Estudio para evaluar la seguridad de bb2121 en personas que tienen un mieloma que no ha respondido al tratamiento o que han tenido un mieloma que ha reaparecido después de un periodo de tratamiento

Estado	**Tipo de Participantes**	**Rangos de Edad**
EC Finalizado	Población especialmente vulnerable , Pacientes	Mayores de 64 , Adultos (18-64 años)
Género	**Fases**	**Participantes esperados**
Ambos	Fase II	140
Resultados	**Bajo nivel intervención**	**Enfermedad rara**
Tiene resultados	No	Si
Cobertura geográfica	**Ámbitos del ensayo**	**Terapia avanzada**
Multicéntrico nacional, Multicéntrico internacional	tratamiento, seguridad, eficacia, farmacocinética, farmacodinamica, farmacogenómica, farmacoeconómica	NO

Información

Identificador
2017-002245-29

Cod. Protocolo
BB2121-MM-001

Área terapéutica
Enfermedades [C] - Cáncer [C04]|

Enfermedad investigada
Cáncer de la médula ósea que reaparece o es resistente al tratamiento

Título Científico
ESTUDIO MULTICÉNTRICO, FASE II PARA DETERMINAR LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE BB2121 EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAIDA Y REFRACTARIO

Justificación

El objetivo de este estudio es determinar si la terapia en investigación denominada bb2121 es eficaz para el tratamiento del mieloma múltiple recurrente y resistente al tratamiento. El mieloma múltiple es un cáncer de las células plasmáticas (un tipo de célula inmunitaria que produce anticuerpos) que ha vuelto a aparecer tras la administración de tratamientos anteriores (recaída) y no ha respondido al tratamiento más reciente (resistente al tratamiento). El bb2121 es un tipo de tratamiento conocido como terapia de linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR, por sus siglas en inglés). La terapia bb2121 se basa en la modificación de los linfocitos T de los propios pacientes para que puedan reconocer y destruir las células del mieloma múltiple. Esta modificación permite a los linfocitos T CAR bb2121 reconocer una proteína presente en la superficie de las células del MM, llamada antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA, por sus siglas en inglés), lo que resulta en la activación de los linfocitos bb2121. En este estudio, cuya finalidad es determinar la eficacia de la terapia bb2121, participarán unos 94 pacientes de todo el mundo.

Objetivo Principal

Evaluar la eficacia, definida como la tasa de respuesta global (TRG), de bb2121 en sujetos con mieloma múltiple recidivante y refractario (MMRR)

Variables de Evaluación Primaria

Tasa de respuesta global (TRG):
Porcentaje de sujetos que obtengan una respuesta parcial (RP) o mejor, de conformidad con los criterios de respuesta uniforme para el mieloma múltiple del IMWG (Kumar, 2016) evaluados por un comité independiente de evaluación de la respuesta (CIEV)

Momentos temporales de evaluación primaria

Cuando todos los sujetos tratados con bb2121 hayan finalizado un
seguimiento mínimo de 6 meses tras la infusión de bb2121. Se realizará un análisis actualizado al finalizar un seguimiento mínimo de 10 meses tras la infusión de bb2121 y análisis especiales adicionales como corresponda.

Objetivo Secundario

Evaluar los resultados de eficacia adicionales, como la tasa de respuesta completa (RC), el tiempo hasta la respuesta (THR), la duración de respuesta (DDR), la supervivencia libre de progresión (SLP), el tiempo hasta la progresión (THP) y la supervivencia global (SG), Evaluar la seguridad de bb2121 en sujetos con MMRR, Caracterizar la expansión de linfocitos T con receptores de antígenos quiméricos (CAR+) en la sangre periférica(cinética celular/farmacocinética —FC—), Evaluar el desarrollo de una respuesta de anticuerpos frente a CAR.Evaluar la proporción de sujetos que alcanzan un estado negativo de enfermedad mínima residual (EMR), utilizando secuenciación de nueva generación (NGS),Describir los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud (CdVRS)
utilizando el cuestionario de calidad de vida C30 (EORTC-QLQ-C30), la herramienta de clasificación europea de la calidad de vida (EQ-5D-5L) y el módulo europeo de calidad de vida para mieloma múltiple (EORTC-QLQMY20)

