

Fase I-studie om de veiligheid, verdraagbaarheid en voorlopige effectiviteit van immunomodulerende deeltjes voor de eerste keer in mensen te testen

Gepubliceerd: 27-07-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

De belangrijkste doelstellingen van deze proef zijn:- Om de veiligheid en verdraagbaarheid te bepalen van toenemende dosissen PRECIOUS-01 na intraveneuze (i.v.) toediening bij proefpersonen met solide tumoren;- Om het effect van toenemende dosissen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52685

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PRECIOUS-01

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Tumor Immunology

Overige ondersteuning: Europese Unie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 1, Immune modulerende nanomedicatie, NY-ESO-1

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten van de proef zijn:

- Veiligheidsprofielen: incidentie van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (AE's) en ernstige bijwerkingen (SAE) en laboratoriumafwijkingen beoordeeld volgens de National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 met rapportage van ernst en verwantschap (zie bijlage I); voorkomen van DLT's; incidentie van stopzettingen van de behandeling en modificaties van de behandeling als gevolg van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen; veranderingen in vitale functies, elektrocardiogram (ECG) en prestatiestatus van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS); sterfgevallen;
- Het immuunmodulerende effect direct in de tumor is gepland om te worden beoordeeld bij aanvang en na cyclus 3, specifiek om de immunologische samenstelling in tumorbiopsieën te analyseren met behulp van een gevestigde immunohistochemie (IHC)
- test voor de detectie van CD3, CD8, FoxP3, CD45RO en CD20 positieve cellen; deze resultaten ondersteunen de beslissing over de RP2D als onderdeel van de geplande proef.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van de proef zijn:

- De RP2D, die zal worden geëvalueerd aan de hand van alle gegevens over veiligheid en het immuunmodulerende effect per getest dosisniveau (als MTD wordt bereikt bij een van de geteste dosisniveaus, wordt deze dosis gebruikt)
- Evaluatie van de immuunmodulerende activiteit op elk dosisniveau (gericht op de aanwezigheid van NY-ESO-1-specifieke T- cellen, iNKT-celactivering, DC-activering, cytokinereacties en anti-NY-ESO-1-specifieke antilichaamresponsen) gebruik makende van perifeer bloed.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In het snel evoluerende behandelingslandschap van geavanceerde solide tumoren hebben immunotherapeutische benaderingen een revolutie teweeggebracht in de kankerzorg voor patiënten. Ondanks deze vooruitgang is er een onverminderde behoefte aan de ontwikkeling van nieuwe immunotherapeutische behandelingsmodaliteiten die op een zeer gerichte manier een effectieve anti-tumor immuunrespons kunnen orkestreren, terwijl immunosuppressieve kenmerken van de tumor micro-omgeving worden omzeild.

In deze proef onderzoeken we een nieuwe klasse van immunomodulerende nanogeneesmiddelen: PLGA-nanodeeltjes geladen met tumorantigeen NY-ESO-1-peptiden in combinatie met de onveranderlijke Natural Killer T (iNKT) -celactivator IMM60. PLGA-nanodeeltjes

Biologisch afbreekbare PLGA-nanodeeltjes fungeren als een afleverplatform voor immunomodulatoren en tumorantigenen om een specifieke antitumorale immuunrespons te induceren. PLGA heeft minimale (systemische) toxiciteit en wordt in verschillende medicijndragende platforms gebruikt als inkapselingsmiddel. Opname van het nanodeeltje door dendritische cellen (DC) en daaropvolgende langdurige presentatie van PLGA-ingekapselde peptiden op Major Histocompatibility Complex (MHC) klasse I en II moleculen zijn in staat om functionele en tumor-antigeen-specifieke CD8 + en cluster van differentiatie (CD) te genereren 4+ T- celreacties in preklinische onderzoeken.

