

Een eenarmig fase 2-onderzoek naar bempegaldesleukine (NKTR-214) in combinatie met nivolumab bij patiënten met lokaal gevorderde of uitgezaaide urotheelkanker die niet in aanmerking komen voor cisplatine

Gepubliceerd: 25-02-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

De primaire doelstelling is: • Het evalueren van de anti-tumoractiviteit van bempegaldesleukine (NKTR-214) in combinatie met nivolumab door het objectieve responspercentage (ORR) te beoordelen aan de hand van Response Evaluation Criteria in Solid...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49675

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

The bladder study

Aandoening

- Overige aandoening
- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

blaas kanker

Aandoening

urotheel kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: PPD

Overige ondersteuning: Nektar Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: combinatie therapie, LAGE PD-L1 expressie, NKTR-214, urotheelkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling is:

- Het evalueren van de anti-tumoractiviteit van bempegaldesleukine (NKTR-214) in combinatie met nivolumab door het objectieve responspercentage (ORR) te beoordelen aan de hand van Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versie 1.1 (RECIST 1.1) met een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) bij patiënten van wie de tumoren een lage geprogrammeerde celdood-ligand 1 (PD-L1)-expressie hebben

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het evalueren van het effect van NKTR-214 in combinatie met nivolumab door bij alle behandelde patiënten de ORR te beoordelen aan de hand van RECIST 1.1 met een BICR
- Het evalueren van het effect van NKTR-214 in combinatie met nivolumab door de

DOR te beoordelen aan de hand van RECIST 1.1 met een BICR bij alle behandelde patiënten en patiënten van wie de tumoren een lage PD-L1-expressie hebben

- Het evalueren van het effect van NKTR-214 in combinatie met nivolumab door de ORR en DOR te beoordelen aan de hand van RECIST 1.1 met een beoordeling van de onderzoeker bij alle behandelde patiënten en patiënten van wie de tumoren een lage PD-L1-expressie hebben.
- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van NKTR-214 in combinatie met nivolumab

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De pijlers in de behandeling van blaaskanker zijn van oudsher chemotherapie en operatie. Nieuwe klinische gegevens over de behandeling met checkpointremmers (checkpoint inhibitors, CPI*s) als enkelvoudig middel hebben het behandelandschap echter veranderd. Hoewel de behandeling met CPI*s als monotherapie klinisch relevante, duurzame responsen oplevert bij tweedelijns (2L)- en PD-L1 hoge 1L-patiënten, is er slechts bij 20% tot 45% van de patiënten een respons. Dit wijst erop dat een combinatiebehandeling nodig is om het voordeel van immunotherapie verder te versterken. Bovendien hebben patiënten met een lage PD-L1-expressie een aanzienlijke on vervulde behoefte vanwege de beperking van PD-L1/PD-1-remmers bij deze populatie als 1L-therapie.

Een groeiende hoeveelheid bewijs wijst erop dat bij patiënten met een laag aantal CD8+-T-cellen in de micro-omgeving van de tumor (TIL*s) op baseline de voorspelde respons op immunotherapieën met CPI*s laag is (Daud, 2016a; Daud, 2016b); middelen die zijn ontwikkeld om specifiek CD8+-T-cellen te activeren en te verspreiden, kunnen de klinische resultaten verbeteren bij patiënten met een laag aantal TIL*s.

NKTR-214 richt zich op de IL-2-route en is ontworpen om vertekende duurzame signalering te bieden via de heterodimerische IL-2-receptorroute (IL-2R β *) om zo preferentieel NK- en effector-CD8+-T-cellen te activeren en te verspreiden over Treg-cellen. Voorlopige analyses van het bloed en de tumor van patiënten met flowcytometrie en IHC tonen aan dat met NKTR-214, als een enkelvoudig middel, de hoeveelheid geactiveerde CD4+- en CD8+-T-cellen in perifeer bloed

toeneemt, met een toename van T-celinfiltraten in het tumorweefsel na één dosis NKTR-214.