Variables de Evaluación Secundaria

* Criterios secundarios clave
- Tasa de respuesta completa (RC):
Porcentaje de sujetos que obtuvieron una RC o RCr de conformidad con los criterios de respuesta uniforme para el mieloma múltiple del IMWG (Kumar, 2016) evaluados por un CIEV
* Otros criterios secundarios
- Tiempo hasta la respuesta: Tiempo transcurrido desde la primera infusión de bb2121 hasta que se verifica por primera vez una respuesta de PR o mejor.
- Duración de la respuesta (DR): Tiempo transcurrido desde la primera documentación de respuesta de PR o mejor a la primera documentación de respuesta hasta la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero
- Supervivencia sin progresión (SSP): Tiempo transcurrido desde la primera infusión de bb2121 hasta que se verifica por primera vez la progresión de la enfermedad (PE) o la muerte por cualquier causa, lo que ocurra primero
- Tiempo hasta la progresión (ThP): Tiempo transcurrido desde la primera infusión de bb2121 hasta que se verifica por primera vez la PE
- Supervivencia global (SG): Tiempo transcurrido desde la primera infusión de bb2121 hasta el momento de la muerte por cualquier causa
- Seguridad: Tipo, frecuencia y gravedad de los acontecimientos adversos (AA), acontecimientos adversos de especial interés (AAEI), acontecimientos adversos graves (AAG), síndrome de liberación de citocinas, neurotoxicidad, infección y anomalías en los análisis clínicos
- FC: Concentración máxima de transgén (Cmáx), tiempo hasta la concentración máxima de transgén (Tmáx), área bajo la curva de la concentración de transgén (ABC), incluidas la expansión máxima y la duración de la persistencia de células CD3+ bb2121 - Inmunogenia: Evaluar la aparición de una respuesta de anticuerpos anti-CAR
- Enfermedad mínima residual (EMR): Evaluar si los participantes presentan EMR mediante secuenciación de última generación (NGS)
- Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS): Los resultados comunicados por el sujeto se evalúan mediante los cuestionarios EORTC-QLQC30, EQ-5D-5L y EORTC-QLQ-MY20.

Momentos temporales de evaluación secundaria

Cuando todos los sujetos tratados con bb2121 hayan finalizado el seguimiento suficiente, por ejemplo, un mínimo de 6 meses de seguimiento tras la infusión de bb2121. Se realizará un análisis actualizado a los 24 meses tras la infusión de bb2121 del último sujeto o en otros momentos como se necesite.

Criterios de Inclusión

La idoneidad para participar se determina antes de la leucocitaféresis. Para ser incluidos en el estudio, los sujetos deben satisfacer los siguientes criterios: 1. Tener >= 18 años en el momento de firmar el documento de consentimiento informado (DCI). 2. Tener un diagnóstico confirmado de mieloma múltiple. - Deben haber recibido, como mínimo, tres tratamientos previos para el MM. Nota: la inducción, con o sin trasplante de células madre hematopoyéticas y con o sin terapia de mantenimiento, se considera un único tratamiento. - Deben haber recibido, como mínimo, dos ciclos consecutivos de terapia en cada tratamiento, salvo que la progresión de la enfermedad haya sido la mejor respuesta al tratamiento. - Deben haber recibido un inhibidor del proteasoma, un fármaco inmunomodulador y un anticuerpo anti-CD38. - Deben haber presentado resistencia al último tratamiento. Por «resistencia» se entiende la progresión confirmada de la enfermedad en los 60 días siguientes (desde la última dosis) a la finalización de la terapia con el último tratamiento farmacológico para el mieloma antes de la incorporación al estudio. 3. Tener un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1. 4. Tener enfermedad mensurable, incluido al menos uno de los siguientes criterios: - Proteína M en suero mayor o igual a 1,0 g/dl - Proteína M en orina mayor o igual a 200 mg/24 horas - Ensayo de cadenas ligeras libres (CLL) en suero: nivel de CLL implicadas mayor o igual a 10 mg/dl (100 mg/l), siempre y cuando el cociente sérico de CLL sea

