

Een fase 1/2, eerst-in-mens, open-label, dosisverhogingsonderzoek met JNJ-Teclistamab, een gehumaniseerd BCMA x CD3 Bispecifiek Antilichaam bij deelnemers met gerecidiveerde of refractaire multipel myeloom

Gepubliceerd: 21-06-2018 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503438-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelen: • Deel 1 (Dosisverhoging): Het identificeren van de aanbevolen Fase 2-dosis(sen) (RP2Ds) en het aanbevelen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56207

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MajesTEC-1

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

multipel myeloom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: door de opdrachtgever

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dosisuitbreiding, Dosisverhoging, JNJ-64007957, multipel myeloom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

VEILIGHEIDSEVALUATIE

De veiligheid van JNJ-64007957 zal worden beoordeeld door middel van lichamelijke onderzoeken (waaronder basale neurologische beoordeling), ECOG-prestatiestatus, laboratoriumtesten, vitale functies, elektrocardiogrammen, controle van bijwerkingen, en gebruik van gelijktijdig gegeven medicatie. De ernst van bijwerkingen zal worden beoordeeld met behulp van de gemeenschappelijke terminologie criteria voor bijwerkingen van het Amerikaanse "National Cancer Institute" (CTCAE) (Versie 4.03), behalve als volgt:

- In deel 1 en deel 2 wordt CRS beoordeeld volgens een herzien CRS-beoordelingssysteem. In deel 3 wordt CRS beoordeeld volgens het classificatiesysteem van de American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).
- Neurologische bijwerkingen worden in alle delen van het onderzoek beoordeeld op basis van NCI CTCAE versie 4.03. Bovendien zullen in Deel 3 ook een ICE-score en ASTCT-graad worden verzameld voor immuun-effectorcel-geassocieerde neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) -gebeurtenissen.

CRS is geïdentificeerd als een bijwerking van bijzonder belang en vereist verbeterde rapportage en gegevensverzameling voor alle delen van het onderzoek. Neurotoxiciteitsgebeurtenissen Graad ≥ 2 zijn geïdentificeerd als een bijwerking die van bijzonder belang is voor deel 3.

EVALUATIES VAN FARMACOKINETIEK EN IMMUNOGENICITEIT

Van alle deelnemers worden bloedmonsters verzameld teneinde voor farmacokinetische analyses serumconcentratie van teclistamab te meten.

Farmacokinetische parameters zullen na de eerste dosis in Cyclus 1 en na de eerste dosis in Cyclus 3 voor deel 1 en deel 2 worden bepaald. Bij de farmacokinetische analyse kan ook eventueel een verkennende, op populatiefarmacokinetiek gebaseerde benadering worden toegepast. De detectie en karakterisering van antilichamen tegen teclistamab zullen met behulp van een gevalideerde assaymethode worden uitgevoerd teneinde interpretatie van de gegevens over het anti-geneesmiddel-antilichaam mogelijk te maken. In deel 3 wordt de serumconcentratie van teclistamab gebruikt in een farmacokinetische populatie- en blootstellingsresponsanalyse.

FARMACODYNAMIEK EN BIOMARKEREVALUATIES

De biomarkerevaluaties zullen zich richten op 3 hoofddoelen:

1. het evalueren van de immuunresponsen die indicatief zijn voor T-celomleiding voor mogelijke bijdragen aan de teclistamab-respons;
2. het bepalen van het vermogen van teclistamab om minimale residuele ziekte (MRD) te bereiken bij proefpersonen met ten minste een CR; en

3. het bepalen van het klinische voordeel van teclistamab bij proefpersonen met cytogenetische modificaties of andere risicovolle moleculaire subtypes.

Monsters worden verzameld om de bezetting van de receptor (RO) in deel 1 en 2 te evalueren, om de binding van therapeutica aan hun doelwitten op het celoppervlak te kwantificeren.

