

A Study to Compare the Efficacy and Safety of Idecabtagene Vicleucel With Lenalidomide Maintenance Therapy Versus Lenalidomide Maintenance Therapy Alone in Adult Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Have Suboptimal Response After Autologous Stem Cell Transplantation (KarMMa-9).

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06045806>

A Study to Compare the Efficacy and Safety of Idecabtagene Vicleucel With Lenalidomide Maintenance Therapy Versus Lenalidomide Maintenance Therapy Alone in Adult Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Have Suboptimal Response After Autologous Stem Cell Transplantation (KarMMa-9).

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06045806>

BMS/Celgen KarMMa-9 (CA0891043)

Kryteria włączenia

Uczestnicy kwalifikują się do włączenia do badania tylko wtedy, gdy spełniają wszystkie poniższe kryteria:

1) Podpisana pisemna świadoma zgoda

a) Uczestnicy lub ich prawnie akceptowalny przedstawiciel zgodnie z przepisami krajowymi (LAR; patrz Załącznik 2) muszą podpisać i opatrzyć datą pisemny formularz świadomej zgody (ICF) zatwierdzony przez IRB/Niezależną Komisję Etyki (IEC) zgodnie z przepisami, lokalnymi i wytyczne instytucjonalne. Należy to uzyskać przed wykonaniem jakichkolwiek procedur związanych z protokołem, które nie są częścią normalnej opieki nad uczestnikiem.

2) Rodzaj uczestnika i charakterystyka choroby docelowej

a) Uczestnik z NDMM, który otrzymał leczenie indukcyjne, a następnie chemioterapię w dużych dawkach i ASCT, bez późniejszej konsolidacji lub leczenia podtrzymującego. WYJĄTEK: Uczestnik otrzymał ≤ 7 dni terapii podtrzymującej LEN, a badacz dokumentuje, że tymczasowe przerwanie leczenia LEN nie miało wpływu na ogólną ocenę korzyści i ryzyka.

b) Uczestnik musiał przejść 4 do 6 cykli terapii indukcyjnej, która musi zawieraćco najmniej IMiD i PI (z przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 lub bez); i musiał mieć jedno ASCT 80 do 120 dni przed wyrażeniem zgody. Uwaga: Uczestnik nie może mieć potwierdzonej progresji od czasu rozpoczęcia terapii indukcyjnej.

c) Uczestnik musi posiadać udokumentowana odpowiedź PR lub VGPR po ASCT w momencie wyrażenia zgody.

d) Według oceny badacza uczestnik musi być kandydatem do obsługi LEN przez jednego agenta.

e) Uczestnik musi mieć stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 1 (uczestnicy z ECOG 2 z powodu bólu spowodowanego podstawowymi zmianami kostnymi związanymi ze szpiczakiem kwalifikują się według uznania badacza)

f) Uczestnik musi powrócić do <1 . stopnia wszelkich toksyczności niehematologicznych spowodowanych wcześniejszym leczeniem, z wyjątkiem łysienia i neuropatii 2. stopnia.

g) Uczestnik musi mieć odpowiedni dostęp naczyniowy do wykonania leukaferazy.

h) Uczestnik chce i jest w stanie przestrzegać harmonogramu wizyty studyjnej i innych wymagań protokołu.

3) Wiek Uczestnika

a) Uczestnik musi mieć ukończone 18 lat lub wiek zgodny z prawem w momencie podpisywania ICF.

4) Status reprodukcyjny

Kobieta w wieku rozrodczym (FCBP) to kobieta, która: 1) osiągnęła w pewnym momencie pierwsza miesiączkę, 2) nie przeszła histerektomii ani obustronnego wycięcia jajników, lub 3) nie była naturalnie pomenopauzalna (brak miesiączki po leczeniu nowotworu nie wyklucza zajścia w ciążę potencjalnie) przez co najmniej 24 kolejne miesiące (np. miała miesiączkę w dowolnym momencie w ciągu ostatnich 24 kolejnych miesięcy).