Daarnaast verhoogt NKTR-214 de PD-1-expressie op T-cellen in het bloed en de tumor nabehandeling met NKTR-214. In het lopende PIVOT-02-onderzoek waren, bij de cutoff van de gegevens op 3 december 2018, 13 gematchte tumorweefselmonsters van baseline en dag 15 tot 21 van cyclus 1 van UC-patiënten beschikbaar voor beoordeling. Van deze gematchte monsters hadden er 10 een PD-L1-expressie van < 1% op tumorcellen op baseline en hadden er 3 een PD-L1-expressie van $\geq 1\%$ op tumorcellen. Zeven van de 10 monsters (70%) die een lage PD-L1 hadden op baseline, waren geconverteerd naar hoog in week 3 van de behandeling. Het vermogen om de immuunomgeving te wijzigen en de PD-1-expressie op effector-CD8+-T-cellen en de tumor te verhogen verbetert mogelijk de effectiviteit van de anti-PD-1-blokkade.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is:

- Het evalueren van de anti-tumoractiviteit van bimegaldesleukine (NKTR-214) in combinatie met nivolumab door het objectieve responspercentage (ORR) te beoordelen aan de hand van Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versie 1.1 (RECIST 1.1) met een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) bij patiënten van wie de tumoren een lage geprogrammeerde celdood-ligand 1 (PD-L1)-expressie hebben

De secundaire doelstellingen zijn:

- Het evalueren van het effect van NKTR-214 in combinatie met nivolumab door bij alle behandelde patiënten de ORR te beoordelen aan de hand van RECIST 1.1 met een BICR
- Het evalueren van het effect van NKTR-214 in combinatie met nivolumab door de DOR te beoordelen aan de hand van RECIST 1.1 met een BICR bij alle behandelde patiënten en patiënten van wie de tumoren een lage PD-L1-expressie hebben
- Het evalueren van het effect van NKTR-214 in combinatie met nivolumab door de ORR en DOR te beoordelen aan de hand van RECIST 1.1 met een beoordeling van de onderzoeker bij alle behandelde patiënten en patiënten met een lage PD-L1-expressie
- Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van NKTR-214 in combinatie met nivolumab

Onderzoeksopzet

Dit is een eenarmig fase 2-onderzoek ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van NKTR-214 in combinatie met nivolumab bij niet voor cisplatine in aanmerking komende patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde urotheelkanker.

Patiënten kunnen worden ingeschreven ongeacht hun PD-L1-expressie op baseline; de inschrijvingen voor het onderzoek zullen echter worden stopgezet wanneer er ten minste 110 patiënten van wie de tumoren een lage PD L1-expressie hebben (gedefinieerd als Combined Positive Score [CPS] < 10; in dit protocol patiënten met lage PD L1 genoemd) (Dako North America, Inc. 2018) zijn ingeschreven. Patiënten met CPS $\geq$ 10 worden geacht een hoge PD-L1-expressie te hebben en zullen als hoge PD-L1-patiënten worden gezien.

Het onderzoek omvat een screeningsperiode, een behandelperiode en een langetermijnfollow-upperiode. Patiënten krijgen de volgende behandeling:

- NKTR-214 0,006 mg/kg IV en nivolumab 360 mg IV q3w (op dag 1 van elke cyclus van 3 weken).

