

Een multicenter, open-label fase 1/2-onderzoek naar GEN3014 (HexaBody®-CD38) bij gerecidiveerd of refractair multipel myeloom en andere hematologische maligniteiten.

Gepubliceerd: 30-03-2021 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Dosisescalatiefase: Primair: • Bepalen van de RP2D en de MTD (voor zover die wordt bereikt) van GEN3014 • Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van GEN3014 Secundair: • Karakteriseren van de PK-eigenschappen van GEN3014 • Karakteriseren van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52305

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GCT3014-01

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Acute Myeloïde Leukemie (AML), B-celmyeloom, bloed kanker, Multiple Myeloma (MM)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Genmab

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 'first-in-human', hematologische kanker, open label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosisescalatie:

- Incidentie van DLT
- Veiligheid: Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen (adverse events, AE's) en ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE's), waaronder veranderingen in laboratoriumwaarden, vitale functies, elektrocardiogrammen (ECG's)
- Verdraagbaarheid: Dosisonderbrekingen, vertraging en dosisintensiteit

Uitbreidingsgedeelte Deel A [cohorten met alleen GEN3014]:

- ORR

Uitbreidingsgedeelte Deel B [gerandomiseerde H2H]:

- ORR

Secundaire uitkomstmaten

Dosisescalatie:

- Niet-compartmentele PK-parameters (indien haalbaar):
 - o Maximale concentratie (C_{max})
 - o Tijd tot C_{max} (t_{max})
 - o Concentratie vóór toediening (C_{dal})
 - o Oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve vanaf tijdstip nul tot het laatste te kwantificeren monster ($AUC_{0-laatste}$) en vanaf tijdstip nul tot 168 uur (AUC_{0-168u})
 - o Accumulatieverhoudingen in C_{max} (RA, C_{max}) en AUC (RA, AUC)
- Daarnaast kan een populatie-PK-modelbenadering worden gebruikt
- Farmacodynamische markers in bloed- en tumormonsters, waaronder frequenties van NK-cellen (natural killer-cellen) en andere leukocytensubgroepen en complementanalyses
- Anti-GEN3014-antilichamen
- Objectief responspercentage (objective response rate, ORR)
- Klinisch voordeelpercentage (clinical benefit rate, CBR)
- Duur van respons (duration of response, DOR)
- Tijd-tot-respons (time-to-response, TTR)
- Progressievrije overleving (progression-free survival, PFS)
- Totale overleving (overall survival, OS)

Uitbreidingsgedeelte Deel A [cohorten met alleen GEN3014]:

- CBR
- DOR
- TTR

- PFS
- OS
- Veiligheid: Incidentie en ernst van AE's en SAE's, waaronder veranderingen in laboratoriumwaarden, vitale functies, ECG's
- Immunogeniciteit: Anti-GEN3014-antilichamen
- Niet-compartmentele PK-parameters (indien haalbaar):
 - o C_{max}
 - o t_{max}
 - o C_{dal}
 - o AUC_{0-laatste} en AUC_{0-168u}
 - o RA, C_{max}, RA, AUC, en RA, C_{dal}
- Daarnaast kan een populatie-PK-modelbenadering worden gebruikt
- Farmacodynamische markers in bloed- en tumormonsters, met inbegrip van frequenties van NK-cellen en andere leukocytensubgroepen en complementanalyses

Uitbreidingsgedeelte Deel B [gerandomiseerde H2H]:

- C_{dal}-niveaus van GEN3014 IV of daratumumab SC in kuur 3 op dag 1
- VGPR of beter
- CR of beter
- DOR
- TTR
- PFS
- OS
- Tijd tot de volgende behandeling (time to next therapy, TTNT)

- Veiligheid: Incidentie en ernst van AE's en SAE's, waaronder veranderingen in laboratoriumwaarden, vitale functies, ECG's
- Immunogeniciteit: Anti-GEN3014-antilichamen, anti-daratumumab-antilichamen, anti-rHuPH20-antilichaam

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er bestaat een on vervulde medische behoefte aan nieuwe werkzame behandelingen voor de groep patiënten met gerecidiveerd of refractair multipel myeloom en andere hematologische maligniteiten bij wie de ziekte niet langer reageert op de standaardbehandelingen.

Het doel van dit fase 1/2-onderzoek is het karakteriseren van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK), farmacodynamiek en preliminaire anti-tumoractiviteit van GEN3014 bij proefpersonen met RRMM en andere hematologische maligniteiten.