NY-ESO-1

NY-ESO-1 is een kanker-testis-antigeen dat tot expressie wordt gebracht tijdens

embryogenese en in de testis, een immuun bevoorrechte plaats. Bovendien wordt NY-ESO-1-expressie waargenomen bij verschillende gevorderde kankers: long (2-32%), melanoom (40%), blaas (32-35%), prostaat (38%), ovarium (30%), slokdarm (24-33%) en maagkanker (8-12%). Klinische onderzoeken hebben de veiligheid en verdraagbaarheid aangetoond van Good Manufacturing Practices (GMP) -waardige NY-ESO-1-peptiden bij patiënten met kanker. Door gepubliceerde NY-ESO-1-epitopen en hun respectieve allelen voor humaan leukocytenantigeen (HLA) te bestuderen met behulp van een kankerantigene peptidedatabase, hebben we twee lange peptiden van 27 aminozuren en één kort peptide van 9 aminozuren gedefinieerd voor inkapseling van nanodeeltjes (85-111), 117-143 en 157-165). In combinatie kunnen alle drie de peptiden meer dan 80% van de Europese bevolking dekken voor zowel klasse I als klasse II HLA-allelen. Toediening van NY-ESO-1-specifieke peptiden leidt tot antigeen-specifieke T-celreacties tegen NY-ESO-1-positieve tumoren. De peptiden die in de huidige studie zouden worden onderzocht, werden geselecteerd op basis van hun eerder gepubliceerde immunogeniciteit (d.w.z. het vermogen om T-celreacties te induceren).

iNKT celactivator ThrCer6

iNKT-cellen herkennen glycolipidemoleculen gepresenteerd met CD1d-moleculen op DC's via hun invariante T-celreceptor (TCR). DC's worden beschouwd als de meest krachtige antigeenpresenterende cellen (APC's) van het immuunsysteem en induceren antigeenspecifieke cytotoxische (CD8 +) T-celreacties op tumorantigenen. Na CD1d-afhankelijke interactie met DC's zullen iNKT-cellen worden gestimuleerd om pro-inflammatoire cytokines uit te scheiden (bijv. Interferon [IFN] γ en interleukine [IL] -12). Bovendien leidt CD40-CD40-ligand (CD40L) -gemedieerde interactie tussen DC's en iNKT-cellen tijdens glycolipidepresentatie tot DC-rijping, aangetoond door de opregulatie van co-stimulerende moleculen.

α GalCer bestaat uit een galactose die via een α -koppeling is verbonden met een ceramidegroep. Eenmaal gepresenteerd met CD1d op antigeenpresenterende cellen, functioneert het als een krachtige activator van iNKT-cellen. ThrCer6 is een door α -Galactosylceramide (α GalCer) afgeleide iNKT-celactivator die een superieur iNKT-celactiveringsprofiel heeft in vergelijking met α GalCer in vitro en in vivo. In tegenstelling tot α GalCer, is het niet onderhevig aan glycosidase-gemedieerde afbraak. Inductie van antigeenspecifieke CD8 + T-celreacties bij lagere concentraties ThrCer6 dan α GalCer werd waargenomen bij muizen vanwege een langdurige biologische beschikbaarheid. ThrCer6 behield het vermogen om DC-rijping in vivo te induceren in dezelfde mate als α GalCer. Bovendien omvatten door iNKT-cellen gemedieerde antitumoreffecten IFN- γ -afhankelijke Natural Killer (NK) -celreacties, rijping van DC's, uitbreiding van antigeen-specifieke CD8 + T-celreacties, remming van metastatisch gedrag en verbeterde overleving in muismodellen van kanker.

Co-inkapseling in nanodeeltjes: iNKT-celactivator en tumorantigeen

Preklinische studies bij muizenkankermodellen toonden α GalCer / CD1d-afhankelijke superioriteit van nanodeeltjes die α GalCer + Ovalbumin (OVA) co-inkapselden in termen van CD8 + -specifieke T-celinductie in vergelijking met nanodeeltjes met OVA gecombineerd met nanodeeltjes met α GalCer of oplosbare α GalCer. Deze bevindingen lijken onafhankelijk van de hulp van CD4 + T-cellen.