Screening:

Patiënten geven schriftelijke toestemming voor deelname aan het onderzoek voordat er in het protocol gespecificeerde procedures of beoordelingen worden uitgevoerd die niet als onderdeel van de standaardzorg voor de patiënt worden gezien. Na ondertekening van het toestemmingsformulier (ICF) worden patiënten tijdens de screeningsperiode, binnen 28 dagen voor de toediening van de onderzoeksmiddelen, beoordeeld op toelatingscriteria. Bloed voor hematologische en chemische laboratoriumbeoordelingen moet worden afgenomen in de 14 dagen voorafgaand aan de eerste onderzoeksbehandeling; ook moet een ecg worden uitgevoerd in de 14 dagen voorafgaand aan de eerste onderzoeksbehandeling. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben (minimale gevoeligheid van 25 IE/l of equivalente eenheden humaan choriongonadotrofine [HCG]) in de 24 uur voorafgaand aan het begin van het onderzoek. Herscreening na het falen van de screening is één keer toegestaan. Als er sprake is van herscreening van een patiënt, zal er een nieuw ICF worden ondertekend.

Behandelperiode:

De behandelperiode van het onderzoek bestaat uit meerdere cycli van 21 dagen (3 weken) met daarbij horende beoordelingen en procedures. Elke cyclus wordt bepaald door de toedieningsfrequentie van NKTR-214 en nivolumab (q3w).

Patiënten worden behandeld tot ziekteprogressie aan de hand van RECIST 1.1 of tot verlies van klinisch voordeel, overlijden, onaanvaardbare toxiciteit, symptomatische achteruitgang, de beslissing van de onderzoeker om de behandeling stop te zetten, de beslissing van de patiënt om de behandeling stop te zetten of zijn/haar toestemming in te trekken, de patiënt niet meer bereikbaar is voor opvolging, de sponsor besluit het onderzoek te beëindigen of gedurende maximaal 24 maanden behandeling met NKTR 214/nivolumab.

Een groeiende hoeveelheid bewijs geeft aan dat een klein deel van de patiënten met solide tumoren die behandeld worden met immunotherapie klinisch voordeel kunnen hebben ondanks een eerste bewijs van progressieve ziekte (PD). Hierdoor kunnen patiënten met PD volgens RECIST 1.1, maar die anderszins een stabiele of

verbeterde prestatie- en klinische status hebben, behandeld blijven worden in het geval van een waargenomen voordeel volgens de onderzoeker.

Bij de patiënten die doorgaan met de onderzoeksbehandeling NKTR-214/nivolumab na progressie wordt verdere progressie gedefinieerd als een verdere toename van 10% in tumorlast met een minimale absolute toename van 5 mm vanaf het tijdstip van initiële PD. Dit omvat een toename van de som van de diameters van alle doellaesies en/of de diameters van nieuwe meetbare laesies, vergeleken met het tijdstip van initiële PD. Onderzoeksbehandeling moet permanent worden stopgezet na documentatie van verdere progressie.

Patiënten mogen de behandeling blijven krijgen na de initiële door RECIST 1.1 gedefinieerde PD wanneer ze aan de volgende criteria voldoen:

- Door de onderzoeker beoordeeld klinisch voordeel en zonder snelle ziekteprogressie.
- Blijvend voldoen aan alle andere geschiktheidscriteria volgens het onderzoeksprotocol.
- De patiënt verdraagt het/de onderzoeksmiddel(en).
- De patiënt heeft een stabiele ECOG-prestatiestatus
- Behandeling na progressie levert geen vertraging op van een imminente ingreep om ernstige complicaties van ziekteprogressie te voorkomen (bijv. metastasen in het CZS).

Bij de beoordeling van klinisch voordeel moet gekeken worden of de patiënt klinisch achteruitgaat en of het onwaarschijnlijk is dat hij/zij verder baat heeft bij voortzetting van de behandeling. De patiënt moet het toestemmingsformulier voor behandeling na progressieve ziekte ondertekenen voorafgaand aan het voortzetten van de onderzoeksbehandeling.

