

# Een fase 1 en 2a open-label onderzoek voor de evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, immunogeniciteit en antitumoractiviteit van LAVA-051 bij patiënten met recidiverende of refractaire chronische lymfatische leukemie, multipel myeloom of acute myeloïde leukemie

Gepubliceerd: 15-12-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Primaire doelstellingen: Deel 1 - dosisescalatie • Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van LAVA-051 bij patiënten met recidiverende/refractaire CLL, MM of AML. • Het bepalen van de RP2D van LAVA-051 bij patiënten met recidiverende/...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Leukemieën            |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51940

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

LAVA-051

### Aandoening

- Leukemieën

- Leukemieën

### **Synoniemen aandoening**

bloedkanker, ziekte van Kahler

### **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** LAVA Therapeutics BV

**Overige ondersteuning:** LAVA Therapeutics BV

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** CD1d, chronische lymfatische /acute myeloïde leukemie, Fase I/IIa, multipel myeloom

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Deel 1 - dosisescalatie

- De frequentie en ernst van AE's volgens versie 5.0 van de CTCAE en de ASTCT-graderingscriteria voor CRS.
- De frequentie van DLT's en het type DLT's.

Deel 2 - dosisuitbreiding

- De frequentie en ernst van AE's bij de betreffende RP2D volgens de CTCAE- en ASTCT-graderingscriteria.

### **Secundaire uitkomstmaten**

Deel 1 - dosisescalatie, en deel 2 - dosisuitbreiding

- Antitumorrespons:
  - o Voor CLL-patiënten: de respons volgens de meest recente richtlijn van de International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL).

- o Voor MM-patiënten: de respons volgens de meest recente criteria van de International Myeloma Working Group (IMWG).
- o Voor AML-patiënten: de respons volgens de meest recente criteria van het European LeukemiaNet (ELN).
- Farmacokinetische parameters.
- De aanwezigheid of ontwikkeling van antilichamen tegen LAVA-051.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond en motivering:

LAVA-051 is een V\*9V\*2-T-cellen inzettend bispecifiek antilichaam van 27,3 kDa dat V\*9V\*2 T-cellen inzet voor de vernietiging van tumorcellen op een tumordoelwitafhankelijke manier. V\*9V\*2-T-cellen zijn een T-celpopulatie die een cruciale rol speelt bij het bewaken van het immuunsysteem en in staat is tumorcellen te detecteren en erop in te werken. De V\*9V\*2-T-celreceptoren (TCR's) op deze cellen merken conformatieveranderingen in butyrofiline (BTN) 3A1 op die worden geïnduceerd door fosfoantigenen, die in tumorcellen meestal in hogere mate tot expressie worden gebracht. De aanwezigheid van V\*9V\*2-T-cellen in solide en bloedtumoren hangt nauw samen met de overleving van patiënten, wat het belang van deze cellen onderstreept. Benaderingen die de tumortargeting en activering van V\*9V\*2-T-cellen verbeteren, worden verondersteld een uitstekend potentieel te bieden voor de ontwikkeling van nieuwe, werkzame en veilige behandelingen tegen kanker.

LAVA-051 bestaat uit twee VHH-domeinantilichamen (antilichamen die bestaan uit één variabel domein van de zware keten van een antilichaam met uitsluitend zware ketens), gekoppeld via een glycine-serinelinker met 5 aminozuren. Eén kant herkent de Vδ2-keten van de γδ-TCR en richt zich daarmee op Vγ9Vδ2-T-cellen. De andere kant is specifiek voor differentiatiecluster 1d (CD1d), een tumorantigeen; daardoor verbindt LAVA-051 V\*9V\*2-T-cellen kruislings met tumorcellen, met de activering van de V\*9V\*2-T-cellen tot gevolg. Dit leidt tot degranulatie van de V\*9V\*2-T-cellen, de secretie van cytolytische moleculen en het daaropvolgend afsterven van de kankercellen. Daarnaast is LAVA-051 in staat activering van invariante Natural KillerT-cellen (-iNKT-cellen te induceren via binding met CD1d en stabilisering van de interactie tussen CD1d en de invariante TCR van iNKT-cellen. Geactiveerde iNKT-cellen kunnen directe cytotoxiciteit uitoefenen op tumorcellen die CD1d tot expressie brengen en kunnen daarnaast verschillende cytokinen produceren

die de activiteit en het cytotoxisch vermogen van andere immuuncellen, waaronder V $\gamma$ 9V $\delta$ 2-T-cellen, bevorderen om verdere lyse van tumorcellen teweeg te brengen. Aangezien het bekend dat V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T-cellen ook als antigeenpresenterende cellen kunnen fungeren, kunnen ze bij hun activering bovendien aanzetten tot een respons van naïeve CD4- en CD8-T-cellen. Deze unieke eigenschap kan bijdragen aan het ontstaan en de verspreiding van \*conventionele\* T-celresponsen, wat een verdere uitbreiding van de antitumor-immuunrespons tot gevolg heeft.