A Study to Compare the Efficacy and Safety of Idecabtagene Vicleucel With Lenalidomide Maintenance Therapy Versus Lenalidomide Maintenance Therapy Alone in Adult Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Have Suboptimal Response After Autologous Stem Cell Transplantation (KarMMa-9).

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06045806>

a) Kobieta w wieku rozrodczym (FCBP) musi:

i) Uzyskać ujemny wynik testów ciążyowych, co potwierdził badacz przed podaniem pierwszej dawki badanego leku. Ma to zastosowanie nawet wtedy, gdy uczestnik praktykuje prawdziwą abstynencję od kontaktów heteroseksualnych

(1) Wszystkie uczestniczki, które otrzymują LDC/ide-cel: przed LDC powinny mieć negatywny wynik testu ciążyowego potwierdzonego przez badacza.

(2) Wszyscy uczestnicy otrzymują konserwację LEN (patrz dodatek 4):

a) FCBP z regularnym cyklem miesięczkowym lub bez cyklu miesięczkowego: 2 negatywne testy ciążyowe przed rozpoczęciem leczenia badanego (utrzymanie LEN), stosownie do przypadku Następnie muszą wyrazić zgodę na cotygodniowe wykonywanie testów ciążyowych przez pierwsze 28 dni po pierwszej dawce leku, a następnie co 28 dni (w przypadku otrzymywania leku podtrzymującego po ide-cel lub Arm B). po przerwaniu leczenia i 28 dni po przyjęciu ostatniej dawki leczenia objętego badaniem

b) FCBP z nieregularnymi cyklami miesięczkowymi: 2 ujemne testy ciążyowe przed rozpoczęciem leczenia (podtrzymanie LEN). jeśli ma to zastosowanie. Następnie musi zgodzić się na cotygodniowe testy ciążyowe przez pierwsze 28 dni po pierwszej dawce leku, następnie co 14 dni (w przypadku otrzymywania leku podtrzymującego po ide-cel lub Arm B), po przerwaniu leczenia oraz po 14 i 28 dniach od podania dawki leku. ostatnia dawka nauki leczenie

ii) Albo zobowiązać się do prawdziwej abstynencji od kontaktów heteroseksualnych, albo zgodzić się na ich używanie i móc przestrzegać, wysoce skutecznych środków antykoncepcji bez przerwy, od badania przesiewowego przez co najmniej 1 rok po LDC. Antykoncepcja dla FCBP musi obejmować wysoce skuteczne metody antykoncepcji od badania przesiewowego do:

(1) Wszyscy uczestnicy otrzymujący LDC/ide-cel: Co najmniej przez 1 rok po LDC.

(2) Wszyscy uczestnicy, którzy otrzymują leczenie podtrzymujące LEN: Co najmniej przez 28 dni od ostatniej dawki leczenia.

iii) Wyrażają zgodę na powstrzymanie się od karmienia piersią podczas udziału w badaniu:

(1) Wszyscy uczestnicy otrzymujący LDC/ide-cel: przez co najmniej 1 rok po chemioterapii LD.

(2) Wszyscy uczestnicy, którzy otrzymują leczenie podtrzymujące LEN: Co najmniej przez 28 dni od ostatniej dawki leczenia.

iv) Powstrzymać się od dawstwa tkanek, w tym komórek jajowych lub innych dawców tkanek/krwi/narządów:

(1) Wszyscy uczestnicy otrzymujący LDC/ide-cel: nie powinni oddawać krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepu.

(2) Wszyscy uczestnicy, którzy otrzymują wyłącznie leczenie podtrzymujące LEN: Co najmniej przez 28 dni od ostatniej dawki leczenia.