In het dosisescalatiegedeelte zullen dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT's) worden gemonitord om de aanbevolen fase 2-dosis (recommended phase 2 dose, RP2D) te bepalen, en indien bereikt, de maximaal getolereerde dosis (maximum tolerated dose, MTD), voor zowel RRMM als gerecidiveerde of refractaire (R/R) AML.

Na het dosisescalatiegedeelte worden in het uitbreidingsgedeelte Deel A (cohorten met alleen GEN3014), de klinische activiteit van GEN3014 met de RP2D bij anti-CD38 mAb-naïef RRMM, anti-CD38 mAb-refractair RRMM, R/R DLBCL, en R/R AML beoordeeld, evenals de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, farmacodynamiek en biomarkers. Na een tussentijdse analyse van de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens onder anti-CD38 mAb-naïeve proefpersonen met RRMM behandeld met 16 mg/kg en 24 mg/kg GEN3014, zal het uitbreidingsgedeelte Deel B (gerandomiseerde H2H) worden gestart en zal de klinische activiteit van GEN3014 intraveneus (IV) bij de RP2D head-to-head worden geëvalueerd met daratumumab subcutaan (SC) bij proefpersonen met anti-CD38 mAb-naïef RRMM. De hypothese is dat de preklinische observatie van een sterkere complement-gemedieerde tumorceldood door GEN3014 zich kan vertalen naar de klinische situatie; in het bijzonder kunnen proefpersonen met lagere CD38-waarden of hogere expressie van complement-remmende eiwitten baat hebben bij de GEN3014-behandeling.

Doel van het onderzoek

Dosisescalatiefase:

Primair:

- Bepalen van de RP2D en de MTD (voor zover die wordt bereikt) van GEN3014
- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van GEN3014

Secundair:

- Karakteriseren van de PK-eigenschappen van GEN3014
- Karakteriseren van de farmacodynamische eigenschappen van GEN3014
- Evalueren van de immunogeniciteit
- Beoordelen van de preliminaire anti-tumoractiviteit van GEN3014
- Beoordelen van de klinische werkzaamheid van GEN3014

Dosisuitbreidingsfase Deel A [cohorten met alleen GEN3014]:

Primair:

- Beoordelen van de voorlopige anti-tumoractiviteit van GEN3014

Secundair:

- Beoordelen van de anti-tumoractiviteit en werkzaamheid van GEN3014
- Evalueren van de veiligheid van GEN3014
- Karakteriseren van de PK van GEN3014
- Evalueren van de farmacodynamische profielen van GEN3014

Uitbreidingsgedeelte Deel B [gerandomiseerde H2H]:

Primair:

- Vergelijken van de totale respons van GEN3014 IV vs. daratumumab SC bij proefpersonen met anti-CD38 mAb-naïef RRMM

Secundair:

- Vergelijken van tijdsafhankelijkheid in PK tussen GEN3014 IV vs. daratumumab SC
- Beoordelen van de anti-tumoractiviteit van GEN3014 IV vs. daratumumab SC
- Beoordelen van de veiligheid van GEN3014 IV vs. daratumumab SC

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1/2-, open-label, multicenter, multinational onderzoek ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, farmacodynamiek, immunogeniciteit en preliminaire werkzaamheid van GEN3014 bij proefpersonen met RRMM en andere hematologische maligniteiten, inclusief R/R AML en R/R DLBCL. Het onderzoek wordt uitgevoerd in 3 delen: Dosisescalatiegedeelte (fase 1), uitbreidingsgedeelte Deel A (cohorten met alleen GEN3014) (fase 2) en uitbreidingsgedeelte Deel B (gerandomiseerde H2H) (fase 2). Elk deel bestaat uit een screeningsperiode (tot 21 dagen vóór dag 1 van kuur 1), een behandelingsperiode (dag 1 van kuur 1 totdat het onderzoeksmiddel wordt

stopgezet) en een follow-upperiode (d.w.z. een veiligheidsfollow-up van 30 dagen vanaf de laatste dosis onderzoeksmiddel en een follow-up van de overleving).

In het dosisescalatiegedeelte wordt GEN3014 geëvalueerd bij RRMM en R/R AML a.d.h.v. de aangepaste Bayesian Optimal Interval (mBOIN)-opzet. Bij elk dosisniveau (dose level, DL) worden in de eerste behandelingskuur DLT*s beoordeeld, d.w.z. een 28 dagen durende periode voor beoordeling van DLT*s vanaf dag 1 van kuur 1.