Co-inkapseling van een krachtige iNKT-celactivator zoals α GalCer of ThrCer6, met een tumorantigeen, zoals NY-ESO-1, kan resulteren in detecteerbare cytotoxische T-lymfocyten (CTL) -reacties tegen het respectieve antigeen. Met dit in gedachten werden in vitro experimenten uitgevoerd met mononucleaire cellen in perifeer bloed om eerst de haalbaarheid van co-inkapseling te beoordelen. Deze experimenten toonden de haalbaarheid aan van het inkapselen van drie NY-ESO-1-peptiden (dezelfde te gebruiken peptiden)

Doel van het onderzoek

De belangrijkste doelstellingen van deze proef zijn:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid te bepalen van toenemende dosissen PRECIOUS-01 na intraveneuze (i.v.) toediening bij proefpersonen met solide tumoren;
- Om het effect van toenemende dosissen PRECIOUS-01 op de samenstelling en ruimtelijke heterogeniteit van immuuncellen direct in de tumor te beoordelen

De secundaire doelstellingen van deze proef zijn:

- Bepalen van de Aanbevolen Fase 2-dosis (RP2D) van PRECIOUS-01 voor een volgende Fase II-studie.
- Om immunologische reacties te beoordelen tijdens en na therapie met PRECIOUS-01 in bloed.

Het verkennende doel van deze proef is:

- Om de klinische uitkomst van PRECIOUS-01 te evalueren met behulp van Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1.

Verdere verkennende doelstellingen zullen worden bepaald op basis van resultaten van lopende preklinische onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, fase I eerste-in-de-mens dosis-escalatiestudie om de veiligheid en verdraagbaarheid van toenemende dosissen intraveneus PRECIOUS-01, bij proefpersonen met solide tumoren te onderzoeken. In aanmerking komende proefpersonen krijgen drie i.v. infusies van PRECIOUS-01 met een interval van 3 weken in drie dosisbepalende cohorten (laag: 0,4 mg / kg, gemiddeld: 0,8 mg / kg en hoog: 1,6 mg / kg vaste dosissen). Proefpersonen worden gecontroleerd op veiligheid en het optreden van dosisbeperkende toxiciteit (DLT's). Het is de bedoeling om een 3 + 3-ontwerp volgen voor de stappen voor dosisverhoging. Per cohort worden achtereenvolgens drie proefpersonen geïnccludeerd. Als de maximaal getolereerde dosis (MTD) niet wordt bereikt in de geplande dosisescalatiecohorten, zal de RP2D gebaseerd zijn op de waargenomen veiligheid en immuunmodulerende activiteit als farmacodynamische parameter die de RP2D ondersteunt. De steekproefomvang is gebaseerd op de bepaling van de MTD / RP2D. Om voldoende informatie te verzamelen over veranderingen in immuungerelateerde parameters als uitlezing voor de farmacodynamiek van de deeltjes (bijv. NY-ESO-1-specifieke CD8 + T- cellen, iNKT-celactivering en NY-ESO-1-antilichaamreacties in serum), is gepland om de twee hoogste doseringscohorten uit te breiden tot in totaal zes proefpersonen.

Op basis van de verzamelde gegevens tijdens het onderzoek en geen waargenomen toxiciteit in cohort 2 na drie proefpersonen voor DLT-observatie, mogen er geen verdere proefpersonen bij dat dosisniveau worden geïncubeerd. In plaats daarvan zou cohort 3 beginnen. Als er geen toxiciteit wordt waargenomen bij de zes geplande proefpersonen in cohort 3 en op basis van de aanbeveling van de Dose Steering Board (DSB), kunnen drie extra proefpersonen worden geïncubeerd bij het hoge doseringsniveau voor in totaal negen proefpersonen. Als een toxiciteit wordt waargenomen bij de eerste zes proefpersonen van cohort 3, worden drie proefpersonen geïncubeerd in cohort 2 (voor in totaal zes proefpersonen op dat dosisniveau). Het totale aantal proefpersonen verandert niet.

De startdosis is 10% van het No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) in de toxicologische studie. Dosissen zullen worden geëscaleerd na beoordeling van de veiligheidsgegevens van het vorige cohort door een DSB na voltooiing van de DLT- observatieperiode. Er zullen vooraf gedefinieerde DLT-criteria worden gebruikt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

RECIOUS-01 zal i.v. driemaal met tussenpozen van drie weken (dag 1, dag 22 en dag 43) worden toegediend. Doseringen worden als volgt gespecificeerd: laag (0,4 mg / kg PRECIOUS-01), gemiddeld (0,8 mg / kg PRECIOUS-01) en hoog (1,6 mg / kg PRECIOUS-01). PRECIOUS-01 wordt toegediend in een vaste dosering (gebaseerd op een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg).