Secundaire uitkomstmaten

NvT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Multipel myeloom is een kwaadaardige plasmacel-aandoening die wordt gekenmerkt door de productie van monoklonale eiwitten (M-proteïnen) die bestaan uit pathologische immunoglobulinen of fragmenten daarvan, en die hun functie hebben verloren. De proliferatie van multipel myeloom-cellen leidt vervolgens tot verdringing van de normale beenmergniche, terwijl overproductie van het M-proteïne karakteristieke kenmerken van multipel myeloom veroorzaakt, zoals osteolytische laesies, verhoogde gevoeligheid voor infecties, hypercalciëmie, nierinsufficiëntie of -falen, en neurologische complicaties. Ondanks recente belangrijke therapeutische verbeteringen komt de ziekte steeds terug en wordt deze in verband gebracht met extra risicofactoren (bijv., comorbiditeiten), wat de zoektocht naar nieuwe therapeutische benaderingen rechtvaardigt.

In dit opzicht is het B-cel (B-lymfocyt) maturatie-antigeen BCMA (ook bekend als CD269 en TNFRSF17) een type I-membraaneiwit van 20 kilodalton dat lid is van de tumornecrosereceptor-familie. BCMA wordt hoofdzakelijk tot expressie gebracht in B afstammingscellen en selectief geïnduceerd tijdens differentiatie van plasmacellen geassocieerd met het verlies van B-cel-activerende-factor-receptor (BAFF-R). Bovendien wordt BCMA stabiel tot expressie gebracht in multipel myeloom-cellijnen en monsters van patiënten wanneer dat wordt vergeleken met CD138, een belangrijke marker van plasmacellen, wat BCMA een ideaal therapeutisch doelwit maakt.

Recent zijn er verscheidene benaderingen ontwikkeld voor het heroriënteren van T-lymfocyten (T-cellen) naar tumoroppervlakantigenen leidend tot antitumoractiviteit en klinisch voordeel voor patiënten. Dergelijke benaderingen omvatten de ontwikkeling van geneesmiddelen die de tumortolerantie door blokkade van het T-celuitputting-controlepunt, inclusief de remming van cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd antigeen-4 en geprogrammeerde dood

(programmed death)-1, afbraak. Deze resultaten suggereren dat het heroriënteren van T-cellen naar tumoroppervlakantigenen door het gebruik van bispecifieke benaderingen een effectieve manier zou kunnen zijn om het immuunsysteem aan te wenden om celdood in kankercellen te veroorzaken om om betekenisvolle en langdurige klinische responsen te creëren.

Dit is een fase 1/2 studie; Fase 1 omvat deel 1 en deel 2, en de fase 2-component is deel 3. Deze studie zal proefpersonen met recidief of refractair multipel myeloom inschrijven. Deel 3 zal proefpersonen inschrijven in 3 cohorten die verschillen door eerdere therapieën. Cohorte A en C zullen eerst rekruteren/

- Cohort A neemt proefpersonen op met multipel myeloom die zijn blootgesteld aan drievoudige klassen (proteasoomremmer [PI], immunomodulerend geneesmiddel [IMiD] en een monokonaal antilichaam tegen CD38) en die eerder zijn behandeld met ≥ 3 eerdere therapielijnen
- Cohort C zal proefpersonen inschrijven die eerder ≥ 3 eerdere therapielijnen hebben ontvangen, waaronder een PI, een IMiD, een anti-CD38 monokonaal antilichaam en een anti-BCMA-behandeling (chimere antigeenreceptor [CAR] -T-cellen of een antilichaam geneesmiddelconjugaat [ADC])

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503438-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelen: • Deel 1 (Dosisverhoging): Het identificeren van de aanbevolen Fase 2-dosis(sen) (RP2Ds) en het aanbevolen schema dat is beoordeeld als veilig voor JNJ 64007957 • Deel 2 (Dosisuitbreiding): Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van teclistamab bij de RP2Ds • Deel 3 (fase 2): om de werkzaamheid van teclistamab bij de RP2D te evalueren
Secundaire doelen: Deel 1 & 2 • Het karakteriseren van de farmacokinetiek en farmacodynamiek van teclistamab • Het beoordelen van de immunogeniciteit van teclistamab Deel 3 • Om de werkzaamheid van teclistamab bij de RP2D verder te beoordelen • Om MRD te evalueren op de RP2D • Om de veiligheid en verdraagbaarheid van teclistamab bij de RP2 verder te beoordelen