In een normale fysiologie zijn CD1d en de familieleden ervan structureel verwant aan Major Histocompatibility Complex-klasse (MHC-klasse) I-glycoproteïnen en zijn ze betrokken bij de presentatie van lipideantigenen aan CD1d-beperkte T-cellen, waaronder iNKT-cellen. Afgaande op door de sponsor verrichtte analyses van tumormonsters van patiënten onthulden CLL-, MM- en AML-cellen die afkomstig waren van patiënten dat CD1d tot expressie wordt gebracht bij variërende gemiddelde fluorescentie (MF-) indexwaarden per indicatie (MF-index voor CLL 1,0-114,4; MM 0,9 tot 159,2; AML 0,7 en 32,7). V $\gamma$ 9V $\delta$ 2-T-celgemedieerde lyse van tumorcellen werd op consistente wijze waargenomen in de meeste monsters van patiënten, waarbij een breed bereik van MF-indices van CD1d van ~1 tot ~ 94 werd weergegeven. De unieke eigenschappen van LAVA-051 en de capaciteiten van de unieke effectorcellen waarop LAVA-051 zich richt, worden verondersteld de potentie te hebben om een aanzienlijke positieve uitwerking te hebben op de behandeling van patiënten met recidiverende/refractaire CLL, MM of AML. Ondanks de huidige behandelingsmethoden is er nog steeds een on vervulde behoefte met betrekking tot patiënten bij wie deze ziekten zijn geconstateerd, doordat de overgrote meerderheid van de patiënten te maken krijgt met een recidief van de ziekte, niet gevoelig is voor of resistentie ontwikkelt tegen behandelingen en uiteindelijk aan de gevolgen van de ziekte overlijdt.

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doelstellingen:

Deel 1 - dosisescalatie

- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van LAVA-051 bij patiënten met recidiverende/refractaire CLL, MM of AML.
- Het bepalen van de RP2D van LAVA-051 bij patiënten met recidiverende/refractaire CLL, MM of AML

Deel 2 - dosisuitbreiding

- Het bevestigen van de veiligheid en verdraagbaarheid van LAVA-051 in ziektespecifieke dosisuitbreidingscohorten.

Secundaire doelstellingen:

Deel 1 - dosisescalatie, en deel 2 - dosisuitbreiding

- Het verkennen van de voorlopige antitumoractiviteit van LAVA-051.
- Het evalueren van de farmacokinetiek van LAVA-051.

- Het evalueren van de immunogeniciteit van LAVA-051.

## Onderzoeksopzet

Dit is een open-label multicenteronderzoek bestaande uit fase 1 met dosisescalatie en fase 2a met dosisuitbreiding dat plaatsvindt om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek, immunogeniciteit en antitumoractiviteit van LAVA-051 bij patiënten met recidiverende of refractaire CLL, MM of AML te onderzoeken.

Het onderzoek bestaat uit twee delen. Het eerste deel is een fase 1 open-labelonderzoek met dosisescalatie om de veiligheid en de aanbevolen dosis van LAVA-051 voor fase 2a (RP2D) te bepalen. Het tweede deel is een fase 2a open-labelonderzoek met dosisuitbreiding, waarin het aantal patiënten wordt uitgebreid in ziektespecifieke cohorten (CLL, MM of AML) ter bevestiging van de veiligheid en ter beoordeling van de voorlopige antitumoractiviteit (per ziektecohort) van de respectieve in het eerste deel van het onderzoek vastgestelde aanbevolen doses en schema's. In het dosisuitbreidingsgedeelte kan meer dan één dosis en meer dan één schema geëvalueerd worden als dat nodig is voor een goede bepaling van de aanbevolen dosis en het aanbevolen schema voor verder onderzoek.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten krijgen LAVA-051 via een intraveneuze infusie gedurende 120 minuten per behandeling. Ze krijgen 7 behandelingen in cyclus 1 (deel 1) en 8 behandelingen voor andere cycli. Alleen patiënten in cohort 5 krijgen hun tweede LAVA-051-dosis (kuur 1, dag 8) SC toegediend. De eerste dosis en alle overige doses in cohort 5 worden IV toegediend (maximaal 6 kuren). Na cohort 5 komen er voor IV-toediening van LAVA-051 en SC-toediening van LAVA-051 afzonderlijke patiëntengroepen.