anormal - Células plasmáticas de la médula ósea > 30 % del total de las células de la médula ósea 5. Recuperación al grado 1 o al valor basal de todas las reacciones adversas no hemáticas causadas por tratamientos previos, incluida la alopecia y la neuropatía de grado 2. 6. Comprender y firmar voluntariamente un DCI antes de someterse a cualquier evaluación/procedimiento relacionado con el estudio. 7. Ser capaz y estar dispuesto a cumplir el calendario de visitas del estudio y los demás requisitos recogidos en este protocolo, así como aceptar someterse a un seguimiento continuado durante un plazo de hasta 15 años conforme a lo dispuesto en las directrices reglamentarias para los ensayos con terapias génicas. 8. Las mujeres en edad fértil (MEF [véase la nota 1 más abajo]) deben: - Obtener un resultado negativo en una prueba de embarazo verificado por el investigador, un resultado negativo en la prueba de embarazo de la gonadotropina coriónica humana (hCG-) en la selección, antes de recibir dosis bajas de quimioterapia. Esto es aplicable incluso si la paciente practica una abstinencia real* de relaciones sexuales heterosexuales. - Comprometerse a practicar una abstinencia real* de relaciones sexuales heterosexuales o aceptar usar (y ser capaz de hacerlo) métodos anticonceptivos eficaces de forma ininterrumpida desde la selección hasta que haya transcurrido almenos un año desde la quimioterapia productora de linfopenia.Los métodos anticonceptivos deben incluir un método de gran eficacia y un método eficaz adicional (de barrera) desde el momento de la selección hasta que haya transcurrido un plazo mínimo de un año desde la quimioterapia productora de linfopenia. No existen suficientes datos sobre exposición para poder hacer una recomendación sobre la duración del uso de anticonceptivos tras el tratamiento con bb2121. Todas las decisiones relativas al uso de anticonceptivos tras la infusión de bb2121 deben consultarse con el médico responsable del tratamiento. - Aceptar suspender la lactancia durante la participación en el estudio. No existen suficientes datos sobre exposición para poder hacer una recomendación sobre la duración total de la suspensión de la lactancia tras el tratamiento con bb2121. Todas las decisiones relativas a la lactancia materna tras la infusión de bb2121 deben consultarse con el médico responsable del tratamiento. - Abstenerse de donar tejidos, incluida la donación de óvulos y cualquier otra donación de tejido/sangre/órganos, hasta que haya transcurrido un plazo mínimo de un año desde la quimioterapia productora de linfopenia. No existen suficientes datos sobre exposición para poder hacer una recomendación sobre la duración de la abstención de donar tejidos tras el tratamiento con bb2121. Todas las decisiones relativas a la donación de tejidos tras la infusión de bb2121 deben consultarse con el médico responsable del tratamiento. Los participantes varones deben: - Practicar una abstinencia real* o aceptar utilizar un preservativo durante las relaciones sexuales con una mujer embarazada o en edad fértil hasta que haya transcurrido un plazo mínimo de un año desde la quimioterapia productora de linfopenia, incluso si el hombre se ha sometido a una vasectomía eficaz. Revisar el protocolo o la sección en inglés.