Onderzoeksopzet

Dit is een eerst-in-mens (First-In-Human; FIH), fase 1/2, open-label, dosisverhogingsonderzoek in meerdere studiecentra met dosisuitbreiding om de RP2D te identificeren en om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, en voorlopige anti myeloom van teclistamab (JNJ 64007957) dat is toegediend aan volwassen deelnemers met gerecidiveerde of refractaire multipel myeloom te evalueren. De algehele veiligheid van het onderzoeksgeneesmiddel zal door het veiligheidsevaluatieteam (Safety Evaluation Team; SET) worden beoordeeld in deel 1 en 2.

De studie zal in 3 delen worden uitgevoerd: dosisverhoging (deel 1), dosisverhoging bij voorgestelde RP2D's (deel 2) en fase 2 dosisverhoging bij cohorten proefpersonen met recidief of refractair multipel myeloom met onvervulde medische behoefte (deel 3).

De studie werd gestart met een tweewekelijks (dwz elke 2 weken [Q2W]) IV-doseringsschema. De sponsor begon met een wekelijks IV-doseringsschema, nadat de opkomende veiligheids- en farmacokinetische gegevens van het Q2W IV-doseringsschema hadden aangetoond dat proefpersonen na dag 8 na de eerste dosis mogelijk niet voldoende blootstelling aan teclistamab hadden. Er werd ook een wekelijks SC-doseringsschema gestart. Op basis van opkomende veiligheids- en farmacokinetische gegevens kan de SET alternatieve dosering voorstellen; ook schema's zoals maandelijkse dosering of geleidelijke verlenging van het doseringsinterval van wekelijks tot tweewekelijks tot maandelijks kunnen worden onderzocht. Variaties in dosering, inclusief bracketing op gewicht en fixed dosering, zullen ook worden beoordeeld zijn in deel 1, deze proefpersonen zullen overgaan op dosering op basis van gewicht na de invoering van amendement 14. Na amendement 13 zal een deel 1-cohort worden toegevoegd dat teclistamab zal ontvangen dat is afgeleid van een nieuw productieproces van een geneesmiddel.

Deel 1 (dosisverhoging):

Wekelijkse doseringscohort:

Dosis escalatie voor zowel IV- als SC-toediening zal beginnen met een dosisniveau dat is goedgekeurd door het Safety Evaluation Team (SET), en de daaropvolgende dosisniveaus zullen worden geselecteerd op basis van een statistisch model en met behulp van alle beschikbare gegevens om veilige en toelaatbare RP2D(s) te identificeren.

Het totale aantal proefpersonen dat in Deel 1 wordt behandeld, is afhankelijk van het aantal onderzochte dosisniveaus en het aantal proefpersonen dat op elk dosisniveau is geregistreerd. De steekproefomvang voor IV-toediening is ongeveer 100 proefpersonen, en voor SC-dosering ongeveer 150 proefpersonen. Er wordt een gespreide inschrijvingsstrategie toegepast. Voor elk dosisniveau is een minimuminterval van 72 uur na de eerste dosis voor de eerste proefpersoon vereist.

Experimentele cohorten kunnen worden toegevoegd aan Deel 1, om de inname van tocilizumab als premedicatie en dagelijks lage doseringen van dexamethason te onderzoeken tijdens de voorbereidingsdoseringen en begin van cyclus 1.

In deel 2 (dosisuitbreiding) worden de voorgestelde RP2D ('s) verder onderzocht en kunnen tot 40 proefpersonen teclistamab ontvangen op de voorgestelde RP2D ('s) bepaald in deel 1 om de voorlopige antitumoractiviteit en veiligheid verder te karakteriseren bij andere proefpersonen relevante dosis (doses).