Inschatting van belasting en risico

Risico's

PRECIOUS-01 is nog niet aan patiënten gegeven, daarom zijn bijwerkingen van PRECIOUS-01 niet bekend. Het deeltje heeft een laag potentieel risico om allergische reacties te veroorzaken. Mogelijke bijwerkingen geassocieerd met een allergische reactie kunnen koorts, koude rillingen, hoofdpijn, zwakte, misselijkheid, braken, diarree, lage bloeddruk, ademhalings symptomen en huiduitslag omvatten. Bovendien, aangezien het werkingsmechanisme van PRECIOUS-01 potentiële stimulering van de immuunrespons omvat, is er een waarschijnlijkheid van immuungerelateerde bijwerkingen. Over het algemeen zijn dergelijke bijwerkingen waargenomen na specifieke blokkering van remmende receptoren die tot expressie worden gebr. acht op T-cellen (bijv. Geprogrammeerd celdodeiwit 1 [PD-1]) in plaats van na inductie van tumorspecifieke immuunreacties. Als PRECIOUS-01 een bijzonder sterke T-cel-immuunreactie opwekt bij enkele proefpersonen die aanleg hebben om auto-immuniteit te ontwikkelen, kunnen desondanks immuungerelateerde bijwerkingen worden waargenomen.

In preklinische onderzoeken geregistreerde toxicologische bevindingen omvatten hepatocellulaire necrose, vasculaire / perivasculaire mononucleaire celinfiltratie en trombose, allemaal gedeeltelijk hersteld. De hepatocellulaire

necrose correleerde met een stijging van de alanineaminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) -spiegels. Om de trombo-embolische risico's die werden waargenomen in preklinische studies met PRECIOUS-01 te verminderen, werden proefpersonen met actieve trombo-embolische voorvallen waarvoor anticoagulatie nodig was, uitgesloten van de studie. Bovendien zullen alle proefpersonen nauwlettend worden gecontroleerd op deze bijbehorende laboratoriumparameters op dag 1, 7 en 14 van cyclus 1 en op dag 1 en 7 tijdens cyclus 2 en 3. Indien nodig zal de monitoringfrequentie voor deze veranderingen op passende wijze worden aangepast tijdens het parcours per onderwerp. De toxicologische resultaten suggereren ook een toename van de productie van IFN- γ en TNF- α , die mogelijk kan worden geassocieerd met koorts, koude rillingen, duizeligheid en beenmergtoxiciteit. De niveaus van IFN- γ en TNF- α zullen zorgvuldig worden gecontroleerd zoals beschreven in het beoordelingsschema.

Toediening van PRECIOUS-01 ging gepaard met een lager aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes, verhoogde massa rode bloedcellen, reticulocyten en circulerende enzymspiegels. Deze waren volledig herstelbaar.

Naast mogelijke risico's in verband met toediening van PRECIOUS-01, zijn er ook procedurele risico's in verband met bloedafname, andere mogelijke subcutane injecties en diagnostische procedures. Bloedmonsters en subcutane injecties kunnen pijn, bloeding, blauwe plekken en / of infecties veroorzaken op de plaats van het inbrengen van de canule. Zeldzame complicaties als gevolg van bloedafname zijn syncope, tromboflebitis en accidentele puncties van een slagader of zenuw.

Voordelen

Dit is de eerste klinische proef met PRECIOUS-01. Het primaire doel van deze studie is het verkrijgen van gegevens over veiligheid en verdraagbaarheid wanneer PRECIOUS-01 wordt toegediend aan proefpersonen met solide tumoren. Naast het minimale risico met PRECIOUS-01 (zie IB), wijst preklinische ervaring met de stof op een potentieel voordeel dat kan worden verwacht in termen van een immuunrespons tegen de tumor die tot een gunstig klinisch resultaat kan leiden.

De veiligheids- en werkzaamheidsgegevens, samen met de immunologische gegevens die uit deze studie zijn verkregen, zullen helpen bij het vaststellen van het behandelingsregime en een aanbevolen fase II-dosis (RP2D) die de basis kan vormen voor een aanbevolen dosis die geschikt is voor volgende klinische onderzoeken.

