

Een fase 1/2 test van EO2401, een nieuw microbiëel afgeleide Peptide therapeutisch vaccin, gecombineerd met PD-1 meetpunt blokkade voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerd adrenocorticaal carcinoom of kwaadaardige feochromocytoom/paraganglioom

Gepubliceerd: 08-01-2020 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Het doel van deze studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid van een experimenteel geneesmiddel, EO2401, te evalueren in combinatie met een andere immunologische behandeling, nivolumab, bij patiënten met gevanceerde of metastatische ACC en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Aandoeningen van de bijnier
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52906

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EOADR1-19

Aandoening

- Aandoeningen van de bijnier

Synoniemen aandoening

bijnierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Enterome

Overige ondersteuning: Enterome

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adrenocorticaal carcinoom, Feochromocytoom, Paraganglioom, Vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van het fase 1-gedeelte van deze studie is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van EO2401 in combinatie met nivolumab bij patiënten met niet-resecteerbare, eerder behandelde en eerder onbehandelde, lokaal gevorderde of uitgezaaide ACC, en progressieve MPP.

Het primaire doel van het fase 2-gedeelte van deze studie is het bepalen van het effect van EO2401/nivolumab op de progressievrije overleving na 6 maanden, volgens beoordelingen van de onderzoeker/lokale locatie, voor patiënten die worden behandeld in de gerandomiseerde uitbreiding van Cohort 2A* (patiënten die worden behandeld met respectievelijk EO2401 monotherapie en nivolumab monotherapie zullen interne gelijktijdige controles vormen in de gerandomiseerde uitbreiding).

* Cohort 2A = patiënten met ACC die voorafgaand een systemische therapie ondergingen voor lokaal gevorderde of metastatische ziekte

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire eindpunten :

- Percentage patiënten met aangetoonde immunogeniciteit ten opzichte van EO2316, EO2317, EO2318 en UCP2 die samen EO2401 vormen.

Andere secundaire eindpunten zijn onder andere:

- Objectieve respons, tijd tot respons en duur van de respons zoals beschreven in RECIST 1.1 en iRECIST-criteria.
- Progressievrije overleving zoals beschreven in RECIST 1.1 en iRECIST-criteria, gedefinieerd als het tijdsinterval vanaf de datum van de eerste onderzoeksbehandeling tot de datum van progressie (door RECIST 1.1 of iRECIST-criteria) of overlijden als gevolg van eender welke oorzaak, afhankelijk van wat het eerst gebeurt. Patiënten zonder progressie of overlijden moeten worden gecensureerd op het moment van de laatste tumorbeoordeling
- De totale overleving wordt gedefinieerd als het tijdsinterval tussen de datum van toediening van de eerste onderzoeksbehandeling en de datum van overlijden als gevolg van eender welke oorzaak. Patiënten die nog in leven zijn, worden gecensureerd op de datum van de laatste gedocumenteerde follow-up.
- Bovendien werden in de gerandomiseerde uitbreiding van Cohort 2A de veiligheid en verdraagbaarheid van EO2401/nivolumab beoordeeld versus interne gelijktijdige controles

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Twee verschillende primaire maligniteiten kunnen ontstaan uit de bijnier: bijnierschorscarcinoom (ACC) uit de bijnierschors en kwaadaardig feochromocytoom uit het bijniermerg. ACC heeft een geschatte incidentie van *0.7-2 nieuwe gevallen per miljoen mensen per jaar. De incidentie van pheochromocytoma/paragangliomen en paragangliomen zijn kwaadaardig. De twee primaire kwaadaardige aandoeningen die voortkomen uit de bijnier, zijn tumoren met heel verschillende kenmerken vanuit vele biologische perspectieven.