Deel 3

De inschrijving voor deel 3 begint nadat ten minste 20 proefpersonen gedurende ten minste 1 cyclus zijn behandeld met SC teclistamab bij 1500 µg / kg. De sponsor kan ook bepalen dat er aanvullende proefpersonen nodig zijn om de veiligheid en dosis verder te evalueren voordat hij doorgaat naar deel 3.

Alle delen

Ziekte-evaluaties; inclusief perifeer bloed; 24-uurs urinecollecties, beenmergmonsters en beeldvorming, indien van toepassing; wordt uitgevoerd per IMWG. De ziektestatus zal worden geëvalueerd volgens de consensusaanbevelingen van IMWG voor responscriteria op de behandeling van multipel myeloom. Proefpersonen zullen het studiegeneesmiddel blijven ontvangen tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming, overlijden of einde van het onderzoek, gedefinieerd als 2 jaar na de eerste dosis van de laatste proefpersoon. De sponsor zal ervoor zorgen dat proefpersonen die baat blijven hebben bij de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel, de behandeling kunnen voortzetten na het einde van het onderzoek volgens de lokale voorschriften.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn verschillende behandelingsschema's opgenomen in deze studie; het schema dat u volgt, is afhankelijk van wanneer u bent ingeschreven voor het onderzoek. Uw onderzoeksarts zal u uitleggen welk schema u ontvangt. Behandeling wordt gegeven op wat bekend staat als een "kuur". De duur van een kuur hangt af van het behandelingsschema. U kunt het onderzoeksgeneesmiddel via een intraveneuze infusie (via de ader) of via een subcutane injectie (onder de huid) krijgen. Doseringsschema's: - Het onderzoeksgeneesmiddel kan wekelijks, tweewekelijks of maandelijks worden gegeven. Subcutane (SC) toediening begint op een wekelijks schema, maar tweewekelijkse, of maandelijkse dosering kan worden verkend. Als u het onderzoeksgeneesmiddel op een wekelijks subcutaan schema krijgt, zal u worden geïnformeerd als uw subcutane doseringsschema zal veranderen. - Als u werkt volgens het wekelijks IV of SC doseringsschema, wordt de behandeling driemaal toegediend in een kuur van 21 dagen. Dit betekent dat u op de dagen 1, 8 en 15 van elke kuur van 21 dagen een onderzoeksgeneesmiddel krijgt. - Als u het tweewekelijkse of maandelijkse IV of SC doseringsschema volgt, wordt de behandeling 2 keer gegeven in een kuur van 28 dagen. Dit betekent dat u een onderzoeksgeneesmiddel krijgt op dag 1 en 15 van elke kuur van 28 dagen. Bij maandelijkse dosering is dag 15 niet van toepassing Ziekenhuisopname en observatievereisten na toediening van het studiegeneesmiddel Wekelijks doseringsschema: - Kuur 1 dag 1; u wordt ten minste 36 uur (intraveneuze infusie) of 48 uur (subcutane injectie) vanaf het begin van de infusie / injectie in het ziekenhuis opgenomen. - Kuur 1 dag 8; u zult ten minste 24 uur na het begin van de infusie / injectie in het ziekenhuis worden opgenomen. - Voor kuur 1 dag 15 en Kuur 2 Dag 1, blijft u op de site ter observatie gedurende ten minste 2 uur (intraveneuze infusie) of voor ten minste 4 uur (subcutane injectie). Voor daaropvolgende infusies / injecties kunt u na beoordeling door het onderzoekspersoneel het ziekenhuis verlaten. Tweewekelijks/Maandelijks doseringsschema - Kuur 1 dag 1; u wordt ten minste 36 uur (intraveneuze infusie) of 48 uur (subcutane injectie) vanaf het begin van de infusie / injectie in het ziekenhuis opgenomen. - Kuur 1 dag 15; u zult ten minste 24 uur na