(3) Wszyscy uczestnicy otrzymujący LDC/ide-cel: Nie ma wystarczających danych na temat narażenia, aby przedstawić jakiegokolwiek zalecenia dotyczące karmienia piersią lub czasu trwania antykoncepcji po leczeniu ide-cel. Wszelkie decyzje dotyczące karmienia piersią lub możliwości planowania rodziny po wlewie ide-cel należy omówić z lekarzem prowadzącym.

b) Uczestnicy płci męskiej muszą:

i) Zachowaj prawdziwą abstynencję lub zgodź się na użycie prezerwatywy podczas kontaktu seksualnego z kobietą w ciąży lub FCBP, nawet jeśli przeszedł on pomyślną wazektomię, od badania przesiewowego do:

(1) Wszyscy uczestnicy otrzymujący LDC/ide-cel: Co najmniej przez 1 rok po chemioterapii LD.

(2) Wszyscy uczestnicy, którzy otrzymują wyłącznie leczenie podtrzymujące LEN: Co najmniej przez 28 dni od ostatniej dawki leczenia (patrz Załącznik 4).

Uwaga: Okresowa abstynencja (np. kalendarzowa, owulacyjna, objawowo-termiczna, poowulacyjna) i odstawienie leku nie są akceptowalnymi metodami antykoncepcji.

ii) Powstrzymaj się od oddawania tkanek, w tym nasienia lub innych dawców tkanek/krwi/narządów. przed badaniem przesiewowym do czasu:

A Study to Compare the Efficacy and Safety of Idecabtagene Vicleucel With Lenalidomide Maintenance Therapy Versus Lenalidomide Maintenance Therapy Alone in Adult Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Have Suboptimal Response After Autologous Stem Cell Transplantation (KarMMa-9).

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06045806>

(1)Wszyscy uczestnicy otrzymujący LDC/ide-cel nie powinni oddawać krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepu.

(2) Wszyscy uczestnicy, którzy otrzymują leczenie podtrzymujące LEN: Co najmniej przez 28 dni od ostatniej dawki leczenia.

Uwaga: Metody wysoce skuteczne definiuje się jako takie, które przy konsekwentnym i prawidłowym stosowaniu powodują niski wskaźnik awaryjności (np. poniżej 1% rocznie). Poniżej znajdują się przykłady wysoce skutecznych i dodatkowych skutecznych metod antykoncepcji:

- Wkładka wewnątrzmaciczna (IUD)
- Hormonalne (tabletki antykoncepcyjne, zastrzyki, implanty)
- Podwiązanie jajowodów
- Wazektomia partnera
- Prezerwatywa męska (dodatkowa skuteczna metoda)
- Membrana (dodatkowa skuteczna metoda)
- Czapka szwina (dodatkowa skuteczna metoda)

Kryteria wyłączenia

Uczestnicy są wykluczani z badania, jeśli spełnione jest którekolwiek z poniższych kryteriów:

1) Warunki zdrowotne

a) Uczestnik, u którego w przeszłości lub obecnie występowało zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu szpiczaka.

b) Uczestnik ma kliniczne objawy leukostazy płucnej lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego:

c) U uczestnika występowała lub występuje klinicznie istotna patologia OUN, taka jak udar lub drgawki, afazja, obrzęk mózgu, krwotok podpajęczynówkowy lub inne krwawienie do OUN, ciężkie uszkodzenie mózgu, demencja, choroba Parkinsona, choroba mózdkowa, organiczny zespół mózgowy lub psychoza.

d) Uczestnik z czynną lub przebytą białaczką plazmatyczną, makroglobulinemia Waldenstroma, zespołem POEMS (polineuropatia, organomegalia, endokrynopatia, białka monoklonalne i zmiany skórne) lub klinicznie istotną amyloidozą.

e) Uczestnik ma niesekretne MM.

f) U uczestnika występowały w przeszłości nowotwory złośliwe inne niż MM, chyba że uczestnik był wolny od tej choroby przez ≥ 5 lat, z wyjątkiem następujących nieinwazyjnych nowotworów złośliwych:

- i) Rak podstawnokomórkowy skóry
- ii) Rak płaskonabłonkowy skóry in situ (stadium 0)
- iii) Rak in situ szyjki macicy
- iv) Rak in situ piersi

v) Przypadkowe histologiczne wykrycie raka prostaty (T1a lub T1b przy użyciu klinicznego systemu oceny stopnia zaawansowania nowotworu, węzłów chłonnych, przerzutów [TNM]) lub raka prostaty, który można leczyć w celu wyleczenia.

g) Uczestnik, u którego w ciągu ostatnich 6 miesięcy od podpisania ICF występowała klinicznie istotna choroba układu krążenia: niewydolność serca klasy III lub IV według definicji New York Heart Association (NYHA), ciężka kardiomiopatia inna niż niedokrwienność, zawał mięśnia sercowego, niestabilny lub źle kontrolowany, dławica piersiowa, niekontrolowane ciężkie nadciśnienie (skurczowe ciśnienie krwi > 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie krwi > 100 mmHg), ciężkie, niekontrolowane zaburzenia rytmu serca (stopnia 3. lub wyższego) lub inna klinicznie istotna choroba serca.

h) Uczestnik ma ogólnoustrojową i niekontrolowaną infekcję grzybiczą, bakteryjną, wirusową lub inną. UWAGA: Stan niekontrolowany definiuje się jako utrzymujący się oznak/objawów związanych z infekcją i brak poprawy pomimo odpowiedniego leczenia przeciwdrobnoustrojowego lub wymagający dożylnie (IV) środki przeciwdrobnoustrojowe w leczeniu.

A Study to Compare the Efficacy and Safety of Idecabtagene Vicleucel With Lenalidomide Maintenance Therapy Versus Lenalidomide Maintenance Therapy Alone in Adult Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Have Suboptimal Response After Autologous Stem Cell Transplantation (KarMMa-9).

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06045806>

- i) U uczestnika występowały pierwotne niedobory odporności.
- j) Obecny lub niedawny (w ciągu 3 miesięcy od podania interwencji badawczej) stan żołądkowo-jelitowy, który może mieć wpływ na wchłanianie LEN.
- k) U uczestnika w przeszłości występowała niesprowokowana zakrzepica żył głębokich (DVT) lub zatorowość płucna w ciągu 6 miesięcy przed wyrażeniem zgody lub wywołana ZZG lub zatorowość płucna wymagająca >3 miesięcy leczenia przeciwzakrzepowego w ciągu 6 miesięcy przed wyrażeniem zgody.

2) Status reprodukcyjny

- a) Uczestnikiem jest kobieta będąca w ciąży, karmiąca piersią lub zamierzająca zajść w ciążę w trakcie udziału w badaniu.

3) Terapia wcześniejsza/ jednoczesna

- a) Uczestnik otrzymał jakąkolwiek ogólnoustrojową terapię przeciwszpiczakową po ASCT. WYJĄTEK: Uczestnik otrzymywał terapię wyłącznie LEN przez ≥ 7 dni.
- b) Uczestnik otrzymał którekolwiek z poniższych w ciągu 14 dni przed wyrażeniem zgody.
 - i) Badane leki
 - ii) Plazmafereza
 - iii) Poważny zabieg chirurgiczny (zgodnie z definicją badacza)
 - iv) Radioterapia inna niż terapia miejscowa zmian kostnych związanych ze szpiczakiem
- c) Uczestnik przyjmował obecnie lub w przeszłości leki immunosupresyjne w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem terapii badanym lekiem (wyjątkiem są donosowe, wziewne, miejscowe lub miejscowe zastrzyki steroidowe; kortykosteroidy ogólnoustrojowe w dawkach nieprzekraczających 10 mg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika; steroidy jako premedykacja w przypadku reakcji nadwrażliwości).
- d) Wcześniejsza historia allogenicznego przeszczepiania hematopoetycznych komórek macierzystych lub leczenia jakiegokolwiek lekiem przeciwnowotworowym opartym na terapii genowej lub eksperymentalnej terapii komórkowej raka lub terapii ukierunkowanej na BCMA.