Vanuit een algemeen behandelingsperspectief vertonen ze echter overeenkomsten:

- Chirurgie is van het grootste belang, en de enige curatieve behandelingsmodaliteit, mits radicale chirurgie kan worden uitgevoerd.
- De behandelingsmogelijkheden voor patiënten met een niet te behandelen ziekte zijn beperkt en er zijn de laatste tijd geen nieuwe behandelingsmogelijkheden bijgekomen.
- De momenteel beschikbare eerstelijnsbehandelingen in beide entiteiten bereiken slechts bij ongeveer één op de vier patiënten tumorregressie ten koste van een relatief hoge toxische belasting
- Hoewel de mediane overleving bij patiënten met MPP (ongeveer 6-7 jaar) langer is dan bij patiënten met ACC (ongeveer 12-15 maanden), heeft de helft van de patiënten met MPP binnen een jaar een progressieve aandoening en moet deze actief worden behandeld.

Het lijkt dus eerlijk om te concluderen dat er voor beide entiteiten on vervulde medische behoeften zijn met betrekking tot nieuwe effectieve systeemtherapieën. Er zijn nieuwe therapeutische benaderingen nodig om de behandelingsresultaten voor patiënten met bijnierschade te verbeteren.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid van een experimenteel geneesmiddel, EO2401, te evalueren in combinatie met een andere immunologische behandeling, nivolumab, bij patiënten met geavanceerde of metastatische ACC en progressieve MPP.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, 3-cohort studie. De patiënten worden ingedeeld in één van de 5 cohorten (groep) van de studie:

- Cohort 1: zal eerder behandelde patiënten omvatten. De patiënten zullen een onderhuidse injectie krijgen van 1 ml EO2401 om de 2 weken tijdens de priming fase (8 weken) en om de 4 weken tijdens de boosting fase, in combinatie met nivolumab in de standaard dosis; patiënten met ACC en MPP zullen worden opgenomen. Drie tot twaalf beoordeelbare patiënten zullen worden opgenomen,

afhankelijk van het veiligheidsprofiel van de toegediende behandelingen. Het doel van dit cohort is het vinden van de juiste dosis EO2401.

- Cohort 2A (eerder behandelde patiënten) en 2B (eerder onbehandelde patiënten) omvat een evaluatie van EO2401 bij de aanbevolen dosis gevonden in Cohort 1 in combinatie met nivolumab bij 30 beoordeelbare patiënten (15 elk voor Cohort 2A en 2B) met ACC. De patiënten krijgen een onderhuidse injectie van 1 ml EO2401 om de 2 weken tijdens de priming fase (8 weken) en om de 4 weken tijdens de boosting fase.

Bovendien is er via Protocol v3.0 een gerandomiseerde uitbreiding van cohort 2A in 3 subgroepen: 43 patiënten in cohort 2A-I (EO2401 en nivolumab), 11 patiënten in cohort 2A-II (EO2401 monotherapie) en 11 patiënten in cohort 2A-III (nivolumab monotherapie).

- Cohorts 3A (eerder behandelde patiënten) en 3B (eerder onbehandelde patiënten) omvat een evaluatie van EO2401 bij de aanbevolen dosis die in Cohort 1 in combinatie met nivolumab bij 30 beoordeelbare patiënten (15 elk voor Cohorts 3A en 3B) met progressieve MPP.