Het RRMM-cohort zal als eerste worden geopend. Er worden met betrekking tot het RRMM-cohort voorlopige gegevens over DL's tot 16 mg/kg geanalyseerd, waaronder gegevens over PK, farmacodynamiek, receptorbezetting en veiligheid. Nadat het DL van 16 mg/kg voor het RRMM-cohort is goedgekeurd, kan worden begonnen met het R/R AML-cohort. Voorspellende modellen voor de PK en farmacodynamiek bij R/R AML worden, samen met de preliminaire gegevens over GEN3014 bij RRMM, gebruikt als richtsnoer voor verdere aanpassing van de voorgestelde aanvangsdosis voor het R/R AML-cohort. Er kunnen met betrekking tot zowel RRMM als R/R AML populatiefarmacokinetische modellen worden getest om de optimale dosering en het optimale doseringsschema te kunnen bepalen. De RP2D en MTD (indien bereikt) voor de 2 ziekte-indicaties zullen worden bepaald op basis van de waargenomen toxiciteit bij elk van de indicaties.

In het uitbreidingsgedeelte Deel A (cohorten met alleen GEN3014) zal GEN3014 verder worden geëvalueerd in 4 cohorten: anti-CD38 mAb-naïef RRMM, anti-CD38 mAb-refractair RRMM, R/R DLBCL, en R/R AML op de RP2D geïdentificeerd uit het dosisescalatiegedeelte. De klinische activiteit van GEN3014 wordt beoordeeld samen met de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, farmacodynamiek en biomarkers. Met name voor het anti-CD38 mAb-naïeve cohort zullen daratumumab-naïeve proefpersonen die tijdens de dosisescalatiefase van het onderzoek GEN3014 kregen met een dosis van 16 mg/kg of 24 mg/kg, worden meegeteld voor de inloopenalyse van 10 proefpersonen voorafgaand aan het starten van de H2H-groep.

In het uitbreidingsgedeelte Deel B (gerandomiseerde H2H) zal GEN3014 IV vergeleken worden met daratumumab SC om te evalueren of GEN3014 IV krachtiger kan zijn bij anti-CD38 mAb-naïeve RRMM-proefpersonen. In totaal zullen 80 proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar ofwel GEN3014 IV met de RP2D ofwel naar daratumumab SC met 1800 mg. De proefpersonen zullen worden gestratificeerd volgens lichaamsgewicht (≤ 70 kg en > 70 kg) en aantal eerdere behandelingslijnen (≤ 4 eerdere lijnen en > 4 eerdere lijnen).

Tijdens het dosisescalatiegedeelte beoordeelt een Dosisescalatiecomité (Dose Escalation Committee, DEC) de beschikbare gegevens (inclusief veiligheid) overeenkomstig het DEC-handvest en doet het aanbevelingen voor de volgende DL en/of stelt het de RP2D/MTD aan het Veiligheidscomité voor. Een datamonitoringscomité (DMC) beoordeelt alle veiligheidsinformatie van het onderzoek en stelt aanvullende veiligheidssignalen vast volgens een