Langetermijnfollow-up

De langetermijnfollow-up moet doorgaan tot intrekking van toestemming, overlijden, niet meer bereikbaar voor opvolging of beëindiging van het onderzoek door de sponsor. De timing voor de langetermijnfollow-up is als volgt:

- Beoordelingen moeten worden voortgezet zoals beschreven in Tabel 1
- Patiënten moeten gedurende ten minste 100 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling gevolgd worden. Follow-upbezoek 1 dient plaats te vinden 30 dagen na de laatste dosis (± 7 dagen) of kan worden uitgevoerd op de datum van stopzetting als die datum later is dan 42 dagen na de laatste dosis. Follow-upbezoek 1 kan worden gecombineerd met het EOT-bezoek wanneer de bezoeken minder dan 7 dagen na elkaar gepland staan. Follow-upbezoek 2 vindt ongeveer 100 dagen (± 7 dagen) na de laatste dosis onderzoeksbehandeling plaats. Beide follow-upbezoeken moeten in de kliniek plaatsvinden.
- Patiënten moeten worden gevolgd zoals klinisch geïndiceerd.
- Met alle patiënten wordt elke 3 maanden (± 14 dagen) na het follow-upbezoek op dag 100 contact opgenomen voor therapie(ën) na de behandeling, beoordelingen van kwaliteit van leven en overleving. De onderzoekssponsor kan verzoeken om overlevingsgegevens te verzamelen over alle behandelde patiënten buiten het gespecificeerde venster van 3 maanden. Op het moment van dit verzoek zal met

elke patiënt contact worden opgenomen om diens overlevingsstatus vast te stellen tenzij de patiënt toestemming voor alle contact heeft ingetrokken.

- Radiologische tumorbeoordelingen vinden plaats elke 90 ($\pm$ 10) dagen na de laatste radiologische beoordeling en blijven uitgevoerd worden, zelfs wanneer een nieuwe antineoplastische kuur is gestart, tot ziekteprogressie, intrekking van de toestemming door de patiënt, overlijden of beëindiging van het onderzoek door de sponsor.

- In geval van een klinisch significante bijwerking wordt de patiënt gevolgd in verband met de veiligheid tot die over is of tot er permanente gevolgen zijn van alle toxiciteiten die toe te schrijven zijn aan onderzoeksmiddelen. Als de patiënt stopt met het onderzoeksmiddel in verband met een klinisch significante bijwerking wordt de patiënt gevolgd tot de bijwerking over is of totdat de bijwerking stabiel en/of chronisch wordt geacht.

Einde van het onderzoek

Het begin van het onderzoek wordt gedefinieerd als het eerste bezoek van de eerste gescreende patiënt. Het einde van het onderzoek wordt gedefinieerd als het laatste bezoek of de laatste geplande procedure volgens Tabel 1 voor de laatste patiënt. Het onderzoek duurt in totaal maximaal 5 jaar vanaf de inschrijving van de laatste patiënt of tot het moment van de OS-analyse, afhankelijk van wat zich als eerste voordoet.

Bedenk dat de maximale behandelduur met NKTR-214 en nivolumab voor elke patiënt 2 jaar is (zie rubriek 4.2.42).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek omvat een screeningsperiode, een behandelperiode en een langetermijnfollow-upperiode. Patiënten krijgen de volgende behandeling: • NKTR-214 0,006 mg/kg IV en nivolumab 360 mg IV q3w (op dag 1 van elke cyclus van 3 weken).

Inschatting van belasting en risico

Aspecten met betrekking tot baten/risico's

NKTR-214 is over het algemeen goed verdragen in de klinische onderzoeken die tot nu zijn uitgevoerd, zowel in monotherapie als in combinatie met nivolumab, met veelbelovend bewijs van klinische werkzaamheid en een potentieel gunstig baten-risicoprofiel. NKTR-214 is poliklinisch veilig toegediend, ondersteund door passende klinische controle.