Criterios de Exclusión

La presencia de alguno de los siguientes factores excluirá al sujeto de la participación en el estudio: 1. Afectación conocida del sistema nervioso central por el mieloma. 2. Antecedentes o presencia de una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) clínicamente relevante, como epilepsia, convulsiones, paresia, afasia, ictus, hemorragia subaracnoidea u otro sangrado en el SNC, lesiones cerebrales graves, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad cerebelosa, trastorno mental orgánico o psicosis. (Nota: este criterio no se aplica a los sujetos que estén repitiendo el tratamiento, a menos que se haya observado neurotoxicidad de grado 4 tras el tratamiento anterior con bb2121). 3. Leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldenström, síndrome POEMS (polineuropatía, visceromegalia, endocrinopatía, proteína M y alteraciones cutáneas) o amiloidosis clínicamente significativa. 4. Plasmocitomas únicos o mieloma no secretor sin otros indicios de enfermedad mensurable. 5. Insuficiencia hepática, definida como una AST y/o ALT > 2,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) y una bilirrubina total > 1,5 veces el LSN (a menos que se deban al síndrome de Gilbert y la bilirrubina directa sea <= 1,5 veces el LSN). 6. Insuficiencia renal, definida como un ClCr <= 45 ml/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault. 7. Cociente internacional normalizado (INR) o tiempo de tromboplastina parcial (TTP) > 1,5 veces el LSN, o antecedentes de hemorragia de grado >= 2 en los 30 días previos, o necesidad de tratamiento continuado con administración terapéutica crónica de anticoagulantes (p. ej., warfarina, heparina de bajo peso molecular o inhibidores del factor Xa). 8. Insuficiencia medular, definida con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1000 células/mm3 en ausencia de un tratamiento con factor de crecimiento (filgrastim en los 7 días o pegfilgrastim en los 14 días anteriores a la selección) y cifra de plaquetas < 50 000 mm3 en ausencia de una transfusión (transfusión de plaquetas en los 7 días anteriores a la selección).9. Ecocardiografía o MUGA con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo < 45 %.10. Insuficiencia pulmonar definida como una saturación de oxígeno (SaO2) < 92 % con aire ambiental. 11. Tratamiento continuado con inmunodepresores crónicos (p. ej., ciclosporina o corticoesteroides

sistémicos en cualquier dosis). Están permitidos los corticoesteroides tópicos, inhalados o intranasales intermitentes. 12. Antecedentes de alotrasplante de células madre hematopoyéticas o tratamiento con cualquier medicamento antineoplásico basado en la genoterapia o terapia antineoplásica celular en investigación o terapia dirigida contra el BCMA. 13. Signos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). 14. Seropositividad y signos de infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB). - Son aptos para participar los sujetos con resultado negativo para el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs) y para el ADN vírico del VHB. - Son aptos para participar los sujetos que hayan padecido hepatitis B pero hayan recibido tratamiento antivírico y no presenten ADN vírico detectable durante 6 meses. - Son aptos para participar los sujetos que presenten seropositividad debido a la vacuna contra el virus de la hepatitis B. - Los sujetos con infección conocida por el VHB deben tener una carga vírica del VHB indetectable y recibir un tratamiento antivírico sostenido para evitar la reactivación del VHB. 15. Seropositividad e infección vírica activa por el virus de la hepatitis C (VHC). - Son aptos para participar los sujetos que hayan padecido hepatitis C pero hayan recibido tratamiento antivírico y no presenten ARN vírico detectable durante 6 meses. 16. Antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) de clase III o IV o cardiomiopatía no isquémica grave, angina inestable o mal controlada, infarto de miocardio o arritmia ventricular en los 6 meses anteriores al inicio de la administración del tratamiento del estudio. 17. Neoplasias malignas secundarias, además del mieloma, si la segunda neoplasia maligna ha requerido tratamiento en los 3 últimos años o no ha remitido por completo; las excepciones a este criterio son el carcinoma cutáneo basocelular o epidermoide no metastásico tratado satisfactoriamente, el carcinoma cervicouterino localizado, el carcinoma de mama localizado o el hallazgo histológico fortuito de cáncer de próstata (T1a o T1b de acuerdo con el sistema de estadificación clínica TNM [tumor, ganglios y metástasis]) o cáncer de próstata curable. 18. Mujeres embarazadas o que tengan intención de quedarse embarazadas durante su participación en el estudio. 19. Hipersensibilidad conocida a algún componente del producto de bb2121. 20. Cualquier afección médica, anomalía en los análisis clínicos o enfermedad psiquiátrica significativas que impediría que el sujeto participase en el estudio. Revisar protocolo o sección en inglés para ver los criterios completos.