het begin van de infusie / injectie in het ziekenhuis worden opgenomen. - Voor kuur 2 blijft u op de site gedurende ten minste 2 uur na de infusie / injectie voor observatie. Voor daaropvolgende infusies / injecties kunt u na beoordeling door het onderzoekspersoneel het ziekenhuis verlaten. Als u bijwerkingen heeft, moet u mogelijk worden opgenomen in het ziekenhuis na andere infusies / injecties. De opnameduur kan veranderen nadat alle beschikbare gegevens zijn beoordeeld. U wordt op de hoogte gebracht als de duur van de hospitalisatie zal veranderen. voorbereidende dosering: Mogelijk ontvangt u één of meer voorbereidende-doses voordat de eerste volledige dosis van het onderzoeksgeneesmiddel is gegeven op kuur 1 dag 1 van de wekelijkse, tweewekelijkse of maandelijkse schema's hierboven. voorbereidende-doses worden gegeven bij lagere doses (niet noodzakelijkerwijs dezelfde dosis) en de daaropvolgende doses worden op een hoger niveau gegeven. Als u het onderzoeksgeneesmiddel intraveneus krijgt, wordt u ten minste 36 uur vanaf het begin van elke voorbereidende infusie in het ziekenhuis opgenomen. Dit is een aanvulling op de ziekenhuisopname-eisen die zijn vereist voor kuur 1-infusies in de bovenstaande doseringsschema's. Als u het onderzoeksgeneesmiddel subcutaan krijgt toegediend, wordt u vanaf het begin van elke voorbereidende-injectie gedurende ten minste 48 uur in het ziekenhuis opgenomen. Dit is een aanvulling op de ziekenhuisopname-eisen die zijn vereist voor kuur 1-injecties in de bovenstaande doseringsschema's. Deel 3: Startdosis U krijgt 2 startdoses in de week voordat de eerste volledige dosis van het onderzoeksgeneesmiddel wordt gegeven. Startdoses worden gegeven in lagere doses dan de volledige behandelingsdosis om bijwerkingen te beheersen (zie rubriek Risico's hieronder). U wordt vanaf het begin van elke startdosis ten minste 48 uur in het ziekenhuis opgenomen. Volledige doses Nadat de startdoses zijn voltooid, wordt teclistamab 4 keer gegeven in een kuur van 28 dagen. Dit betekent dat u het onderzoeksgeneesmiddel krijgt op dag 1, 8, 15 en 22 van elke kuur. Het aantal teclistamab-doses dat u krijgt, is onbekend, omdat het afhangt van hoe u op de behandeling reageert. U wordt ten minste 48 uur in het ziekenhuis opgenomen vanaf het begin van de eerste volledige dosis op kuur 1 dag 1. Voor doses na kuur 1 dag 1 mag u het ziekenhuis verlaten nadat u bent gecontroleerd door het ziekenhuispersoneel. Als u bijwerkingen ervaart, moet u mogelijk ook na de andere doses in het ziekenhuis worden opgenomen. De duur van de ziekenhuisopname kan veranderen nadat alle beschikbare gegevens zijn beoordeeld. U wordt geïnformeerd als de duur van de ziekenhuisopname verandert. Voorbehandelingsmedicijnen U krijgt voorbehandelingsmedicijnen vóór elke startdosis en vóór de eerste volledige dosis op kuur 1 dag 1. Als u bepaalde bijwerkingen heeft of uw onderzoeker denkt dat dit nodig is, krijgt u vóór andere doses teclistamab voorbehandelingsmedicijnen.

Inschatting van belasting en risico

Multipel myeloom is een kwaadaardige plasmacelstoornis die wordt gekenmerkt door de productie van monoklonale eiwitten (M-eiwitten) die bestaan **uit pathologische immunoglobulinen of fragmenten daarvan, die hun functie hebben verloren. De proliferatie van multipel myeloomcellen leidt tot verplaatsing van het beenmerg, terwijl overproductie van M-proteïne kenmerkende kenmerken van multipel myeloom veroorzaakt, zoals osteolytische laesies, verhoogde vatbaarheid voor infecties, hypercalciëmie, nierinsufficiëntie of falen, en neurologische complicaties. Ondanks recente grote therapeutische verbeteringen, keert de ziekte terug en wordt geassocieerd met aanvullende risicofactoren