Onderzoeksproduct en/of interventie

GEN3014 zal intraveneus worden toegediend en daratumumab zal subcutaan worden toegediend (daratumumab SC). Zowel GEN3014 als daratumumab SC zullen worden toegediend in kuren van 4 weken (d.w.z. 28 dagen) tot progressie van de ziekte, onaanvaardbare toxiciteit of intrekking van de toestemming: eenmaal per week (Q1W) in kuur 1-2; om de 2 weken (Q2W) in kuur 3-6; en om de 4 weken (Q4W) vanaf kuur 7. De eerste dosis GEN3014 in kuur 1 zal worden gesplitst in 2 doses en toegediend op 2 opeenvolgende dagen. Premedicatie (corticosteroïden, antipyretica, antihistaminica, een leukotriënenreceptorantagonist) en postmedicatie (corticosteroïden) zullen worden gegeven om het risico op infusiegerelateerde reacties (infusion-related reactions, IRR's) en aan systemische toediening gerelateerde reacties (systemic administration-related reactions, sARR's) te verminderen. In het dosisesescalatiegedeelte zal GEN3014 getest worden met 6 DL's bij RRMM, waarbij de eerste 2 DL's bij één proefpersoon zullen worden getest, gevolgd door DL's bij een standaard cohort van 3 proefpersonen. Bij het eerste RRMM-cohort (MM-DL1) wordt intra-individuele dosisesescalatie uitgevoerd. Vanaf MM-DL3 (d.w.z. DL 4, 8, 16 en 24 mg/kg) is de aanvankelijke DL-omvang 3 proefpersonen. In het dosisesescalatiegedeelte zijn 3 DL's (4, 8 en 16 mg/kg) gepland bij R/R AML, met standaard cohorten van 3 proefpersonen. Het R/R AML-cohort zal worden gestart nadat in het onderzoek de DL van 16 mg/kg in het RRMM-cohort is goedgekeurd met preliminaire gegevens over veiligheid, PK en farmacodynamiek bij proefpersonen met RRMM die zijn behandeld met GEN3014 bij DL's tot 16 mg/kg. De DL's en het doseringsschema voor het R/R AML-cohort kunnen worden gewijzigd op basis van nieuwe PK-, farmacodynamische en veiligheidsgegevens. In uitbreidingsgedeelte Deel A zullen 3 cohorten proefpersonen (anti-CD38 mAb-naïef RRMM, anti-CD38 mAb-refractair RRMM, en R/R DLBCL) behandeld worden met GEN3014 met de RP2D geïdentificeerd voor RRMM uit het dosisesescalatiegedeelte en een vierde cohort proefpersonen met R/R AML zal behandeld worden met GEN3014 met de RP2D geïdentificeerd voor AML uit het dosisesescalatiegedeelte. Als de preliminaire werkzaamheid en veiligheid gunstig worden bevonden bij de eerste 10 anti-CD38 mAb-naïeve proefpersonen met RRMM die 16 mg/kg of 24 mg/kg kregen (in het dosisesescalatiegedeelte of het uitbreidingsgedeelte Deel A), zullen extra proefpersonen in het anti-CD38 mAb-naïeve RRMM-cohort worden gerandomiseerd om ofwel GEN3014 met de RP2D of daratumumab SC 1800 mg te krijgen.

Inschatting van belasting en risico

- Zie de onderzoeksschema's op pagina 27-57 van het onderzoeksprotocol voor de volledige informatie.

Deelname aan dit onderzoek duurt ongeveer 14 maanden, met ongeveer 34 bezoeken aan de onderzoekslocatie.

Elk onderzoeksbezoek duurt gemiddeld ongeveer 1 - 10 uur, met uitzondering van C1, 2, 3, 4, 5, 6 (zie opmerkingen)

- Bij screening krijgt de patiënt een informatie- en toestemmingsformulier. Dit

wordt doorgenomen en als de patiënt wenst deel te nemen wordt het door de patiënt en de onderzoeker ondertekend. De medische voorgeschiedenis van de patiënt wordt met de patiënt doorgenomen.

- In het onderzoek wordt bij de patiënten lichamelijk onderzoek gedaan, inclusief bepaling van de temperatuur, bloeddruk, hartfrequentie, ademhalingsfrequentie en zuurstofconcentratie in het bloed en bepaling van lengte en lichaamsgewicht.
- Er wordt bloed- en urineonderzoek uitgevoerd. Afname van bloed kan pijn doen of een blauwe plek veroorzaken.
- De proefpersonen worden getest op hepatitis B, C en cytomegalovirus en ook op hiv als dit niet eerder is gedaan.
- Er worden ecg's gemaakt, en CT-, PET-, MRI-scans of röntgenfoto's.
- Bij vrouwen die een kind kunnen krijgen, wordt een zwangerschapstest uitgevoerd.
- Zo mogelijk wordt bij screening een tumormonster van een eerder afgenomen tumorbiopsie opgevraagd of er kan optioneel een vers biopsie worden genomen. Risico's van tumorbiopsie zijn pijn en er is een kleine kans op een bloeding. De biopsieprocedure wordt doorgaans onder lokale anesthesie uitgevoerd.
- Bij patiënten in het dosisuitbreidingsdeel kan een beenmergbiopsie en/of beenmergaspiratie worden uitgevoerd als dit klinisch aangewezen is. Dit wordt uitgevoerd onder lokale anesthesie.
- Tijdens bezoeken wordt bij de patiënt geïnformeerd naar ongewenste voorvallen (bijwerkingen) en het medicatiegebruik.
- De patiënten worden behandeld met een niet-geregistreerd geneesmiddel, GEN3014. Het infuus van het onderzoeksmiddel kan tot bijwerkingen leiden en tot infusiegerelateerde reaction/systemische toediening gerelateerde reacties. Daarvoor zullen premedicatie worden gegeven om de laatste twee soorten reacties te verminderen.
- Mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksmiddel die al bekend zijn worden beschreven in het patiënteninformatieblad en de Investigator's Brochure.