Calendario

(Última actualización: 10/04/2025)

Autorización	Inicio de Ensayo	Inclusión Primer Paciente	Interrumpido	Reiniciado
30/01/2018	05/03/2018	06/03/2018	No aportado	No aportado

Fin de reclutamiento	Fin prematuro (España)	Fin prematuro (Global)	Fin del ensayo en España	Fin del ensayo global
08/11/2018	No aportado	No aportado	06/07/2022	20/12/2023

Promotor

Celgene Corporation Estados Unidos

86 Morris Avenue NJ 07901 Summit

Contact Person

ClinicalTrialDisclosure

+1 913 709 6862

+1 913 266 0394

ClinicalTrialDisclosure@bms.com

Monetary support: Celgene Corporation

Tipo de promotor: Comercial

Ceim

CEIm de la Comunidad Foral de Navarra

C/ Irunlarrea, 3 31008 Pamplona

ceic@cfnavarra.es

Centros

Cerrado (07/06/2022)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Cerrado (07/06/2022)

Institut Catala D'oncologia

Badalona

BARCELONA

Medicamentos

Autologous T lymphocyte-enriched population of cells transduced with a lentiviral vector

Solución para perfusión

-

Principios Activos: Autologous CD3+ T Cells Expressing BCMA Chimeric Antigen Receptor|

Huérfano **Experimental**

Tiene resultados

A study to assess the safety of bb2121 in people who have Myeloma that is not responsive after treatment or who had Myeloma which has returned after a period of treatment.

State	Type of participants	Age Ranges
Finished CT	Population especially vulnerable , Patient	Older than 64 , Adults (18-64 years)
Gender	**Phases**	**Expected Participants**
Both	Phase II	140
Results	**Low level of intervention**	**Rare disease**
Has results	No	Yes
Geographic coverage	**Areas of the study**	**Advanced therapy**
National multicenter, International multicenter	treatment, safety, effectiveness, pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenomics, pharmacoeconomic	NO

Information

Identifier
2017-002245-29

Protocol Code
BB2121-MM-001

Therapeutic area
Diseases [C] - Cancer [C04]|

Investigated Disease
Cancer of the bone marrow that recurs or is resistant to treatment

Scientific Title
A phase 2, multicenter study to determine the efficacy and safety of bb2121 in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma

Rationale

The purpose of this study is to determine if the investigational therapy called bb2121 is effective in treating relapsed and refractory multiple myeloma. Multiple myeloma is a cancer of plasma cells (a type of immune cell that produces antibodies) which has returned after prior treatment regimens (relapsed) and has not responded to the most recent treatment regimen (refractory). bb2121 is a type of therapy known as chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy. bb2121 therapy involves modifying patients¿ own T cells so that they can recognize and destroy multiple myeloma cells. This modification enables the bb2121 CAR T cells to recognize a protein on the surface of MM cells called B-Cell Maturation Antigen (BCMA) leading to activation of bb2121 cells. About 94 patients worldwide will take part in this study to determine the effectiveness of bb2121.

Main Objective

To evaluate the efficacy, defined as overall response rate (ORR), of bb2121 in subjects with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM)

Primary Endpoints

Overall Response Rate (ORR):
Percentage of subjects who achieved partial response (PR) or better according to IMWG Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma (Kumar, 2016) as assessed by an independent response committee (IRC)

Temporary moments of secondary assessment

When all bb2121 treated subjects have completed a
minimum of 6 months of post bb2121 infusion follow up. An updated analysis will be performed following a minimum of 10 months of post bb2121 infusion follow up and additional ad hoc analyses will be performed as appropriate.