Hypotensie is een vastgestelde klinisch significante bijwerking van NKTR-214 en kan effectief behandeld worden met profylaxe en hydratatie richtlijnen. Andere risico's in verband met NKTR-214 zijn cytokine-gerelateerde toxiciteiten (bijv. griepachtige symptomen, huiduitslag, pruritus, vermoeidheid, verhogingen in hepatische transaminasen en creatinineverhogingen), infusiegerelateerde reacties, schildklierdisfunctie, eosinofiele aandoeningen en artralgie. Deze bijwerkingen zijn over het algemeen licht tot matig in ernst en kunnen klinisch

gecontroleerd en behandeld worden. Gevallen van schildklierdisfunctie (hypothyreoïdie, hyperthyreoïdie, thyroïditis), dermatitis, pneumonitis, hepatitis/transaminitis, myocarditis, myositis/myasthenia gravis en vitiligo/hypopigmentatie samenhangend met immuungemedieerde mechanismen zijn geobserveerd bij patiënten die NKTR 214 plus nivolumab kregen; er is echter geen bewijs dat NKTR 214 de frequentie of ernst van imAE*s in verband met nivolumab verhoogt, met de beperking van de kleine steekproefgrootte en de relatief kortere behandelduur voor met NKTR-214 behandelde patiënten.

De voortgezette ontwikkeling van NKTR-214 in combinatie met nivolumab voor de behandeling van diverse vormen van kanker is gerechtvaardigd op basis van een positief baten-risicoprofiel. Bovendien suggereren de vroege werkzaamheidsgegevens samen met de correlatieve biomarker die conversie van PD L1-negatieve patiënten naar PD L1-positieve patiënten aantoont dat de toevoeging van NKTR-214 aan een checkpointremmer (nivolumab) de micro-omgeving van de tumor in PD-L1-negatieve patiënten zodanig kan veranderen dat de combinatie kan bijdragen aan anti-tumoractiviteit met een aanvaardbaar veiligheidsprofiel.

Concluderend laten de momenteel beschikbare veiligheidsgegevens zien dat NKTR-214 en nivolumab een goed verdragen immuno-oncologische combinatietherapie is. Gezien de bemoedigende klinische activiteit en het beheersbare en over het algemeen niet-overlappende toxiciteitsprofiel, rechtvaardigt de mogelijkheid van direct voordeel voor patiënten met beperkte alternatieve behandelingsopties voortgezette klinische beoordeling van de combinatie van NKTR-214 en nivolumab en ondersteunt het verdere ontwikkeling van de combinatie bij patiënten met kanker.

Contactpersonen

Publiek

PPD

Bornweg 12C
Bennekom 6721 AH
NL

Wetenschappelijk

PPD

Bornweg 12C
Bennekom 6721 AH
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)

Elke patient kan met de studie meedoen, indien hij/zij aan de volgende criteria voldoen:

- Man of vrouw die op het moment van de ondertekening van het toestemmingsformulier 18 jaar of ouder is.
- Histologisch of cytologisch vastgelegd urotheelcelcarcinoom (ook wel TCC), waaronder van het nierbekken, de ureters, urineblaas en urethra die inoperabel, plaatselijk gevorderd (T4b, elke N; of elke T, N2-3) of gemetastaseerd (M1, stadium IV) is.
- Histologisch of cytologisch bevestigde lokaal gevorderde en opereerbare of gemetastaseerde urotheelkanker, waaronder histologieën van gemengde urotheelcellen en niet-urotheelcellen. Als de histologie wordt gemengd met niet-urotheelcarcinoom (bijv. plaveiselcelcarcinoom), moet de urotheelcelcomponent dominant zijn (>50% van de totale histologie).
- Tumorweefsel moet worden geanalyseerd door het centrale laboratorium om de PD-L1-status te documenteren.
- Weefsel kan worden afgestaan op een van de twee volgende manieren: 1. Een nieuw biopt dat tijdens de screening wordt afgenomen. 2. Gearchiveerd weefsel ofwel van een FFPE-weefselblok of als niet-aangekleurde delen van het tumorweefsel (zie rubriek 7.5). Archiefweefsel moet zijn verkregen in de 12 maanden voorafgaand aan inschrijving en zonder tussenliggende behandeling.
- ECOG-prestatiestatus ≤ 2
- Meetbare ziekte aan de hand van RECIST 1.1-criteria.
- Patiënten moeten in staat en bereid zijn om het schema van onderzoeksbezoeken en onderzoeksprocedures te volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, die van plan zijn zwanger te worden of bij wie een serum- of urinezwangerschapstest positief is.
2. Actieve metastasen in de hersenen of leptomeningeale metastasen. Patiënten met metastasen in de hersenen komen in aanmerking als deze behandeld zijn en er geen radiografisch bewijs is van progressie gedurende ten minste 4 weken na afronding van de behandeling (bevestigd door beeldvorming van het hoofd die gemaakt is in de 28 dagen voorafgaand aan cyclus 1 dag 1). Ook mogen immunosuppressieve doses van systemische corticosteroiden (> 10 mg/dag prednisonequivalenten) niet nodig zijn gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan cyclus 1 dag 1. Een stabiele dosis van een anti-epilepticum is toegestaan. Behandeling van metastasen in het CZS kan bestaan uit bestraling van de volledige hersenen, stereotactische radiochirurgie of neurochirurgische resectie. Patiënten met metastasen in het CZS die zijn behandeld door middel van een neurochirurgische resectie of hersenbiopsie die is uitgevoerd in de 28 dagen voorafgaand aan cyclus 1 dag 1, komen niet in aanmerking.
3. Eerdere actieve maligniteit in de afgelopen 3 jaar, met uitzondering van plaatselijk te genezen vormen van kanker met verwaarloosbaar risico op metastasen of overlijden die zijn behandeld met te verwachten curatief resultaat, zoals basaalcelkanker of plaveiselcelkanker van de huid, carcinoma in situ van de prostaat, baarmoeder of borst. Een incidentele bevinding van prostaatkanker (vastgesteld bij resectie van de prostaat) is toelaatbaar, op voorwaarde dat voldaan wordt aan een van de volgende criteria: T2N0M0 of Gleason-score $\leq 3+4$, of prostaatspecifiek antigeen (PSA) lager dan de bovengrens van normaal volgens het plaatselijke laboratorium en waarvoor geen actieve behandeling nodig is.
4. Patiënten die een actieve, bekende of vermoede auto-immuunziekte hebben. Patiënten die in de afgelopen 3 maanden een systemische behandeling nodig hadden of een vastgelegde voorgeschiedenis hebben van een klinisch ernstige auto-immuunziekte waarvoor systemische steroïden of immunosuppressieve middelen nodig zijn.
5. Patiënten met een aandoening waarvoor systemische behandeling met corticosteroiden (> 10 mg prednison per dag of equivalent) of andere immunosuppressieve medicatie noodzakelijk is binnen 14 dagen voor het begin van cyclus 1 dag 1. Inhalatie- of topische steroïden en adrenale vervangende steroïden in doses vergelijkbaar met > 10 mg prednison per dag zijn toegestaan bij afwezigheid van actieve auto-immuunziekte.
6. Patiënten mogen geen eerdere IL-2-therapie hebben ondergaan.
7. Patiënten die een levend/verzwakt vaccin hebben gekregen in de 30 dagen voorafgaand aan cyclus 1 dag 1.
8. Eerdere behandeling met een anti PD-1-, anti PD-L1-, anti-PD-L2- of anti-CTLA-4-antilichaam, middelen die zich op de IL-2-route richten of alle andere antilichamen of geneesmiddelen die zich specifiek richten op

costimulatie van T-cellen of immuuncheckpointroutes.

9. Voorgeschiedenis van allergie voor bestanddelen van het onderzoeksmiddel.

10. Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties tegen monoklonale antilichamen.