## Inschatting van belasting en risico

Dit is de eerste keer dat LAVA-051 aan mensen wordt toegediend en het is nog niet bekend welke bijwerkingen LAVA-051 bij mensen zal hebben. De volgende mogelijke bijwerkingen kunnen optreden tijdens of na behandeling met LAVA-051:

- Infuusgerelateerde reacties zoals opvliegers, veranderingen in hartslag en bloeddruk, benauwdheid, rugpijn, koorts, netelroos, oedeem (vochtophoping in een bepaald lichaamsdeel), misselijkheid en alle typen huiduitslag. Deze infuusgerelateerde reacties verschijnen meestal vanaf 10 minuten tot 4 uur na de start van de toediening; infuusgerelateerde reacties worden vooral gemeld na de eerste toediening.
- Tumorlyssyndroom voor proefpersonen met CLL en AML. Tumorlyssyndroom kan optreden als veel kankercellen snel afsterven en hun inhoud in uw bloed afgeven. Dit is een zeer ernstige complicatie die schade aan uw nieren kan veroorzaken. Het kan ook een lage bloeddruk, spierkrampen, aanvallen en mogelijk dodelijke hartproblemen veroorzaken. Als uw onderzoeker tijdens de

screening heeft vastgesteld dat u een groot risico loopt op het tumorlyssyndroom, krijgt u tijdens kuur 1 een preventieve behandeling.

- Cytokinen vrijgavesyndroom dat zich kan manifesteren door symptomen zoals koorts, snelle hartslag, kortademigheid, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid en/of blauwachtige kleur van de huid, vingernagels en lippen.
- Toxiciteit als gevolg van CD1d-expressie op niet-tumorweefsels zoals: lever, huid, nieren, darmen, baarmoeder, alvleesklier, bindvlies, bijballen, thymus en amandelen; er zijn geen specifieke toxiciteiten gezien bij apen die een CD1d-antilichaam voor apen kregen
- Het is bekend dat zich problemen kunnen voordoen met het zenuwstelsel bij bepaalde behandelingen die de T cellen activeren. Zulke problemen doen zich vaker voor bij patiënten met het Cytokine Release Syndroom (CRS). Zij zijn dan verward en gedesoriënteerd, lijden aan slapeloosheid, hebben problemen met communiceren, aanvallen, en lijden aan evenwichtsproblemen. De behandelend arts houdt nauwlettend in de gaten of de patiënten neurologische problemen hebben en behandelt deze indien nodig."

### Bloedafname

Bloedafnames kunnen pijn doen of bloeduitstortingen geven.

Alles bij elkaar nemen we 575 ml bij u af tijdens een periode van 24 weken.

Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: iemand die bloed geeft bij de bloedbank, geeft per keer 500 ml bloed. Als u een verminderde hoeveelheid bloedlichaampjes heeft, kan regelmatige afname van bloedmonsters eraan bijdragen dat u bloedarmoede krijgt, waardoor u een bloedtransfusie nodig kunt hebben. Wanneer er op één dag veel bloedmonsters worden afgenomen, gebeurt dit via een infuusnaald, die een canule wordt genoemd. Deze hoeft slechts eenmaal in plaats van meerdere keren te worden ingebracht. De risico's van het inbrengen van de canule zijn: infecties, bloedingen en licht ongemak en hematomen op de prikplaats.

### Beenmergbiopsie/beenmergaspiratie

Afhankelijk van het type kanker dat u heeft, ondergaat u tijdens het hele onderzoek in totaal 3-4 beenmergafnames. Bovendien kan extra beenmerg worden afgenomen in geval van vermoedelijke terugkeer van de ziekte, als de onderzoeker vindt dat het nodig is.