Secondary Objective

- Assess the safety of bb2121 in subjects with RRMM
- Assess additional efficacy outcomes, including complete response (CR) rate, time to response (TTR), duration of response (DOR), progression-free survival (PFS), time to progression (TTP) and overall survival (OS)
- Characterize the expansion of chimeric antigen receptor (CAR)+ Tcells in the peripheral blood (cellular kinetics-pharmacokinetics [PK])
- Evaluate the development of an anti-CAR antibody response
- Evaluate the proportion of subjects who attain MRD negative status by EuroFlow and/or NGS
- Describe changes in health-related quality of life using European Organization for Research and Treatment of Cancer questionnaires[EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L] and the European Quality of Life Multiple Myeloma Module(EORTC-QLQ-MY20)

Secondary Endpoints

*Key Secondary

- Complete Response (CR) Rate:
Percentage of subjects who achieved CR or sCR according to IMWG Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma (Kumar, 2016) as assessed by an IRC
*Other Secondary
- Time to Response: Time from first bb2121 infusion to first documentation of response of PR or better.
- Duration of Response (DOR): Time from first documentation of response of PR or better to first documentation of disease progression or death from any cause, whichever occurs first
- Progression-free Survival (PFS): Time from first bb2121 infusion to first documentation of progressive disease (PD), or death due to any cause, whichever occurs first
- Time to Progression (TTP): Time from first bb2121 infusion to first documentation of PD
- Overall Survival (OS): Time from first bb2121 infusion to time of death due to any cause
- Safety: Type, frequency, and severity of adverse events (AEs), adverse events of special interest (AESI), serious adverse events (SAEs), cytokine release syndrome, neurotoxicity, infection and laboratory abnormalities
- PK: Maximum transgene level (Cmax), time to peak transgene level (Tmax), area under the curve of transgene level (AUC), including maximum expansion and duration of persistence of bb2121 CD3+ cells
- Immunogenicity: Evaluate the development of an anti-CAR antibody response
- Minimal Residual Disease (MRD):Evaluate subjects for MRD status
using next generation sequencing (NGS)
- Health Related Quality of Life (HRQoL): Subject-reported outcomes as
measured by EORTC-QLQ-C30, EQ-5D-5L and EORTC-QLQ-MY20

Temporary moments of secondary assessment

When all bb2121 treated subjects have completed sufficient follow-up, e.g. a minimum of 6 months of post bb2121 infusion follow up. An updated analysis will be performed at 24 months after the last subject has received bb2121 infusion or at other timepoints as needed.

Inclusion criteria

Eligibility is determined prior to leukapheresis. Subjects must satisfy the following criteria to be enrolled in the study: 1. Subject is >= 18 years of age at the time of signing the informed consent form (ICF). 2. Documented diagnosis of multiple myeloma - Must have received at least 3 prior MM treatment regimens. Note: induction with or without hematopoietic stem cell transplant and with or without maintenance therapy is considered a single regimen. - Must have undergone at least 2 consecutive cycles of treatment for each regimen, unless PD was the best response to the regimen. - Must have received a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent and an anti-CD38 antibody. - Must be refractory to the last treatment regimen. Refractory is defined as documented progressive disease during or within 60 days (measured from the last dose) of completing treatment with the last anti-myeloma drug regimen before study entry. 3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 or 1. 4. Subjects must have measurable disease, including at least one of the criteria below: - Serum M-protein greater or equal to 1.0 g/dL - Urine M-protein greater or equal to 200 mg/24 h - Serum free light chain (FLC) assay: involved FLC level greater or equal to 10 mg/dL (100 mg/L) provided serum FLC ratio is abnormal - Bone marrow plasma cells > 30% of total bone marrow cells 5. Recovery to Grade 1 or baseline of any non-hematologic toxicities due to prior treatments, excluding alopecia and Grade 2 neuropathy. 6. Subject must understand and voluntarily sign an ICF prior to any study-related assessments/procedures being conducted. 7. Subject is willing and able to adhere to the study visit schedule and other protocol requirements within this protocol as well as agrees to continued follow-up for up to 15 years as mandated by the regulatory guidelines for gene therapy trials. 8. Females of childbearing potential (FCBP (see note 1 below)) must: - Have a negative pregnancy test as verified by the Investigator, one negative serum beta human chorionic gonadotropin [-hCG] pregnancy test result at screening, prior to LD chemotherapy. This applies even if the subject practices true abstinence* from heterosexual contact. - Either commit to true abstinence* from heterosexual contact or agree to use, and be able to comply with, effective measures of contraception without interruption, from screening through at least 1 year following lymphodepleting chemotherapy. Contraception methods must include 1