4) Wyniki badań fizycznych i laboratoryjnych

- a) Kliniczne wartości laboratoryjne przed leczeniem spełniające następujące kryteria podczas badań przesiewowych. UWAGA: Transfuzje płytek krwi i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) są dozwolone w okresie badania przesiewowego z wyjątkiem okresu 7 dni (14 dni przed podaniem pegfilgrastymu) przed wykonaniem pełnej morfologii krwi (CBC) stosowanej w celu ustalenia kwalifikowalności. Oceny laboratoryjne mogą być powtarzane w oknie przesiewowym.

i) ANC1000/ μ L

- ii) Liczba płytek krwi <75 000/ μ l przy braku wsparcia w postaci transfuzji. UWAGA: Wsparcie w postaci transfuzji definiuje się jako dowolną transfuzję płytek krwi w ciągu 7 dni przed oceną przesiewową
 - iii) Hemoglobina <8 g/dl (<4,9 mmol/l) (nie dopuszczalne jest przetaczanie uczestnikowi lub stosowanie środków stymulujących erytropoezę w ciągu 7 dni przed oceną przesiewową, aby osiągnąć ten poziom)
 - iv) Klirens kreatyniny w surowicy (CrCl) <30 ml/min
 - v) Skorygowany poziom wapnia w surowicy 11,5 mg/dl (> 2.9 mmol/l) lub wolny wapń zjonizowany >6 mg/dl (> 1,5 mmol/l)
 - vi) Aminotransferaza asparaginianowa (AST) lub aminotransferaza alaninowa (ALT) > 3x GGN
 - vii) Stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy > 2 x GGN lub >1,5 bilirubiny bezpośredniej w przypadku uczestników z udokumentowanym zespołem Gilberta
- b) Krwawienie stopnia 2. w ciągu 30 dni lub uczestnik wymaga ciągłego leczenia antykoagulantami w dawkach terapeutycznych (np. Warfaryna, heparyna drobnocząsteczkowa, inhibitory czynnika Xa), CHYBA, że leczenie można przerwać, gdy u uczestnika występuje ryzyko krwawienia z powodu trombocytopenii.
 - c) Uczestnik ma nieodpowiednią czynność płuc definiowaną jako nasycenie tlenem (SaO₂) < 92% na powietrzu atmosferycznym)
 - d) Echokardiogram (ECHO) lub akwizycja wielobramkowa (MUGA) z frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) <45%.

A Study to Compare the Efficacy and Safety of Idecabtagene Vicleucel With Lenalidomide Maintenance Therapy Versus Lenalidomide Maintenance Therapy Alone in Adult Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Who Have Suboptimal Response After Autologous Stem Cell Transplantation (KarMMa-9).

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06045806>

e) Historia lub aktywny ludzki wirus niedoboru odporności (HIV).

f) Aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B, A lub C (Uwaga, uczestnicy z ujemnym wynikiem testu reakcji łańcuchowej polimerazy wirusa zapalenia wątroby typu B [HepB PCR] lub ujemnego wyniku testu RNA wirusa zapalenia wątroby typu C [HCV RNA] w celu ilościowego określenia wirerii w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C)

i) Uczestnicy z *pozytywnym* wynikiem na *antygen powierzchniowy* wirusa zapalenia wątroby typu B (HbsAg) i/lub przeciwciała rdzeniowe przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (anty-HBc) z ujemnym mianem wirusa kwalifikują się i powinni zostać zakwalifikowani do profilaktycznej terapii przeciwwirusowej.

Uczestnicy, którzy w przeszłości chorowali na aktywne lub przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C z ujemnym mianem wirusa, kwalifikują się i powinni zostać rozważeni profilaktyczną terapią przeciwwirusową.