 4, na mobilisatie met granulocyt >colony stimulating> factor (G-CSF), plerixafor, cyclofosfamide of enige combinatie van de 3 volgens de standaard van de instelling. Na DVRd-consolidatie krijgen deelnemers onderhoudsbehandeling met lenalidomide (in cycli van 28 dagen) tot PD of onaanvaardbare toxiciteit, of gedurende maximaal 2 jaar, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet (cyclus 7-30). Groep B (DVRd-inductie + cilta-cel + lenalidomide na CAR-T-therapie) Deelnemers die gerandomiseerd zijn naar groep B ondergaan aferese om mononucleaire cellen te verkrijgen voorafgaand aan de start van DVRd-inductietherapie. Cilta-cel wordt gegenereerd uit de T-cellen van de deelnemers, geselecteerd uit het afereseproduct. Na aferese ondergaan de deelnemers DVRd-inductie in zes cycli van 28 dagen (cyclus 1>6). Let op: voor deelnemers met zeer agressief multipel myeloom (MM) waarvoor onmiddellijke behandeling nodig is, moet de onderzoeker de timing van de aferese met de medische monitor bespreken. Na het voltooiën van 6 cycli DVRd-inductie en cilta-cel-productie en productvrijgave, krijgen deelnemers dagelijks gedurende 3 dagen een conditionerende behandeling met cyclofosfamide en fludarabine. De conditionerende behandeling zal leiden tot lymfodepletie en helpen de uitbreiding van CAR-T-cellen bij de deelnemers te bevorderen. Cilta-cel wordt 5 tot 7 dagen na de start van de conditionerende behandeling toegediend. Na cilta-cel-infusie krijgen deelnemers lenalidomide na CAR-T-therapie (in cycli van 28 dagen) tot PD of onaanvaardbare toxiciteit, of gedurende maximaal 2 jaar, afhankelijk van wat zich het eerst

voordoet (cyclus 7-30). Voor deelnemers in groep B die op een later tijdstip ASCT nodig hebben (als onderdeel van daaropvolgende behandeling nadat PD is bevestigd), is het oogsten van stamcellen na mobilisatie met G-CSF, plerixafor, cyclofosfamide of enige combinatie van de 3 volgens de standaard van de instelling, toegestaan na cyclus 4 tijdens de onderzoeksbehandeling. Verzameling en opslag van stamcellen wordt beschouwd als een toegestane procedure buiten het protocol. Deelnemers in beide behandelingsgroepen die baat hebben bij de behandeling, hebben de mogelijkheid om door te gaan met onderhoud met lenalidomide (groep A) of na CAR-T-therapie (groep B) tot PD, naar het oordeel van de onderzoeker na beoordeling van de risico's en baten en beoordeling door de medische monitor. De reden voor voortzetting van lenalidomide na 2 jaar moet worden gedocumenteerd op het elektronisch casereportformulier (eCRF) en de sponsor moet op de hoogte worden gebracht.

Inschatting van belasting en risico

In beide behandelingsgroepen wordt de ziektestatus beoordeeld op respons en PD, volgens de responscriteria voor MM van IMWG 2016. Werkzaamheidsbeoordelingen omvatten metingen van myelomeiwit, beeldvorming van lytische laesies, beoordeling van extramedullaire en botgebaseerde plasmacytomen, beenmergonderzoeken en MRD-beoordelingen. MRD wordt gecontroleerd met behulp van next-generation sequencing (NGS) op DNA uit beenmergpunctie en positronemissietomografie/computertomografie (PET/CT), indien lokaal beschikbaar.

Gegevens met betrekking tot de HRQoL van de deelnemers worden vastgelegd met behulp van door de patiënt gemelde resultaten (PRO) in beide behandelingsgroepen. Er worden ook gegevens over het gebruik van medische middelen bij medische contacten verzameld voor beide behandelingsgroepen.

Veiligheidsbeoordelingen omvatten een beoordeling van bijwerkingen, bevindingen uit lichamelijk onderzoek (inclusief neurologisch onderzoek), metingen van vitale functies, resultaten van klinische laboratoriumtests voor veiligheid, beoordeling van de hartfunctie en beoordeling van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus. Deelnemers in groep B die cilta-cel kregen, ondergaan ook beoordelingen van immuuneffectorcel-geassocieerde encefalopathie (ICE) en handschrift.

In groep B worden monsters afgenomen, inclusief maar niet beperkt tot bloed en beenmerg, voor beoordeling van de FK van cilta-cel, biomarkers, immunogeniciteitsparameters en correlatieve onderzoeken. Er worden bij deelnemers in groep A ook bloed- en beenmergmonsters afgenomen voor verkennende biomarkerbeoordelingen en correlatieve onderzoeken, ter vergelijking en om het begrip van de MM-ziekte en de respons op de behandeling te verbeteren.

Contactpersonen

Publiek

European Myeloma Network

Dr Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

European Myeloma Network

Dr Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- 18 jaar of ouder
- Deelnemers met gedocumenteerde NDMM volgens IMWG diagnostische criteria, voor wie hoge dosis therapie en ASCT onderdeel zijn van het beoogde initiële behandelplan.
- Meetbare ziekte, zoals beoordeeld door het centraal laboratorium, bij screening zoals gedefinieerd door een van de volgende:
 - 1) Serum monoklonaal paraproteïne (M-proteïne) gehalte $\geq 1,0$ g/dL of urine M-proteïne gehalte ≥ 200 mg/24 uur; of

2) Lichte keten MM zonder meetbare ziekte in serum of urine: serum Ig vrije lichte keten (FLC) ≥ 10 mg/dL en abnormale serum Ig kappa lambda FLC ratio.

-ECOG-prestatiestatus van graad 0 of 1

-Klinische laboratoriumwaarden binnen het vooraf gespecificeerde bereik zoals vermeld in 5.1.1, pagina 55 van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Voorafgaande behandeling met CAR-T therapie gericht op elk doel.
- Elke eerdere BCMA doeltherapie.
- Elke eerdere therapie voor MM of smeulend myeloom anders dan een korte kuur met corticosteroïden
- Ontvangen een sterke cytochroom P450 (CYP)3A4-inductor binnen 5 halfwaardetijden voorafgaand aan randomisatie
- Ontvangen of plannen om een levend, verzwakt vaccin te ontvangen binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.
- Bekende actieve of voorgeschiedenis van betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CZS) of klinische tekenen van meningeale betrokkenheid van MM
- Beroerte of inbeslagneming binnen 6 maanden na ondertekening Informed Consent Form (ICF)

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:	Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 03-01-2024
Aantal proefpersonen: 32
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Genetisch gemodificeerde organisme
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Cilta-Cel
Generieke naam: Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-cel)
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Darzalex
Generieke naam: Daratumumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Oradexon
Generieke naam: Dexamethason
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Revlimid
Generieke naam: Lenalidomide
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: 21-07-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2023
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:	11-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2024
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	CTIS2023-507632-20-00
EudraCT	EUCTR2021-003284-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05257083
CCMO	NL81435.000.22