De patiënten zullen een onderhuidse injectie krijgen van 1 ml EO2401 om de 2 weken tijdens de priming fase (8 weken) en om de 4 weken tijdens de boosting fase. De behandeling zal doorgaan totdat ofwel de ziekte verergert, de patiënt ondraaglijke studie medicijn effecten ervaart of de sponsor deze studie beëindigt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort 1 Priming Phase Injectie van 1 ml EO2401 om de 2 weken. EO2401 injecties zullen in deze fase in totaal 4 keer worden gegeven. Een intraveneuze infusie van nivolumab zal 3 uur na de behandeling met EO2401 gegeven worden. De dosis nivolumab moet 240 mg per 2 weken zijn voor de eerste 3 toedieningen en bij de dosis van 480 mg bij de 4e toediening en daarna. Boosting Phase Injectie van 1 ml EO2401 om de 4 weken, in combinatie met een intraveneuze infusie van nivolumab om de 4 weken bij de dosering van 480mg. Cohort 2 of Cohort 3 als de EO2401 goed verdragen wordt in Cohort 1 als volgt: Priming Phase Injectie van 1 ml EO2401, in combinatie met een intraveneuze infusie van nivolumab om de 2 weken. De EO2401 injectie in combinatie met het nivolumab-infuus om de 2 weken wordt in totaal 4 keer gegeven. De dosis nivolumab moet 240 mg per 2 weken zijn voor de eerste 3 toedieningen en bij de dosis van 480 mg bij de 4e toediening en verder. Boosting Phase Na voltooiing van de Priming Phase, 1 subcutane injectie van EO2401 om de 4 weken, in combinatie met een intraveneuze infusie van nivolumab om de 4 weken bij de dosering van 480mg. Wanneer EO2401 en nivolumab als monotherapie worden toegediend (Cohorten 2A-II en 2A-III), zijn hun respectieve schema's voor toediening hetzelfde als bij combinatiebehandeling.

Inschatting van belasting en risico

De risico's verbonden aan de studie en studieprocedures zijn:

Bloedafname: het kan pijnlijk zijn als er bloed wordt afgenomen. Sommige mensen

worden duizelig of flauwvallen door een bloedafname. De patiënt kan ook een infectie krijgen, die zeldzaam is, of bloedingen, roodheid of blauwe plekken in de huidpunctie heeft.

Centrale veneuze katheters (port-a-catheter): Naast de hierboven beschreven risico's voor het afnemen van bloedmonsters, kan een port-a-catheter ook bloedstroominfectie en embolie veroorzaken.

Nivolumab: er kunnen infusiegerelateerde reacties optreden, in zeldzame gevallen met fatale afloop. Deze infusiegerelateerde reacties kunnen symptomen van allergische reacties zijn, zoals aanscherping van de spieren in de longen, bronchospasmen, huiduitslag, verhoging of verlaging van de bloeddruk, bewustzijnsverlies of shock. In zeldzame gevallen kan pijn op de borst of ongemak, hartaanval of plotseling verlies van hartfunctie optreden.

Montanide: de meest voorkomende bijwerkingen in verband met een injectie met montanide zijn lokale reacties zoals lokale pijn, gevoeligheid, roodheid en granuloma op de injectieplaats. De intensiteit is meestal mild tot matig. De exacte frequentie van al deze reacties is niet bekend.

Andere algemene reacties zijn voornamelijk griepachtige symptomen zoals vermoeidheid, koude rillingen, koorts en hoofdpijn. Gebrek aan energie en misselijkheid werden ook waargenomen. De intensiteit was meestal mild of matig. Na daaropvolgende vaccinatie met behulp van een ander ledemaat, ontwikkelden sommige eerdere injectieplaatsen nieuwe ontstekingsverschijnselen die aantoonde dat ze opnieuw waren geactiveerd.

EO2401: Bijwerkingen in verband met de toediening van EO2401 zijn mogelijk lokale pijn, roodheid, verdikking of zelfs zweevorming op de injectieplaats. Deze lokale reacties op de toedieningsplaats kunnen bij 54% van de patiënten worden waargenomen. Deze reacties kunnen enkele weken na toediening beginnen, enkele weken of maanden aanhouden, en zijn meestal licht tot matig, terwijl ernstige reacties zelden voorkomen.

ECG's: lichte huidirritatie kan optreden op de locaties waar de elektroden worden geplaatst.