(bijv. Comorbiditeiten of toenemende leeftijd), wat de noodzaak van nieuwe therapeutische benaderingen rechtvaardigt.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Antwerpseweg 15-17
Beerse B-2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Antwerpseweg 15-17
Beerse B-2340
BE

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. ≥ 18 jaar oud., 2. Gedocumenteerde diagnose van multipel myeloom volgens diagnosecriteria van de IMWG., 3. Deel 1 en Deel 2: Meetbaar multipel myeloom dat is gerecidiveerd na, of refractair is voor, erkende therapieën met bekende

klinische voordelen bij gerecidiveerd/refractair multipel myeloom, of dat intolerant is voor de erkende multipel myeloom-therapie*, en naar het oordeel van de behandelende arts een kandidaat is voor behandeling met teclistamab. Voorgaande therapielijnen moeten tijdens het verloop van de behandeling een PI, een IMiD en een anti-CD38 monoclonaal antilichaam, in elke willekeurige volgorde, omvatten. Deelnemers die geen PI, IMiD of anti-CD38 monoclonaal antilichaam konden verdragen, zijn toegestaan. Zie rubriek 8.1 van het protocol met betrekking tot voorgaande behandeling met anti-CD38-therapie*. In deel 2 (dosisexpansie), moet naast de bovenstaande criteria, de multipel myeloom meetbaar zijn volgens de huidige IMWG-gepubliceerde richtlijnen door middel van een centrale laboratoriumbeoordeling. Als er geen centrale laboratoriumbeoordeling beschikbaar is, moet de relevante lokale meting minimaal 25% groter zijn dan het minimaal vereiste niveau. Part 3 Meetbare ziekte Cohort A, Cohort C: Multipel myeloom moet meetbaar zijn volgens centrale laboratorium beoordeling:

- Serum monoklonaal paraproteïne (M-eiwit) niveau $\geq 1,0$ g / dL of urine M-eiwit niveau ≥ 200 mg / 24 uur; of
- Multipel myeloom met lichte keten zonder meetbare ziekte in het serum of de urine: serumimmunoglobulinevrije lichte keten (FLC) ≥ 10 mg / dL en abnormale serumapplicoglobuline kappa lambda FLC-ratio.

Voorafgaande behandeling * Cohort A : proefpersonen moeten 1) ≥ 3 eerdere therapielijnen hebben gehad en 2) eerder een PI, een IMiD en een anti-CD38 monoklonaal antilichaam ontvangen. * Cohort C: kreeg ≥ 3 eerdere therapielijnen met een PI, een IMiD, een anti-CD38 monoklonaal antilichaam en een anti-BCMA-behandeling (met CAR-T-cellen of een ADC). 4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatusscore van 0 of 1., 5. Klinische laboratoriumwaarden van de voorbehandeling voldoen tijdens de selectiefase aan de vooraf gedefinieerde criteria (zie tabel op pagina 49 van het protocol), 6. Een vrouwelijke deelnemerster die zwanger kan worden moettijdens de selectie en voorafgaand aan de eerste dosis van het studiegeneesmiddel een negatieve zwangerschapstest hebben, waarbij gebruik wordt gemaakt van een zeer gevoelige zwangerschapstest met ofwel serum (β humaan choriongonadotrofine [β -hCG]) ofwel urine., 7. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd en vruchtbare mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn, moeten ermee instemmen een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken ($<1\%$ /jaar misluktingspercentage). Anticonceptie moet beginnen op het moment van ondertekening van de ICF, doorgaan tijdens de studiebehandeling, inclusief tijdens dosisonderbrekingen, en tot 6 maanden en 3 maanden na de laatste dosis studiegeneesmiddel, respectievelijk voor vrouwelijke en mannelijke proefpersonen. De anticonceptiemethode moet overeenkomen met de lokale regelgeving met betrekking tot het gebruik van anticonceptiemethoden voor deelnemers aan klinische studies. , 8. Deelnemer moet een toestemmingsformulier (informed consent form; ICF) ondertekenen, waarin wordt aangegeven dat hij of zij het doel van, en de procedures die zijn vereist voor, de studie begrijpt en bereid is om aan de studie deel te nemen. Er moet toestemming worden verkregen voorafgaand aan initiatie van enige studiegerelateerde test of procedure die geen onderdeel vormt van standaard zorg voor de ziekte van de deelnemer., 9. Bereid en in staat om te voldoen aan de verbodsbepalingen en beperkingen die in