Er wordt een verdovingsmiddel gegeven om het gebied te verdoven en de pijn te verminderen. Toch kan deze procedure zeer pijnlijk zijn. De pijn duurt echter maar 15 tot 30 seconden. Het botgebied kan een dag of twee pijnlijk aanvoelen. Het is mogelijk maar niet waarschijnlijk dat u een infectie of een grote bloeding krijgt. In zeer zeldzame gevallen kunnen mensen een allergische reactie op het verdovingsmiddel krijgen. De allergische reactie kan huiduitslag/netelroos, blozen, jeuk, piepen en benauwdheid in de keel omvatten.

### ECG

Wanneer er een ECG wordt gemaakt, is het mogelijk dat uw huid reageert op de elektroden (hechtpleisters) die op uw borstkas zijn aangebracht. Deze irritatie verdwijnt meestal direct nadat de elektroden zijn verwijderd.

## CT-scan/skeletonderzoek (röntgenfoto)

Wanneer u een CT-scan/skeletonderzoek (röntgenfoto) ondergaat, wordt u blootgesteld aan straling. De extra straling valt binnen de in uw land gestelde grenzen voor dit type extra stralingsblootstelling. Afhankelijk van het type kanker dat u hebt, ondergaat u een MRI-scan. Bij een MRI-scan komt geen straling vrij, maar wordt gewerkt met een magnetisch veld. Het is daarom niet mogelijk een MRI-scan te ondergaan wanneer u een geïmplanteerd elektronisch hulpmiddel (bijvoorbeeld een pacemaker, cochleair implantaat (CI), neurostimulator enz.) of geïmplanteerde metalen of magnetische hulpmiddelen (bijvoorbeeld weefsel-expanders, intracraniële klemmen en stents) heeft.

Ten slotte is het mogelijk dat u zich bij een MRI-scan claustrofobisch voelt (angst voor kleine of afgesloten ruimten), omdat u ongeveer 20 minuten lang stil moet liggen in een nauwe ruimte.

Voor sommige CT-/MRI-scans is het noodzakelijk dat u een contrastmiddel krijgt ingespoten. Er bestaat een kleine kans op een allergische reactie op het contrastmiddel. Deze reactie kan licht (jeuk, huiduitslag, misselijkheid) of ernstig (ademhalingsmoeilijkheden of shocktoestand) zijn. De meeste allergische reacties kunnen met medicijnen onder controle worden gebracht. Informeer de onderzoeker over mogelijke allergieën die u heeft, zoals hooikoorts, jodiumallergie en eczeem, of allergieën voor bijvoorbeeld bijen of voedsel. Het contrastmiddel kan ook uitdroging veroorzaken of de nieren beschadigen, wat in het ergste geval leidt tot nierfalen. Als u bent uitgedroogd of een slechte nierfunctie heeft, kan de onderzoeker voorafgaand aan een CT-scan besluiten een bloedmonster af te nemen om te controleren of uw nieren goed genoeg werken.

## Contactpersonen

### Publiek

LAVA Therapeutics BV

Yalelaan 60  
Utrecht 3584 CM  
NL

### Wetenschappelijk

LAVA Therapeutics BV

Yalelaan 60  
Utrecht 3584 CM  
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)

1. De patiënt moet 18 jaar of ouder zijn op het moment van het ondertekenen van de toestemmingsverklaring.
2. Patiënten met een gedocumenteerde diagnose van CLL, MM of AML die niet reageerden op of een terugval hebben gehad na een eerdere behandeling of die niet vatbaar zijn voor standaardbehandelingen of voor wie geen standaardbehandelingen beschikbaar zijn. Patiënten mogen eerder celtherapie hebben ondergaan.
  - a. CLL/SLL-patiënten (Small Lymphocytic Lymphoma, kleincellig lymfocytair lymfoom):
    - Bewezen ziekte door de aanwezigheid van CD5+CD19+CD23+ B-celklonen in het bloed, beenmerg en/of de lymfeklieren.
    - Patiënten moeten voldoen aan criteria voor de noodzaak tot een behandeling (de meest recente iwCLL-richtlijnen) en moeten een meetbare ziekte (meetbare laesie met een diameter van  $> 1,5$  cm diameter in ten minste één dimensie) en/of lymfocytose hebben.
    - De patiënten moeten ten minste 2 eerdere behandelingslijnen hebben gekregen en bij de patiënten moet ten minste één gerichte behandeling (ibrutinib, venetoclax of soortgelijk) zijn mislukt en patiënten mogen niet reageren op een standaardbehandeling of er is geen standaardbehandeling beschikbaar voor deze patiënten.
  - b. MM-patiënten:
    - Gedocumenteerde diagnose van MM en meetbare ziekte (zie bijlage 6; meetbare ziekte wordt gedefinieerd als monoklonale paraproteïne (M-proteïne) in serum  $\geq 5$  g/L M-proteïne in urine  $\geq 200$  mg/24 uur of abnormale ratio van vrije lichtketen (FLC) met betrokken FLC  $> 100$  mg/L of bewezen plasmacytoom door biopsie\*). \* Als plasmacytoom de enige meetbare parameter is, mag de patiënt niet aan het onderzoek deelnemen vanwege een moeilijke evaluatie van de respons.