11. Voorgeschiedenis van een orgaan-, weefsel- of hematopoëtische transplantatie waarvoor het systemische gebruik van immunosuppressieve middelen noodzakelijk is.

12. Actieve infectie waarvoor systemische therapie noodzakelijk is in de 14 dagen voorafgaand aan cyclus 1 dag 1.

13. Iedere test die positief is voor het hepatitis B-virus (HBV) of het hepatitis C-virus (HCV) waaruit de aanwezigheid van een virus blijkt, bijv. positief op hepatitis B-oppervlakte-antigeen (HBsAg) of positief op hepatitis C-antilichaam (anti-HCV) (tenzij negatief op HCV-RNA).

14. Bekende voorgeschiedenis van positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids). NB: hiv-testen moeten worden uitgevoerd door een laboratorium dat daartoe door de lokaal bevoegde autoriteit is gemachtigd.

15. Bekende cardiovasculaire voorgeschiedenis waaronder onstabiele of verslechterende hartziekte in de afgelopen 12 maanden voorafgaand aan screening, waaronder maar niet beperkt tot de volgende:

- a) Onstabiele angina of myocardinfarct
- b) Transient ischemic attack(TIA) / cerebrovasculair accident (CVA)
- c) Congestief hartfalen NYHA-klasse III of IV
- d) Klinisch significante aritmieën die niet onder controle zijn

16. Voorgeschiedenis van longembolie (PE), diepe veneuze trombose (DVT) of eerdere klinisch significante veneuze of niet-CVA / TIA arteriële trombo-embolische voorvallen (bijv. trombose van de vena jugularis interna) binnen 3 maanden voorafgaand aan inschrijving.

- Patiënten met een voorgeschiedenis van veneuze of arteriële trombo-embolisch voorvallen moeten ten minste 2 weken vóór inschrijving asymptomatisch zijn en moeten een stabiel regime van therapeutische anticoagulatie krijgen (bij voorkeur heparine met laag molecuulgewicht [LMWH] of directe orale anticoagulatie [DOAC]; zie paragraaf 6.7.2.1 voor aanvullende informatie. Tenzij er na cyclus 1 dag 1 een nieuwe medische contra-indicatie wordt waargenomen, dient gedurende de deelname van de patiënt aan het onderzoek de toediening van therapeutische anticoagulatie te worden gehandhaafd voor patiënten met een voorgeschiedenis van veneuze of arteriële trombo-embolische voorvallen (d.w.z. tot het bezoek van einde van de behandeling [EOT]).

Noodzaak van > 2 antihypertensieve geneesmiddelklassen voor de behandeling van hypertensie (met inbegrip van diuretica). Patiënten met hypertensie moeten een stabiele antihypertensiebehandeling (gedefinieerd als geen dosisaanpassingen van antihypertensieve medicatie) volgen gedurende de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie

17. Bekend huidig drugs- of alcoholmisbruik.

18. Alle omstandigheden, waaronder medische, emotionele, psychiatrische of logistieke, die, naar de mening van de onderzoeker de patiënt zouden beletten

om zich aan het protocol te houden of die het risico zouden vergroten dat mogelijk gepaard gaat met onderzoeksdeelname of toediening van het onderzoeksmiddel of die de interpretatie van de veiligheidsresultaten kunnen verstoren.

19. Kwetsbare populaties, zoals beschreven in de plaatselijke wet op de volksgezondheid, zoals die per land geldt.

20. Wettelijk beschermde meerderjarigen of meerderjarigen die niet in staat zijn hun toestemming te uiten zoals beschreven in de plaatselijke wet op de volksgezondheid, zoals die per land geldt.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	21-10-2019
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NKTR214
Generieke naam:	bempegaldesleukine
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-05-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-06-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2018-003636-79-NL
CCMO	NL68831.028.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 25-05-2022

Datum resultaten gemeld: 23-12-2022

Totaal aantal deelnemers: 6

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

20-12-2022