CT-scan: de meest voorkomende bijwerkingen van de CT-scan zijn:

- Mogelijke allergische reacties op het contrastmateriaal als dit materiaal wordt gebruikt.
- Potentieel gevoel angstig te zijn vanwege de onzekerheid van de diagnose en mogelijk bang vanwege de ingesloten ruimte.
- Mogelijk verhoogd risico op kanker, een bekend medisch risico na verhoogde blootstelling aan straling en scans

Contactpersonen

Publiek

Enterome

Avenue Ledru-Rollin 94/96
Paris 75011
FR

Wetenschappelijk

Enterome

Avenue Ledru-Rollin 94/96
Paris 75011
FR

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. Voor opname in Cohort 1 moeten patiënten bijnierschorscarcinoom, of kwaadaardig feochromocytoom/paragangliomen hebben, zoals hieronder gedefinieerd voor Cohorten 2A en 3A.
2. Voor opname in Cohorten 2A en 2B moeten patiënten histologisch bevestigd (bij primaire diagnose) inoperabele lokaal gevorderde of metastatische (ENSAT/AJCC stadium 3 = tumor is uitgezaaid naar nabijgelegen weefsels of lymfeklieren of stadium 4 = metastasen) bijnierschorscarcinoom.
 - a. Bovendien moeten voor opname in Cohort 2 A patiënten ook zijn behandeld met

ten minste één lijn, maar niet meer dan twee voorafgaande lijnen van systemische therapie voor vastgestelde lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte (d.w.z. niet-adjuvante therapie), en moet binnen deze therapieën voor gevorderde/metastatische ziekte, of als neoadjuvante/adjuvante therapie, mitotaantherapie met een toereikende dosis hebben ondergaan, mitotaantherapie met een toereikende dosis hebben ondergaan

b. Bovendien dienen voor opname in Cohort 2B patiënten geen voorafgaande systemische therapie voor vastgestelde lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte (d.w.z. niet-adjuvante therapie).

Let erop dat voor beide Cohorten 2A en 2B, neoadjuvante/adjuvante therapie (inclusief mitotaan met of zonder chemotherapie) voor patiënten na volledige respons op lokale therapie (bijv. resectie) dient niet in de definities hierboven te worden meegeteld als therapielijn van vastgestelde ziekte.

Patiënten die mitotaan als neoadjuvante/adjuvante therapie, of therapie voor gevorderde/metastatische ziekte, hebben gekregen, kunnen mitotaan tijdens de studietherapie voortzetten, mits aan de voorwaarden voor voortzetting van de mitotaanbehandeling wordt voldaan

3. Voor opname in Cohorten 3A en 3B moeten patiënten histologisch bevestigde (bij primaire diagnose) inoperabele kwaadaardige (gedefinieerd als metastasen, d.w.z. aanwezigheid van chromaffineweefsel in niet-chromaffine organen) feochromocytoom/paraganglioom hebben en RECIST gedefinieerde voortgang moet gedurende een periode van maximaal 18 maanden zijn gedocumenteerd.

a. Bovendien moeten voor opname in Cohort 3A patiënten ook zijn behandeld met ten minste twee voorafgaande lijnen van systemische therapie, als de patiënten in aanmerking komen voor radionuclidetherapie en ten minste één eerdere systemische therapielijn als de patiënten niet in aanmerking komen voor radionuclidetherapie.

b. Bovendien dienen voor opname in Cohort 3B patiënten geen voorafgaande systemische therapie voor hun kwaadaardige feochromocytoom/paraganglioom hebben ontvangen.

4. Patiënten met een leeftijd ≥ 18 jaar.

5. Patiënten die humaan leukocytenantigeen (HLA) A2-positief zijn.

6. Patiënten met een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus ≤ 1 waarbij de specifieke betekenis van ECOG 1 is: "beperkt in fysiek zware activiteit, maar ambulant en in staat om licht of zittend werk te verrichten, bv. licht huishoudelijk werk, kantoorwerk".