dit protocol zijn gespecificeerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgaande behandeling met enige therapie die is gericht op BCMA, met uitzondering van Cohort C in Part 3., 2. Voorgaande antitumortherapie zoals hieronder aangegeven, voorafgaand aan de eerste dosis van het studiegeneesmiddel: • Doelgerichte (targeted) therapie, epigenetische therapie, of behandeling met een experimenteel geneesmiddel of het gebruik van een invasief experimenteel medisch hulpmiddel/apparaat binnen 21 dagen of ten minste 5 keer een halfwaardetijd, welke korter is. • Multipel myeloom-behandeling met een monoklonaal antilichaam binnen 21 dagen • Cytotoxische therapie binnen 21 dagen • Therapie met proteasoomremmer binnen 14 dagen • Therapie met immuunmodulerend middel binnen 7 dagen • Gen-gemodificeerde adoptieve celtherapie (bijv. Chimere antigeenreceptor-gemodificeerde T-cellen, natural killer [NK] -cellen) binnen 3 maanden • Radiotherapie binnen 14 dagen of focale straling binnen 7 dagen 3. Toxiciteiten van voorgaande antikankertherapie*ⁿ welke niet tot basislijnniveaus of tot Graad 1 of lager zijn verdwenen behalve bij alopecie of perifere neuropathie., 4. Een cumulatieve dosis corticosteroiden equivalent aan ≥ 140 mg prednison hebben ontvangen binnen de periode van 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het studiegeneesmiddel. (omvat geen voorbehandelingsmedicijnen), 5. Stamceltransplantatie: • Een allogene stamceltransplantatie binnen 6 maanden. Personen die een allogene transplantatie ontvingen, moeten gedurende 6 weken afwezig zijn van alle immunosuppressieve medicatie zonder tekenen van graft-versus-host-ziekte. • Een autologe stamceltransplantatie ≤ 12 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het studiegeneesmiddel hebben ondergaan., 6. Bekende actieve betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel of vertoning van klinische tekenen van meningeale betrokkenheid bij multipel myeloom., 7. Plasmacelleukemie ($>2,0 \times 10$ tot de 9de/L plasmacellen met standaard differentiaal), Waldenstrom*^{mse} macroglobulinemie, POEMS-syndroom (polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonaal eiwit, en huidveranderingen), of primaire amyloid*^{de} lichte keten amyloid*^{dose}., 8. Bekend als zijnde seropositief voor humaan immunodeficiëntievirus of verworven immuundeficiëntiesyndroom., 9. Hepatitis B-infectie of een risico op reactivering van het hepatitis B-virus zoals gedefinieerd volgens de richtlijnen van de American Society of Clinical Oncology. Eligibiliteit wordt bepaald door de onderzoeker zoals beschreven in het protocol. In het geval de infectiestatus onduidelijk is, zijn kwantitatieve niveaus nodig teneinde deze te bepalen. Actieve Hepatitis C-infectie (zoals gemeten door middel van positieve hepatitis C-virus (HCV)-RNA testen), in deelnemers met positieve anti-HCV antibody of deelnemers met een geschiedenis van HCV-antilichaam-positiviteit., 10. Pulmonaal gecompromitteerd waarbij gebruik van extra zuurstof is vereist om voldoende oxygenatie te behouden., 11.