highly effective and 1 additional effective (barrier) method ofcontraception from screening until at least 1 year followinglymphodepleting chemotherapy. There are insufficient exposure data to provide any recommendation concerning the duration of contraception following treatment with bb2121. Any decision regarding contraception after bb2121 infusion should be discussed with the treating physician. - Agree to abstain from breastfeeding during study participation. There are insufficient exposure data to provide any recommendation concerning the total duration of abstaining from breastfeeding following treatment with bb2121. Any decision regarding breastfeeding after bb2121 infusion should be discussed with the treating physician. - Refrain from tissue donation including egg donation or any other tissue/blood/organ donations for at least 1 year following lymphodepleting chemotherapy. There are insufficient exposure data to provide any recommendation concerning the duration of refraining from tissue donation following treatment with bb2121. Any decision regarding tissue donation after bb2121 infusion should be discussed with the treating physician. Male subjects must: - Practice true abstinence* or agree to use a condom during sexual contact with a pregnant female or a female of childbearing potential for at least 1-year post lymphodepleting chemotherapy even if he has undergone a successful vasectomy. Subjects will be followed from screening until at least 1 year following last lymphodepleting chemotherapy. There are insufficient exposure data to provide any recommendation concerning the duration of refraining from tissue donation following treatment with bb2121. Any decision regarding tissue donation after bb2121 infusion should be discussed with the treating physician. Note: Highly effective methods are defined in the protocol. True absinence is defined in the protocol. A female of childbearing potential is defined in the protocol.

Exclusion criteria

The presence of any of the following will exclude a subject from enrollment: 1. Subjects with known central nervous system involvement with myeloma. 2. History or presence of clinically relevant central nervous system (CNS) pathology such as epilepsy, seizure, paresis, aphasia, stroke, subarachnoid hemorrhage or other CNS bleed, severe brain injuries, dementia, Parkinson's disease, cerebellar disease, organic brain syndrome, or psychosis. (Note: this criterion does not apply to subjects undergoing retreatment unless Grade 4 neurotoxicity was observed following prior treatment with bb2121). 3. Subjects with active or history of plasma cell leukemia, Waldenstrom's macroglobulinemia, POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes), or clinically significant amyloidosis. 4. Subjects with solitary plasmacytomas or non-secretory myeloma without other evidence of measurable disease. 5. Inadequate hepatic function defined by AST and/or ALT > 2.5 × upper limit of normal (ULN) and total bilirubin > 1.5 × ULN (unless due to Gilbert’s syndrome and direct bilirubin is <= 1.5 x ULN). 6. Inadequate renal function defined by CrCl <= 45 ml/min using Cockcroft-Gault equation. 7. International ratio (INR) or partial thromboplastin time (PTT) > 1.5 × ULN, or history of Grade >=2 hemorrhage within 30 days, or subject requires ongoing treatment with chronic, therapeutic dosing of anti-coagulants (eg, warfarin, low molecular weight heparin, or Factor Xa inhibitors). 8. Inadequate bone marrow function defined by absolute neutrophil count (ANC) < 1000 cells/mm3 in the absence of growth factor support (filgrastim within 7 days or peg-filgrastim within 14 days of screening) and platelet count < 50,000 mm3 in the absence of transfusion support (platelet transfusion within 7 days of screening). 9. Echocardiogram or MUGA with left ventricular ejection fraction < 45%. 10. Inadequate pulmonary function as defined as oxygen saturation (Sa02) < 92 % on room air. 11. Ongoing treatment with chronic immunosuppressants (eg, cyclosporine or systemic steroids at any dose). Intermittent topical, inhaled or intranasal corticosteroids are allowed. 12. Previous history of an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation or treatment with any gene therapy-based therapeutic for cancer or investigational cellular therapy for cancer or BCMA targeted therapy. 13. Evidence of human immunodeficiency virus (HIV) infection. 14. Seropositive for and with evidence of active viral infection with hepatitis B virus (HBV) - Subjects who are hepatitis B surface antigen (HBsAg) negative and HBV viral DNA negative are eligible - Subjects who had hepatitis B but have received an antiviral treatment and show non-detectable viral DNA for 6 months are eligible - Subjects who are seropositive because of hepatitis B virus vaccine are eligible - Subjects with known HBV infection should have undetectable HBV viral load and be maintained on anti-viral therapy to prevent HBV reactivation. 15. Seropositive for and with active viral infection with hepatitis C virus (HCV) - Subjects who had hepatitis C but have received an antiviral treatment and show no detectable HCV viral RNA for 6 months are eligible. 16. Subjects with a history of class III or IV congestive heart failure (CHF) or severe non-ischemic cardiomyopathy, unstable or poorly controlled angina, myocardial infarction, or ventricular arrhythmia within the previous 6 months prior to starting study treatment. 17. Subjects with second malignancies in addition to myeloma if the second malignancy has required therapy in the last 3 years or is not in complete remission; exceptions to this criterion include successfully treated non-metastatic basal