7. Patiënten met een levensverwachting > 4 maanden zoals beoordeeld door hun behandelend arts.

8. Patiënten met ten minste één meetbare laesie volgens RECIST 1.1.

9. Mannen of niet-zwangere, niet-zogende vrouwen die:

a) vrouw, postmenopauzaal zijn (serum follikelstimulerend hormoon (FSH) niveau > 40 mIU/ml),

b) vrouw of man zijn, chirurgisch steriel (bijv. bilateraal geblokkeerd of verwijderde eileiders, vas deferens),

c) vrouwen van vruchtbare leeftijd zijn met een zeer gevoelige negatieve serum zwangerschapstest binnen 72 uur vóór de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel en die een zeer effectieve contraceptie gebruiken, met

ondertekening van het toestemmingsformulier (ICF) tot 5 maanden na de laatste toegediende dosis onderzoeksgeneesmiddel; let erop dat de mannelijke partner in aanvulling op het gebruik van zeer effectieve anticonceptie door de vrouwelijke patiënt ook condooms moet gebruiken,

d) mannelijke patiënt met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd moeten condooms gebruiken vanaf de ondertekening van het ICF tot en met 5 maanden na de laatste toegediende dosis onderzoeksgeneesmiddel; bovendien moeten mannelijke patiënten ervoor zorgen dat hun partners in de vruchtbare leeftijd ook gebruik maken van zeer effectieve anticonceptie.

Zeer effectieve anticonceptie zijn onder meer:

i) combinatie (oestrogeen en progesteron bevattend) hormonale anticonceptie geassocieerd met ovulatieremming: oraal, intravaginaal, transdermaal,

ii) met alleen progestageen hormonale anticonceptie geassocieerd met ovulatieremming: oraal, injecteerbaar, implanteerbaar, spiraaltje en

iii) seksuele onthouding in lijn met de voorkeur en gebruikelijke levensstijl van de patiënt (bijv. periodieke onthouding wordt niet beschouwd als een zeer effectieve methode).

10. Patiënten die bereid en in staat zijn te voldoen aan de geplande afspraken, behandelplan, laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures vermeld in het protocol.

11. Patiënten hebben het informatieblad ontvangen en hebben schriftelijk toestemming gegeven voorafgaand alle onderzoeksgelateerde procedures. Let op: is wordt een 2-fase toestemmingsprocedure gebruikt in het onderzoek; de eerste geminimaliseerde toestemming met betrekking tot de procedure van HLA-testen en de tweede bij alle andere onderzoeksdetails en -procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten behandeld met dexamethason >2 mg/dag of equivalent (nl. 13 mg/dag prednison of 53 mg/dag hydrocortison) binnen 14 dagen voor de eerste toediening van EO2401 tenzij vereist om een ongewenst voorval te behandelen. Let op: geïnhaleerde steroïden en bijniersubstitutie steroïde doses >13 mg dagelijks prednison-equivalenten zijn toegestaan. Zo kunnen patiënten die hydrocortison substitutietherapie nodig hebben vanwege eerdere of lopende mitotaantherapie hydrocortison doses >53 mg/dag ontvangen, nl. ook in het normaal gebruikte bereik van 60-80 mg/dag, en toch in het onderzoek worden opgenomen.

2. Patiënten met een eerdere behandeling met verbindingen gericht op PD-1, PD L1, CTLA-4 of soortgelijke verbindingen waarin algemene weerstand tegen therapeutische vaccinatie benaderingen zou zijn ontwikkeld (bijv. defecten aan cellulaire antigeen verwerking/presentatie onderdelen, waaronder mutaties in Janus kinas [JAK] 1, JAK2 en β -2-microglobuline [B2M]) waardoor tumorcellen herkenning en aanval door immuuncellen kunnen vermijden.

3. Patiënten die eerder behandeld zijn EO2401, bijv. patiënten die zijn behandeld in Cohorten 2B en 3B van het huidige onderzoek kunnen niet opnieuw

worden ingeschreven voor de behandeling ook in Cohorten 2A of 3A.