- Gedocumenteerde progressie of recidiverende MM volgens de IMWG-criteria voor uniforme respons na  $\geq 3$  eerdere kuren met ten minste één immuunmodulator, een proteasoomremmer en een anti-CD38-monoklonaal antilichaam in willekeurige volgorde.

AML-patiënten:

- Patiënten met recidiverende of refractaire AML (vastgesteld met behulp van criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie [WHO] uit 2016, WHO-classificatie/-definitie van  $\geq 20\%$  blasten) van elk type, uitgezonderd acute promyelocytenleukemie (APL; AML M3). [Patiënten met een myelomonocytische of monocytische afkomst (M4, M5) zijn hoogstwaarschijnlijk positief op de CD1d-expressie].

- Patiënten met recidiverende of refractaire AML (gedefinieerd als hematologisch recidief, moleculair recidief of primair refractaire ziekte volgens de ELN-richtlijn uit 2017).

3. Mannen of niet-zwangere, geen borstvoeding gevende vrouwen met de volgende eigenschappen:

a. Chirurgisch steriel (hysterectomie, bilaterale oöforectomie of salpingectomie, vasectomie)

b. Vrouwen die zwanger kunnen worden met een negatieve zwangerschapstest vóór de eerste dosering en die een uiterst effectief anticonceptiemiddel (ofwel een kans op zwangerschap van  $<1\%$  per jaar: orale contraceptiva, spiraaltje (IUD), hormoonspiraaltje) gebruiken vanaf het moment van ondertekening van de toestemmingsverklaring (ICF) tot en met 90 dagen na de laatste toediening van het IMP. Onthouding wordt niet als een adequaat anticonceptiemiddel beschouwd.

c. Postmenopauzale vrouwen bij wie continue amenorroe gedurende ten minste 12 aaneengesloten maanden zonder andere medische oorzaak en een follikelstimulerend hormoon (FSH) in het serum van  $> 40$  IU/L is vastgesteld.

d. Mannen die een effectief anticonceptiemiddel gebruiken (ofwel het gebruik van een condoom bij een vrouwelijke partner en het gebruik van een uiterst effectief anticonceptiemiddel met een faalpercentage van  $<1\%$  per jaar tijdens geslachtsgemeenschap met een vrouw die kinderen kan baren en die momenteel niet zwanger is vanaf ondertekening van de ICF tot en met 90 dagen na de laatste toediening van het IMP). Onthouding wordt niet als een adequaat anticonceptiemiddel beschouwd.

e. Mannen mogen vanaf ondertekening van de ICF tot en met 90 dagen na de laatste toediening van het IMP geen sperma doneren.

4. Levensverwachting van  $\geq 3$  maanden.

5. ECOG-prestatiestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) van 0 of 1.

6. Voldoende nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] volgens lokaal laboratorium  $> 40$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), leverfunctie [(totale bilirubine  $\leq 2$  keer de bovenlimiet van normaal (ULN), tenzij bij patiënten bij wie het syndroom van Gilbert is vastgesteld en die een totale bilirubine van  $\leq 3$  keer ULN moeten hebben; aspartaataminotransferase (AST) en alanineaminotransferase (ALT)  $\leq 3,0$  keer ULN] en hematologische functie (neutrofielen  $\geq 1 \times 10^9$ /L; tenzij deze waarde beïnvloed wordt door infiltratie van de tumor in het beenmerg; aantal bloedplaatjes  $\geq 75 \times 10^9$ /L, tenzij de tumor het beenmerg is geïnfilteerd, in welk geval het  $\geq 50 \times 10^9$ /L) moet zijn