cell or squamous cell skin carcinoma, carcinoma in situ of the cervix, carcinoma in situ of the breast, or incidental histologic finding of prostate cancer (T1a or T1b using the TNM [tumor nodes, metastasis clinical staging system]) or prostate cancer that is curative. 18. Subjects who are pregnant, or who intend to become pregnant during participation in the study. 19. Subject with known hypersensitivity to any component of bb2121 product, cyclophosphamide, fludarabine or tocilizumab. 20. Subject has any significant medical condition, laboratory abnormality, or psychiatric illness that would prevent the subject from participating in the study. 21. Subject has any condition including the presence of laboratory abnormalities, which places the subject at unacceptable risk if he/she were to participate in the study. This includes systemic fungal, bacterial, viral, or other infection that is uncontrolled (defined as exhibiting ongoing signs/symptoms related to the infection and without improvement, despite appropriate antimicrobial treatment) or requiring IV antimicrobials for management. 22. Subject has any condition that confounds the ability to interpret data from the study.

Calendar

(Last Update: 10/04/2025)

Authorization	Start of Trial	First patient inclusion	Halted	Restarted
30/01/2018	05/03/2018	06/03/2018	Not aported	Not aported

End of recruitment	Premature end (Spain)	Premature End (Global)	Trial end (Spain)	Trial end (Global)
08/11/2018	Not aported	Not aported	06/07/2022	20/12/2023

Sponsor

Celgene Corporation Estados Unidos

86 Morris Avenue NJ 07901 Summit

Contact Person

ClinicalTrialDisclosure

+1 913 709 6862

+1 913 266 0394

ClinicalTrialDisclosure@bms.com

Monetary support: Celgene Corporation

Sponsor type: Commercial

Ceim

CEIm de la Comunidad Foral de Navarra

C/ Irunlarrea, 3 31008 Pamplona

ceic@cfnavarra.es

Sites

Closed (07/06/2022)

CLINICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

Pamplona/Iruña

NAVARRA

Closed (07/06/2022)

Institut Catala D'oncologia

Badalona

BARCELONA

Medication

Autologous T lymphocyte-enriched population of cells transduced with a lentiviral vector

Solución para perfusión

-

Active Principles: Autologous CD3+ T Cells Expressing BCMA Chimeric Antigen Receptor|

Orphan **Experimental**

Has results