4. Patiënten behandeld met immunotherapie (d.w.z. immuunstimulerende of immunosuppressieve therapie, naast uitgesloten of toegestane verbindingen volgens andere opname/uitsluitingscriteriaspecificaties), radionuclide therapie, radiotherapie, cytoreductieve therapie of die zijn behandeld met een ander experimenteel middel binnen 28 dagen voor de eerste EO2401-toediening. Let op: voor patiënten met ACC is voortzetting van de behandeling met mitotaan tijdens deze studie toegestaan, mits de patiënt hiervoor in aanmerking komt (zie rubriek 6.9.2)

Voor patiënten met MPP wordt gelijktijdige behandeling met somatostatine en somatostatine-analogen toegestaan mits tumorprogressie bij deze therapie is aangetoond; gelijktijdige behandeling met bisfosfonaten (bijv. zoledroninezuur) of denosumab is ook toegestaan.

5. Patiënten met een eerste diagnose van ACC minder dan 9 maanden na het begin van screening deel 2.

6. Patiënten met ACC en een individuele laesie volgens RECIST 1.1 met een maximale diameter van meer dan 125 mm; ongeacht of de laesie al dan niet wordt voorgesteld als een doellaesie volgens RECIST 1.1.

7. Patiënten met ACC met meer dan drie organen betrokken bij ziekte, gecombineerd met een inoperabele primaire tumor.

8. Patiënten met ACC en ongecontroleerde hormonale secretie (naar het oordeel van de behandelende arts).

9. Patiënten met MPP en ongecontroleerde bloeddruk (naar het oordeel van de behandelende arts).

10. Patiënten met abnormale laboratoriumwaarden volgens onderstaande lijst (let op: laboratoriumbereik volgens de uitvoerende laboratoriumreferentiebereiken):

a. lymfocytenaantal gedaald, graad 2 (lymfocyten $<800 - 500/\text{mm}^3$; $<0,8 - 0,5 \times 10^9/\text{L}$), of slechtere graad,

b. hemoglobine $<8 \text{ g/dl}$ (9 mmol/l) d.w.z. anemie Graad 2 is acceptabel als het door de studieonderzoeker wordt beoordeeld als zijnde geen veiligheidsrisico voor de individuele patiënt

c. witte bloedcelafname ($<3,0 \times 10^9/\text{L}$)

d. afname absolute neutrofielentelling ($<1,5 \times 10^9/\text{L}$)

e. afname aantal bloedplaatjes ($<75 \times 10^9/\text{L}$)

f. totaal bilirubine $>1,5$ maal de bovengrens van normaal (ULN)

g. alanine aminotransferase (ALT) $>3 \times \text{ULN}$; als ziekte gemetastaseerd is naar de lever $>5 \times \text{ULN}$,

h. aspartaat aminotransferase (AST) $>3 \times \text{ULN}$; als ziekte gemetastaseerd is naar de lever $>5 \times \text{ULN}$,

i. serumcreatinine verhoging ($>1,5 \times \text{ULN}$); indien creatinineklaring (gemeten of berekend volgens de Cockcroft/Gault formule of de CKD-EPI-vergelijking); $> 40 \text{ ml/min}$ kan de patiënt worden ingeschreven, ook patiënten met abnormale laboratoriumwaarden die door de behandelende arts als klinisch niet relevant en gerelateerd aan mitotaanbehandeling worden beoordeeld, mogen zich inschrijven).

en
j. abnormale schildklierfunctie per lokaal laboratoriumniveau (let op: patiënten met hypothyroïdie alleen ter hormoonsubstitutie therapie mogen worden

ingeschreven).

11. Patiënten met persisterende classificatie 3 of 4 toxiciteiten (volgens NCI-CTCAE v5.0) na voorafgaande behandeling; toxiciteit moet zijn opgelost minstens 2 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling naar classificatie 1 of minder. Echter, alopecia of andere aanhoudende toxiciteiten classificatie ≤ 2 die geen veiligheidsrisico vormen gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker, zijn aanvaardbaar.