7. In staat zijn om een ondertekende en van een datum voorziene toestemmingsverklaring te verstrekken voorafgaand aan de start van elke aan het onderzoek gerelateerde procedure die niet wordt beschouwd als standaardzorg. Hieronder vallen ook de vereisten en beperkingen die worden vermeld in de ICF en in het protocol.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Eerdere allogene beenmergtransplantatie indien de patiënt nog steeds actieve acute of chronische graftversus-hostziekte heeft en >10 mg prednison of equivalente corticosteroïden vereist.
2. Gelijktijdige maligniteiten met uitzondering van carcinoma in situ, basaal of squameus celcarcinoom van de huid. Patiënten die 2 jaar of langer vrij zijn van andere primaire kanker mogen aan het onderzoek deelnemen. Gelokaliseerde niet-metastatische prostaatkanker die geen systemische behandeling vereist en waarvoor geen lokale behandeling gepland is, is toegestaan.
3. Ongecontroleerde of ernstige gelijktijdige medische aandoening.
4. Bekende ongecontroleerde aantasting van het centraal zenuwstelsel.
5. Patiënt heeft een actieve, ongecontroleerde of vermoede ontsteking.
6. Een significante geschiedenis van een nier-, neurologische, psychiatrische, long-, endocrinologische, metabolische, immunologische, cardiovasculaire of leverziekte die naar de mening van de onderzoeker nadelige gevolgen heeft voor de deelname van de patiënt aan het onderzoek.
7. Instabiele cardiovasculaire functie gedefinieerd als: (a) symptomatische ischemie of (b) ongecontroleerde klinisch significante geleidingsstoornissen (ofwel ventriculaire tachycardieën in antiarrhythmica zijn uitgesloten; eerstegraads atrioventriculair blok of asymptomatisch linker anterieur fasciculair blok/rechter bundeltakblok (linker anterieur fasciculair blok/rechter bundeltakblok) worden niet uitgesloten) of (c) congestief hartfalen conform New York Heart Association klasse  $\geq 3$  of (d) myocardiaal infarct binnen 3 maanden, of (e) QTc > 480 msec met gebruikmaking van de formule van Fridericia voor correctie van het QT-interval.
8. Een eerdere behandeling met radiotherapie, immuuntherapie, een onderzoeksmiddel of chemotherapie in de 2 weken voor de eerste toediening van het IMP.
9. Een eerdere behandeling met een aminobisfosfonaat IV (bijv. ibandronaat, pamidronaat, zoledronaat enz.) binnen 4 weken voor de eerste toediening van het IMP.
10. Een eerdere behandeling met een systemisch immunosuppressivum binnen 2 weken voor de eerste toediening van het IMP, met uitzondering van het gebruik van systemische corticosteroïden tot een dagelijkse orale dosis van 10 mg prednisolon (of equivalent voor andere steroïden).
11. Een eerdere behandeling met levende en verzwakte levende vaccins binnen 2 weken voor de eerste toediening van het IMP. Andere (nieuwe) soorten vaccins

moeten worden beoordeeld op hun werkingsmechanisme.

12. Eerdere autologe hemopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) of behandeling met chimere

antigeenreceptor (CAR) T-celtherapie binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste toediening van het IMP.

13. Bekende niet aan CLL/MM/AML gerelateerde reeds bestaande klinisch relevante immunodeficiëntieaandoeningen.

14. Patiënten met het syndroom van Richter worden uitgesloten.

15. Positieve resultaten bij serologische tests op HIV-antilichaam (humaan immunodeficiëntievirus), hepatitis B-oppervlakte-antigeen [HBsAg] en hepatitis B-kernantilichamen-negatief (anti-HBc) en hepatitis C-virusantilichamen.

Patiënten die positief zijn op anti-HBc- of hepatitis C-antilichamen, mogen worden toegelaten als ze een negatieve PCR hebben binnen 6 weken voor de eerste toediening van het IMP. Patiënten die PCR-positief zijn, worden uitgesloten.

16. Bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor de excipiënten van het IMP.

17. Een grote operatie binnen 4 weken voor de eerste toediening van het IMP of een geplande operatie gedurende de periode waarin de patiënt wordt verwacht deel te nemen aan het onderzoek.

18. Bekend actief drugs- of alcoholmisbruik volgens de mening van de onderzoeker.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 23-06-2021

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: LAVA-051  
Generieke naam: -

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 15-12-2020  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 08-03-2021  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 26-03-2021  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 04-12-2021  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 20-04-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 21-07-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 30-09-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-10-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 29-11-2022         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-04-2023         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

## 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                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2020-004583-26-NL |
| CCMO     | NL75796.029.20         |