Contactpersonen

Publiek

Genmab

Kalvebod Brygge 43
Copenhagen 1560
DK

Wetenschappelijk

Genmab

Kalvebod Brygge 43
Copenhagen 1560
DK

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Dosisescalatiedeel:

- Hij/zij moet minimaal 18 jaar oud zijn.
- Hij/zij moet voorafgaand aan de screeningsprocedures een informatie- en toestemmingsformulier (ICF) ondertekenen. Elke proefpersoon moet, als dat volgens lokale of nationale regelgeving is vereist, een apart ICF ondertekenen als hij of zij ermee akkoord gaat om monsters af te staan voor analyse van genomische biomarkers (DNA en RNA).
- Bij de proefpersoon moeten verse beenmergmonsters zijn afgenomen tijdens screening.
- Hij/zij heeft een ECOG-functioneringsscore van 0, 1 of 2 (ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group)
- Hij/zij heeft aanvaardbare uitslagen van het laboratoriumonderzoek tijdens screening, dat wil zeggen:
 - a) een creatinineklaring (Clcr) of serumcreatinineklaring (Clcr) ≥ 50 ml/min die is berekend met de formule van Cockcroft-Gault of een serumconcentratie van creatinine $\leq 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN);
 - b) serumconcentratie van alanine-aminotransferase (ALAT) $\leq 2,5 \times$ ULN;

c) serumconcentratie van aspartaat-aminotransferase (ASAT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$;
d) totaal bilirubine $\leq 2 \times \text{ULN}$; Opmerking: Een proefpersoon met het syndroom van Gilbert kan

aan het onderzoek meedoen bij een totaal bilirubine $\leq 3 \text{ ULN}$ en direct bilirubine $\leq 1,5 \text{ ULN}$.

e) hemoglobine $\geq 8 \text{ g/dl}$ ($\geq 80 \text{ g/l}$ of $\geq 5 \text{ mmol/l}$); Opmerking: Een bloedtransfusie met rode

bloedcellen is toegestaan tijdens screening om aan dit criterium te kunnen voldoen.

f) Absoluut aantal neutrofielen $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ ($> 1.000/\mu\text{l}$); Opmerking: Er mag tijdens de

screeningsperiode G-CSF worden toegediend om aan dit criterium te kunnen voldoen.

g) aantal bloedplaatjes $> 50 \times 10^9/\text{l}$ ($> 50.000/\mu\text{l}$); Opmerking: Een bloedtransfusie met

bloedplaatjes is toegestaan tijdens screening om aan dit criterium te kunnen voldoen.

h) normale stollingsstatus: protrombinetijd (PT), internationaal gestandaardiseerde

protrombinetijdratio (INR), geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT).

- Een vrouw die zwanger kan worden, moet akkoord gaan met het gebruik van adequate anticonceptie tijdens het onderzoek en tot 12 maanden na de laatste toediening van GEN3014. Met adequate anticonceptie wordt een zeer doeltreffende anticonceptiemethode bedoeld. In landen waar 2 zeer doeltreffende anticonceptiemethoden zijn vereist, moeten beide methoden worden toegepast om aan het onderzoek mee te kunnen doen.

- Een vrouw die een kind kan krijgen, moet bij screening een negatieve serumtest op bèta-humaan choriongonadotropine ($\beta\text{-hCG}$) hebben.

- Een vrouw moet ermee akkoord gaan om tijdens het onderzoek en tot 12 maanden na toediening van de laatste dosis GEN3014 geen eicellen (ova, oöcyten) te doneren voor medisch begeleide voortplanting.

- Een man die een seksuele relatie heeft met een vrouw die een kind kan krijgen en bij wie geen

vasectomie is uitgevoerd, moet akkoord gaan met het gebruik van een barrièremethode als anticonceptie, bijv. een condoom met zaaddodend(e) schuim / gel / film / crème / vaginale tablet of een partner hebben die gebruik maakt van een afsluitend kapje (pessarium of cervixkapje) met zaaddodend(e) schuim / gel / film / crème / vaginale tablet, en alle mannen mogen tijdens het onderzoek en tot 12 maanden na toediening van de laatste dosis GEN3014 geen sperma doneren.