12. Ongecontroleerde centrale zenuwstelsel (CZS) metastase; patiënten met een geschiedenis van CZS-metastasen komen in aanmerking als de ziekte van het centrale zenuwstelsel radiografisch en neurologisch stabiel is gebleven gedurende ten minste 6 weken voorafgaand aan ICF-ondertekening en geen corticosteroïden (van elke dosis, specifiek voor CNS-ziekte) voor de symptomatische behandeling nodig zijn.

13. Een andere maligniteit of voorafgaande maligniteit met een ziekte-interval van minder dan 3 jaar voorafgaand aan ICF ondertekening; met uitzondering van degenen die behandeld zijn met chirurgische ingreep en een verwachte lage waarschijnlijkheid van herhaling hebben zoals basale cel of plaveiselcelcarcinoom huidkanker of carcinoma in situ, d.w.z. patiënten met een adequaat behandeld basale cel of plaveiselcelcarcinoom huidkanker of carcinoma in situ komen in aanmerking.

14. Patiënten met klinisch significante actieve infectie, hart- en vaatziekten, belangrijke medische of psychiatrische ziekte/aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, zou interfereren met de evaluatie van de onderzoeksresultaten, interpretatie van de veiligheid van de patiënt, of die patiëntinzicht in de geïnformeerde toestemmingsprocedure verbieden (bijvoorbeeld alleen toestemmingsbekwame patiënten kunnen in het onderzoek worden opgenomen) of naleving van de eisen van het protocol - met inbegrip van (maar niet beperkt tot):

- a. bacteriële sepsis of andere soortgelijke ernstige infecties,
- b. onbehandelbare of ernstige hart- en vaatziekten, zoals:
 - i. New York Heart Association > Classificatie 2 congestief hartfalen binnen 6 maanden voorafgaand aan ICF-ondertekening,
 - ii. myocardinfarct minder dan 6 maanden voorafgaand aan ICF-ondertekening,
 - iii. ongecontroleerde/onstabiele angina binnen 6 maanden voorafgaand aan ICF-ondertekening,
 - iv. gediagnosticeerd of vermoed congenitaal lange QT-syndroom,
 - v. elke geschiedenis van klinisch significante ventriculaire aritmie (zoals ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie of Torsade de pointes),
- c. beroerte minder dan 6 maanden voorafgaand aan ICF-ondertekening,
- d. gelijktijdige neurodegeneratieve ziekte, en
- e. dementie of ingrijpend veranderde mentale status.

15. Patiënten met vermoede auto-immuun of actieve auto-immuun stoornis of bekende voorgeschiedenis van een auto neurologische aandoening (bijv. Guillain-Barré syndroom). Let op: patiënten met vitiligo, type I diabetes mellitus, hypothyroïdisme vanwege auto-immune aandoening alleen ter hormoonvervangingstherapie, psoriasis zonder eigen systemische therapie of niet te verwachten zich te herhalen bij afwezigheid van een externe trigger mogen

worden ingeschreven.

16. Patiënten met een voorgeschiedenis van een orgaantransplantatie of hematopoietische stamceltransplantatie.

17. Patiënten met een geschiedenis of bekende aanwezigheid van tuberculose.

18. Zwangere en zogende patiënten.

19. Patiënten met een geschiedenis of aanwezigheid van humaan immunodeficiëntie virus en/of potentieel actieve hepatitis B virus/hepatitis C virusinfectie.

20. Patiënten die levend of verzwakt vaccin therapie hebben ontvangen voor de preventie van infectieziekten, waaronder seizoensgebonden (influenza) vaccinaties binnen 4 weken na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

21. Patiënten met een geschiedenis van overgevoeligheid voor een excipiënt die aanwezig is in de farma

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 11-01-2021

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: EO2401

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: OPDIVO

Generieke naam: Nivolumab

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-05-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	07-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2019-003396-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04187404
CCMO	NL71766.000.19