Baten-risicoverhouding

De verwachte risico's, gebaseerd op de niet-klinische ervaring met PRECIOUS-01, zullen naar verwachting beheersbaar zijn. Het belang van de doelstelling van deze proef wordt geacht op te wegen tegen de risico's en lasten voor de proefpersonen. Er worden maatregelen genomen om lasten en risico's voor proefpersonen tot een minimum te beperken. De proefpersonen zullen nauwlettend worden gecontroleerd op het optreden van significante Adverse Events en de behandeling zal alleen worden voortgezet als dit als veilig en passend wordt

beschouwd. De baten / risicobeoordeling is gunstig en rechtvaardigt de geplande proef.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Grooteplein 26
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Grooteplein 26
Nijmegen 6525GA
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. Leeftijd ≥ 18 jaar op het moment van ondertekening toestemmingsformulier.
2. Prestatiestatus (ECOG ≤ 1) (aanhangel II).
3. Geschatte levensverwachting van minimaal 6 maanden.

4. Histologisch of cytologisch bevestigde gevorderde en / of uitgezaaide vaste tumor met progressieve ziekte bij aanvang, voor wie geen standaardbehandeling beschikbaar is. Geschikte indicaties voor solide tumoren zijn onder meer niet-kleincellige longkanker (NSCLC), melanoom, epitheliale eierstokkanker, blaaskanker, borstkanker en synoviaal sarcoom, adenoïde cystisch carcinoom, baarmoederhalskanker, endometriumkanker, longkanker, pancreaskanker, prostaatkanker, myxoïde en rondcellige liposarcoom, neuroblastoom, vulvaire kanker, slokdarmkanker, hepatocellulaire kanker en hoofd-halskanker.
5. Onderwerp met evalueerbare ziekte volgens RECIST v1.1.
6. Adequate hematologische, nier- en leverfunctie zoals gedefinieerd door laboratoriumwaarden die binnen 14 dagen na aanvang van de behandeling worden uitgevoerd:
 - a. Hemoglobine (Hb) ≥ 6 mmol / L;
 - b. Absoluut aantal lymfocyten (ALC) $> 0,8 \times 10^9$ / L;
 - c. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9$ / L;
 - d. Aantal bloedplaatjes $> 100 \times 10^9$ / L;
 - e. Creatininegehalte ≤ 1.5 x normale institutionele limiet;
 - f. Serumbilirubine < 25 μ mol / L;
 - g. Aspartaataminotransferase (ASAT) en alanine-aminotransferase (ALAT) $\leq$ ULN tenzij gerelateerd aan lever metastasen (in welk geval de waarden < 3 ULN moeten zijn).
 - h. Alkaline Phosphatase (ALP) $\leq$ ULN tenzij gerelateerd aan lever of bot metastasen (in welk geval de waarden ≤ 3 ULN moeten zijn).
7. Eerdere van therapie afgeleide toxiciteiten moeten worden opgelost tot graad < 2 volgens CTCAE v5.0 (aanhangsel I), met uitzondering van alopecia.
8. Alle vruchtbare personen (gedefinieerd als < 2 jaar na de laatste menstruatie of niet chirurgisch steriel) moeten een negatieve, zeer gevoelige zwangerschapstest ondergaan bij screening (urine / serum) en ermee instemmen om een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken volgens de EU Facilitering van klinische proefbegeleiding vanaf het moment van ondertekenen van het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) tot ten minste 120 dagen na de laatste toediening van PRECIOUS-01. De partners van proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten ook anticonceptie toepassen en het wordt aanbevolen geen sperma te doneren.
9. Vóór registratie, bekwaamheid van de proefpersoon om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven in overeenstemming met de International Council for Harmonization (ICH) Good Clinical Practice (GCP) en nationale regels / lokale voorschriften.
10. Verwachte toereikendheid van de follow-up

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Tweede maligniteit in de afgelopen 2 jaar, met uitzondering van adequaat behandeld in situ carcinoom van de baarmoederhals baarmoeder en basaal of

plaveiselcelcarcinoom van de huid.

2. Klinisch vermoeden of radiologisch bewijs van actieve hersenmetastasen.

Patiënten met hersenmetastasen die eerder zijn behandeld en waarvan bewezen is dat ze stabiel zijn (computertomografie [CT] of magnetische resonantiebeeldvorming [MRI] <30 dagen) en zonder steroïden gedurende > 3 maanden zijn toegestaan.