Specifieke inclusiecriteria voor RRMM:

- Gedocumenteerd multipel myeloom op basis van de onderstaande criteria en vastgestelde ziekteprogressie bij het meest recente eerdere behandelingsschema op basis van de IMWG-criteria:

o voorafgaande documentatie van $\geq 10\%$ monoklonale plasmacellen in het beenmerg of aanwezigheid van een met een biopsie aangetoond plasmacytoom;
EN

o meetbare ziekte bij de start van de behandeling op basis van:

- een IgG-, IgA-, IgD- of IgM-myeloom: serumconcentratie M-proteïne $\geq 0,5$ g/dl (≥ 5 g/l) of urineconcentratie M-proteïne ≥ 200 mg/24 uur;

OF

- lichte keten myeloom: vrije lichte ketens (FLC's) in serum ≥ 10 mg/dl en afwijkende ratio

van de kappa en lambda FLC's in het serum.

OPMERKING: Proefpersonen met RRMM moeten alle standaardbehandelingen gehad hebben, zoals bepaald door de onderzoeksarts.

- Voor anti-CD38 mAb-naïeve RRMM-proefpersonen: De proefpersoon heeft eerder minimaal 3 behandelingslijnen gekregen, waaronder in willekeurige volgorde een proteasoomremmer (proteasome inhibitor, PI) en een immunomodulerend imide geneesmiddel (immunomodulatory imide drug, IMiD); of de proefpersoon is zowel refractair voor een PI als voor een IMiD; of de proefpersoon heeft eerder ≥ 2 behandelingslijnen gekregen als er in 1 van die lijnen een combinatie van een PI en IMiD was opgenomen. Opmerking: Proefpersonen mogen niet zijn behandeld met antilichamen tegen CD38. Anti-CD38 mAb-naïeve proefpersonen met RRMM kunnen worden gerekruteerd uit Zweden, Frankrijk, Spanje, Nederland en Australië, en uit landen waar geen anti-CD38-behandelingen beschikbaar zijn.

- Voor anti-CD38 mAb-behandelde RRMM-proefpersonen: De proefpersoon heeft ten minste 2 eerdere behandelingslijnen gekregen en moet daratumumab of isatuximab gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis GEN3014 hebben gestaakt. Opmerking: De proefpersonen mogen geen ander anti-CD38-antilichaam hebben gekregen, behalve daratumumab of isatuximab.

- Kaliumgehalte $\geq 3,0$ mEq/l ($\geq 3,0$ mmol/l); en gecorrigeerd serumcalcium $\leq 14,0$ mg/dl ($\leq 3,5$ mmol/l) of vrij geïoniseerd calcium $\leq 6,5$ mg/dl ($\leq 1,6$ mmol/l).

Specifieke inclusiecriteria voor R/R AML:

- Gerecidiveerd of refractair AML, zowel de novo als secundair; Gefaald op alle conventionele behandelingen. Acute promyelocytair leukemie (APL) is uitgesloten van dit onderzoek. Opmerking: Recidief wordt gedefinieerd als $\geq 5\%$ BM-blasten bij patiënten bij wie eerder sprake was van een CR, of als opnieuw verschijnen van blasten in het bloed, of als ontwikkeling van extramedullair AML. Refractair betekent dat er na de eerste behandeling geen CR wordt bereikt.
- De proefpersoon heeft gerecidiveerd AML en heeft eerder minimaal 2 behandelingen voor AML gekregen, met uitzondering van hydroxyureum.
- De proefpersoon heeft refractair AML en heeft eerder minimaal 1 behandelingslijn voor AML gekregen, met uitzondering van hydroxyureum.
- De levensverwachting van de proefpersoon wordt bij screening geschat op minimaal 3 maanden.

Inclusiecriteria (Uitbreidingsgedeelte Deel A [cohorten met alleen GEN3014]):
Elke potentiële proefpersoon moet aan alle volgende criteria voldoen om in aanmerking to komen voor opname in het uitbreidingsgedeelte Deel A van het onderzoek:

- De proefpersoon moet minimaal 18 jaar oud zijn.
- Moet voorafgaand aan de screeningsprocedures een informatie- en toestemmingsformulier ondertekenen. Elke proefpersoon moet, als dat volgens lokale of nationale regelgeving is vereist, een apart informatie- en toestemmingsformulier ondertekenen als hij of zij ermee akkoord gaat om monsters af te staan voor analyse van genomische biomarkers (DNA en RNA).
- Functionele status volgens ECOG van 0, 1, of 2 voor MM en AML; ECOG FS 0 of 1 voor DLBCL.
- Moet verse beenmergmonsters hebben laten afnemen bij de screening.
- Heeft aanvaardbare laboratoriumtestresultaten tijdens de screeningsperiode (zie bovenstaande lijst in Inclusiecriteria, Dosisescalatiegedeelte).
- Een vrouw die zwanger kan worden moet akkoord gaan met het gebruik van adequate anticonceptie tijdens het onderzoek en tot 12 maanden na de laatste toediening van GEN3014. Adequate anticonceptie wordt gedefinieerd als zeer doeltreffende anticonceptiemethoden. In landen waar 2 zeer doeltreffende anticonceptiemethoden vereist zijn, zullen beide methoden vereist zijn voor opname in het onderzoek.
- Een vrouw die zwanger kan worden, moet

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria (Dosisescalatiegedeelte en Uitbreidingsgedeelte Deel A [Cohorten met alleen GEN3014]):

Elke potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van behandeling in het dosisescalatiegedeelte en/of het uitbreidingsgedeelte Deel A (Cohorten met alleen GEN3014) van het onderzoek.