Bekende allergieën, overgevoeligheid, of intolerantie voor het onderzoeksgeneesmiddel (teclistamab) of voor de hulpstoffen daarvan., 12. Enige ernstige onderliggende medische aandoening, zoals: • Bewijs van ernstige actieve virale infectie, bacteriële infectie, of ongecontroleerde systemische schimmelinfectie; • Actieve auto-immuunziekte of een gedocumenteerde geschiedenis van auto-immuunziekte met uitzondering van vitiligo, diabetes type I en eerdere auto-immune thyroïditis die momenteel euthyroid is op basis van klinische symptomen en laboratoriumtests; • Psychiatrische aandoeningen (bijv., alcohol- of drugsgebruik), dementie, of veranderde mentale toestand; • Beroerte, aanval of of voorbijgaande ischemische aanval binnen 6 maanden na ondertekening van ICF. • Elk ander probleem dat het vermogen van de deelnemer om de geplande behandeling in het studiecentrum te ontvangen of te verdragen of het vermogen om het toestemmingsformulier te begrijpen zou kunnen verhinderen of elke andere aandoening waarbij deelname, naar het oordeel van de onderzoeker, niet in het belang van de deelnemer zou kunnen zijn (bijv. het welzijn zou kunnen aantasten) of die de in het protocol gespecificeerde testen/procedures zou kunnen belemmeren, beperken, of de resultaten ervan zou kunnen verdraaien., 13. Zwanger of borstvoeding gevend, of van plan zijn zwanger te worden tijdens de deelname aan deze studie of binnen 6 maanden na ontvangst van de laatste dosis van het studiegeneesmiddel., 14. Van plan zijn om een vrouw zwanger te maken tijdens de deelname aan deze studie of binnen 3 maanden na ontvangst van de laatste dosis van het studiegeneesmiddel., 15. Zware operatie binnen 2 weken tot de eerste dosis, of nog niet volledig zijn hersteld van een operatie, of geplande operatie in de periode dat de deelnemer naar verwachting aan de studie gaat deelnemen of binnen 2 weken na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel. 16. De volgende hartaandoeningen: • New York Heart Association stadium III of IV congestief hartfalen • Myocardinfarct of coronaire bypass-transplantaat (CABG) ≤6 maanden voorafgaand aan de inschrijving • Geschiedenis van klinisch significante ventriculaire aritmie of onverklaarde syncope, waarvan wordt aangenomen dat ze niet vasovagaal van aard zijn of als gevolg van uitdroging • Geschiedenis van ernstige niet-ischemische cardiomyopathie 17. Actieve maligniteiten (dwz voortschrijdend of verandering van behandeling nodig in de afgelopen 24 maanden) anders dan de ziekte die wordt onderzocht. De enige toegestane uitzonderingen zijn: • Niet-spieerinvasieve blaaskanker. • Huidkanker (niet-melanoom of melanoom) die de afgelopen 24 maanden is behandeld en die als volledig genezen wordt beschouwd. • Niet-invasieve baarmoederhalskanker die de afgelopen 24 maanden is behandeld en die als volledig genezen wordt beschouwd. • Gelokaliseerde prostaatkanker (NOM0): o Met een Gleason-score van 6, behandeld in de afgelopen 24 maanden of onbehandeld en onder toezicht. o Met een Gleason-score van 3 + 4 die meer dan 6 maanden voorafgaand aan de volledige onderzoeksscreening is behandeld en waarvan wordt aangenomen dat ze een zeer laag risico op herhaling hebben, o Of een voorgeschiedenis van gelokaliseerde prostaatkanker en het ontvangen van therapie met androgeendeprivatie en waarvan wordt aangenomen dat ze een zeer laag risico op recidief hebben. • Borstkanker: o Adequaat behandeld lobulair carcinoom in situ of ductaal carcinoom in situ, o Of een voorgeschiedenis van gelokaliseerde borstkanker en het ontvangen van

antihormonale middelen waarvan wordt aangenomen dat ze een zeer laag risico op herhaling hebben. • Maligniteit die als genezen wordt beschouwd met een minimaal risico op herhaling. 18. Levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis teclistamab.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-01-2019
Aantal proefpersonen:	44
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Teclistamab
Generieke naam:	NAP

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2024
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
Ander register	03145181
CTIS	CTIS2023-503438-40-00
EudraCT	EUCTR2016-002122-36-NL
CCMO	NL66216.029.18