3. Personen met actieve trombo-embolische voorvallen waarvoor antistollingsmiddelen nodig zijn.

4. Patiënten met melanoom, non-hodgkinlymfoom of niercelcarcinoom die een serum melkzuurdehydrogenase (LDH) > bovengrens van Normaal bereik (ULN);

5. Patiënten die een andere antikankertherapie hebben ondergaan (cytotoxische, biologische of onderzoeksmiddelen), tenzij ten minste 4 weken (of 5 halfwaardetijden, welke van beide het kortst is, 6 weken voor mitomycine-C of nitrosourea), zijn verstreken sinds de laatste dosis vóór de eerste toediening van PRECIOUS-01. Er moeten ten minste 4 weken zijn verstreken sinds het ontvangen van palliatieve radiotherapie. Chronische behandeling met niet-experimentele gonadotropine-releasing hormoonanalogen of andere hormonale of ondersteunende zorg is toegestaan

6. Personen met een grote operatie binnen 4 weken voor aanvang van de behandeling of met een kleine chirurgische ingreep binnen 7 dagen voor aanvang van de behandeling (behalve voor plaatsing via een poort-a- cath of centrale lijn iv of biopsie), of anticiperen op de noodzaak van een grote operatie tijdens het verloop van de proefbehandeling.

7. Gelijktijdig gebruik van oraal of i.v. immunosuppressiva. Geïnhaleerde, lokale of intranasale steroïden en bijniervervangende steroïden <10 mg / dag (prednison-equivalent) zijn toegestaan bij afwezigheid van auto- immuunziekte.

8. Ongecontroleerde infectieziekte, d.w.z. negatief testen op humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B- virus (HBV), hepatitis C-virus (HCV) en syfilis (Treponema Pallidum hemagglutinatietest [TPHA]).

9. (Systemische) auto-immuunziekte zoals, maar niet beperkt tot, inflammatoire darmziekte, multiple sclerose en lupus. Personen met type 1 diabetes mellitus, hypothyreoïdie na auto-immuun thyroiditis en huidaandoeningen (eczeem en psoriasis) zijn niet uitgesloten.

10. Geschiedenis van klinisch significante hart- en vaatziekten ($\leq$ 6 maanden voorafgaand aan dag 1 op proef) zoals beroerte, voorbijgaande ischemische aanval (TIA), instabiele angina pectoris, New York Heart Association (NYHA) Graad II of groter congestief hartfalen, myocardinfarct , ongecontroleerde hypertensie, hartritmestoornissen waarvoor medicatie nodig is, relevante pathologische ECG-bevindingen of ongecontroleerde hypertensie (systolisch > 150 mm Hg en / of diastolisch > 100 mm Hg).

11. Ernstige aandoening (en) die de veilige toediening van PRECIOUS-01 kunnen verstoren.

12. Abnormale of klinisch significante stollingsparameters naar goeddunken van de klinisch onderzoeker, d.w.z. :

a. Protrombinetijd - Internationale genormaliseerde ratio (PT-INR)

b. Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT)

c. Patiënten die worden behandeld met anticoagulantia worden uitgesloten als de

stollingsparameters buiten de therapeutische intervallen liggen, zoals beschreven in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) voor de toegediende behandeling.

13. Bewijs van andere aandoeningen (zoals psychologische / familiale sociologische / geografische problemen, psychiatrische ziekte, infectieziekten, lichamelijk onderzoek of laboratoriumbevindingen) die de geplande behandeling kunnen verstoren, de therapietrouw kunnen beïnvloeden of de patiënt een hoog risico op behandeling kunnen geven -gerelateerde complicaties. Deze voorwaarden moeten met de proefpersoon worden besproken voor inschrijving in de proef.

14. Geschiedenis van ernstige allergische episodes en / of Quincke's oedeem.

15. Eerdere allogene weefsel / vaste orgaantransplantatie, stamcel- of beenmergtransplantatie.

16. Bekende overgevoeligheid voor een onderdeel van PRECIOUS-01.

17. Zwangere of lacterende vrouwen. Ter bevestiging dient een serumzwangerschapstest binnen 7 dagen voor aanvang van de proefbehandeling te worden uitgevoerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 07-04-2021

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-07-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2017-002567-41-NL
CCMO	NL72876.091.20