- Eerdere behandeling met anti-CD38-gerichte behandelingen (bijv. daratumumab, isatuximab, CD38 CAR-T, bispecifieke Ab) in het anti-CD38 mAb-naïeve RRMM-cohort. Opmerking: Eerdere blootstelling aan daratumumab of isatuximab is toegestaan voor met anti-CD38 mAb behandelde RRMM-proefpersonen in het dosisescalatiegedeelte en het anti-CD38 mAb-refractaire RRMM-cohort in het uitbreidingsgedeelte Deel A.
- Behandeling met een antikankermiddel (bijv. kleine moleculen, antilichamen, chimere antigen receptor T-cel [CAR-T]-therapie), chemotherapie,

bestralingstherapie of een grote operatie binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis GEN3014.

- Behandeling met een onderzoeksmiddel binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van wat korter is, voorafgaand aan de eerste dosis GEN3014.

- Cumulatieve dosis corticosteroïden die hoger is dan het equivalent van ≥ 140 mg prednison binnen een periode van 2 weken vóór de eerste dosis GEN3014.

- Heeft klinisch significante hartziekte, waaronder:

- o Myocardinfarct binnen 1 jaar voorafgaand aan de eerste dosis GEN3014, of instabiele of ongecontroleerde ziekte/aandoening gerelateerd aan of van invloed op de hartfunctie (bijv. instabiele angina pectoris, congestief hartfalen, New York Heart Association klasse III-IV) ongecontroleerde hartritmestoornis (CTCAE v5.0 graad 2 of hoger) of klinisch significante ECG-afwijkingen.

- o 12-afleidingen-ECG bij de screening met een baseline-QT-interval gecorrigeerd volgens Fridericia's formule (QTcF) >480 msec.

- Toxiciteiten vanwege eerdere behandelingen voor kanker zijn niet verminderd tot het uitgangsniveau of tot graad 1 of minder, met uitzondering van alopecia en perifere neuropathie.

- Primaire tumor van het centraal zenuwstelsel (CZS) of bekende betrokkenheid van het CZS bij de screening.

- Heeft een bekende voorgeschiedenis van/positieve serologie voor hepatitis B (tenzij immuun ten gevolge van vaccinatie of tenzij passieve immunisatie ten gevolge van Ig-therapie):

- o Positieve test op antilichamen tegen het hepatitis B-kernantigeen (anti-HBc)

en

- o Negatieve test op antilichamen tegen het hepatitis B-oppervlakteantigeen (anti-HBs).

- Bekende medische voorgeschiedenis of aanhoudende hepatitis C-infectie die niet is genezen.

- Bekende voorgeschiedenis van seropositiviteit voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).

- Wordt momenteel behandeld met een ander experimenteel middel.

- Een vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft of die van plan is om zwanger te worden tijdens dit onderzoek of binnen 12 maanden na de laatste dosis GEN3014.

- Een man die van plan is om een kind te verwekken tijdens dit onderzoek of binnen 12 maanden na de laatste dosis GEN3014.

Specifieke exclusiecriteria voor RRMM:

- Eerdere allogene HSCT.

- Autologe HSCT binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosis GEN3014.

Specifieke exclusiecriteria voor R/R AML:

- $<5\%$ blasten in bloed of beenmerg bij de screening.

- Eerdere autologe HSCT.

- Allogene HSCT binnen 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosis GEN3014.

- Actieve graft-versus-host-ziekte die immunosuppressieve behandeling vereist.

Alle immunosuppressieve medicatie (bijv. calcineurineremmers) moet ≥ 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis GEN3014 worden gestopt.

Aanvullende exclusiecriteria voor alle proefpersonen:

- Voorgeschiedenis van allergische reacties die worden toegeschreven aan verbindingen van soortgelijke werkzame stoffen of hulpstoffen.
- Heeft een bekende eerdere (binnen 3 jaar) of huidige maligniteit anders dan de diagnose bij toelating, met uitzondering van:
 - a. cervixcarcinoom van stadium 1B of lager.
 - b. niet-invasief basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid.
 - c. niet-invasief oppervlakkig blaascarcinoom.
 - d. prostaatkanker met een huidige PSA-waarde $< 0,1$ ng/ml.
 - e. elke geneesbare kanker met een CR van > 2 jaar.
- Eerdere behandeling met levende, verzwakte vaccins binnen 28 dagen vóór de start van het onderzoeksmiddel. Voorbeelden van levende vaccins zijn onder meer: vaccin voor mazelen, bof, rodehond, varicella/zoster (waterpokken), gele koorts, hondsdolheid, Bacillus Calmette-Guérin en tyfus. Seizoensgriepvaccins voor injectie zijn over het algemeen vaccins met gedood virus en zijn toegestaan; intranasale griepvaccins (bijv. FluMist®) zijn echter levende verzwakte vaccins en zijn niet toegestaan. Experimentele en/of niet-toegelaten vaccinaties tegen SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) zijn niet toegestaan.

Bijkomende exclusiecriteria voor RRMM:

- Bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor mAb's, humane eiwitten, hyaluronidase of hulpstoffen (zie GEN3014 IB en daratumumab IB).

Exclusiecriteria (uitbreidingsgedeelte Deel B [gerandomiseerde H2H]):

Elke potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van behandeling in Uitbreidingsgedeelte Deel B (gerandomiseerde H2H) van het onderzoek.

- Eerdere of gelijktijdige behandeling met CD38-gerichte behandelingen (bijv. daratumumab, isatuximab, CD38 CAR-T, bispecifieke Ab) voor RRMM.
- Behandeling met een antikankermiddel (bijv. kleine moleculen, antilichamen, CAR-T-celtherapie), chemotherapie, bestralingstherapie of een grote operatie binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie. Houd rekening met de verschillende tijdschemavereisten overeenkomstig de plaatselijke gezondheidsautoriteiten.
- Behandeling met een onderzoeksmiddel (inclusief onderzoeksvaccins tegen kanker) binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van wat langer is, voorafgaand aan randomisatie.
- Bestralingstherapie voor de behandeling van plasmacytoma binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie (palliatieve bestraling voor pijnbestrijding secundair aan lytische laesie is toegestaan).
- Een maximale cumulatieve dosis dexamethason van 160 mg binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie.
- Heeft klinisch significante hartziekte, waaronder:
 - o Myocardinfarct binnen 6 maanden vóór de datum van randomisatie, of instabiele

of ongecontroleerde ziekte/aandoening gerelateerd aan of van invloed op de hartfunctie (bijv. instabiele angina pectoris, congestief hartfalen, ongecontroleerde hartritmestoornissen van New York Heart Association klasse III-IV (CTCAE v5.0 graad 2 of hoger), of klinisch significante afwijkingen van het elektrocardiogram (ECG).

o 12-afleidingen-ECG bij de screening met een baseline-QT-interval gecorrigeerd volgens Fridericia's formule (QTcF) >480 msec.

- Toxiciteiten vanwege eerdere behandelingen voor kanker zijn niet verminderd tot het uitgangsniveau of tot graad 1 of minder, met uitzondering van alopecia en perifere neuropathie.

- Primaire tumor van het centrale zenuwstelsel (CZS), huidige of voorgeschiedenis van betrokkenheid van het CZS bij de onderzochte ziekte.

- Heeft een bekende voorgeschiedenis van/positieve serologie voor hepatitis B (tenzij immuun ten gevolge van vaccinatie of tenzij passieve immunisatie ten gevolge van Ig-therapie):

o Positieve test op antilichamen tegen het hepatitis B-kernantigeen (anti-HBc) en

o Negatieve test op antilichamen tegen het hepatitis B-oppervlakteantigeen (anti-HBs).

- Bekende seropositiviteit voor hepatitis C (behalve in het geval van een aanhoudende virologische respons [SVR], gedefinieerd als aviremie ten minste 12 weken na voltooiing van antivirale therapie.

- Bekende positiviteit voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), met 1 of mee

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 19-01-2022
Aantal proefpersonen: 27
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Darzalex
Generieke naam: Daratumumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: HexaBody®-CD38
Generieke naam: GEN3014

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-03-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-06-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-09-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-09-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2022
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)

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

Ander register

EudraCT

CCMO

ID

IND 146079

EUCTR2020-003781-40-NL

NL75422.056.21