

Een fase 1/2-, open-label, first-in-human, dosisescalatie- en dosisuitbreidingsonderzoek ter evaluatie van de veiligheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en antitumoractiviteit van SAR445877 toegediend als monotherapie of in combinatie met andere behandelingen tegen kanker bij volwassenen met gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 16-01-2023 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507141-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair • Dosisescalatie: bepalen van de maximum getolereerde dosis (maximum tolerated dose, MTD) of maximaal toegediende dosis (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53618

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TCD 17620

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasma's, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

kanker in een gevorderd stadium

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sanofi-aventis

Overige ondersteuning: Pharmaceutical company Sanofi-Aventis Recherche & Developpement

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: first-in-human, SAR445877, Solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Aanwezigheid van dosisbeperkende toxiciteiten (dose limiting toxicities, DLT's) in Cyclus 1 en 2
- Aanwezigheid van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (treatment-emergent adverse events, TEAE's)
- Ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE's)
- Aanwezigheid van TEAE's, SAE's en afwijkingen in laboratoriumwaarden, volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versie 5.0, van het National Cancer Institute (NCI) en de consensusclassificatie van de American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)
- Objectief responspercentage, dat wordt gedefinieerd als het percentage deelnemers met een bevestigde volledige respons (complete response, CR) of een partiële respons (partial response, PR), als de beste algehele respons bepaald

door de onderzoeker volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), v1.1

Secundaire uitkomstmaten

- Objectief responspercentage (ORR) op basis van RECIST1.1-criteria
- Duur van de respons (duration of response, DoR), gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste gedocumenteerde bewijs van bevestigde CR of PR tot progressieve ziekte (progressive disease, PD) bepaald door de onderzoeker volgens RECIST 1.1 of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet
- PK-parameters van SAR445877, cetuximab concentraties indien relevant
- Het percentage deelnemers met ADA tegen SAR445877.
- Tijd tot respons, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste toediening van experimenteel geneesmiddel (onderzoeksmiddel) tot het eerste gedocumenteerde bewijs van bevestigde PR of CR bepaald door de onderzoeker volgens RECIST 1.1
- Duur van de respons (duration of response, DoR), gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste gedocumenteerde bewijs van bevestigde CR of PR tot progressieve ziekte (progressive disease, PD) bepaald door de onderzoeker volgens RECIST 1.1 of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet
- Klinisch voordeelpercentage, inclusief bevestigde CR of PR op enig moment of stabiele ziekte (stable disease, SD) gedurende ten minste 6 maanden bepaald door de onderzoeker volgens RECIST 1.1
- Progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van eerste toediening van onderzoeksmiddel tot de datum

van de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie bepaald door de onderzoeker volgens RECIST 1.1 of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet

- Aanwezigheid van TEAE's, SAE's en afwijkingen in laboratoriumwaarden, volgens de NCI-CTCAE versie 5.0 en de ASTCT-consensusclassificatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immuun checkpoint inhibitoren (ICI) hebben een revolutie veroorzaakt in de behandeling van kanker. PD1/PD-L1 inhibitoren kunnen PD1/PD-L1 interacties blokkeren, wat bekend staat voor het aansturen van T-cel disfunctie en het loslaten van de rem op T cel anti-tumor immune respons.

Echter, de respons van kankerpatienten op ICIs varieert in succes. Daarom bestaat er een on vervulde behoefte om dergelijke ICI respons te voorspellen bij kankerpatienten.

Tevens is er ook een on vervulde behoefte om de werkzaamheid te maximaliseren en tegelijk de toxiciteit van de ICIs te minimaliseren. CD8+ tumor-infiltrerende lymphocyten zijn kritische determinanten van de respons op ICI behandelingen door hun directe rol in de vernietiging van tumorcellen.

SAR445877 is een fusieproteïne met een hoge affiniteit anti-PD1 antilichaam gecombineerd met een gemodificeerd IL15R sushi domein en IL15 complex. SAR445877 bindt via zijn anti-PD1 bindend epitoom, aan T en NK cellen, waardoor er expressie is van PD1 en mogelijk een gerichte uitbreiding en activatie mogelijk maakt van CD8+ en NK cellen die zowel PD1 en IL2/15R β tot expressie brengen. Niet-klinische studies hebben het potentieel van SAR445877 aangetoond als een immune-modulerende stof met goede verdraagbaarheid en therapeutische voorbelden bij een aantal verschillende neoplastische en metastatische ziektemodellen, incl. in PD-L1/PD-L1 resistente modellen als een monotherapie.

SAR445877 behandelingen in preklinische modellen resulteerden in toegenomen recrutering van cytotoxische immuuncellen naar tumor micro-omgeving, verlengde overleving en tumor clearance.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507141-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair

- Dosisescalatie: bepalen van de maximum getolereerde dosis (maximum tolerated dose, MTD) of maximaal toegediende dosis (maximum administered dose, MAD), aanbevolen dosis (doses) en het algemene veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van SAR445877 bij toediening als monotherapie of in combinatie
- Dosisuitbreiding/optimalisatie: bepalen van het objectieve responspercentage (objective response rate, ORR) van SAR445877 toegediend als monotherapie of in combinatie in de aanbevolen dosis (doses)

Secundair

- Dosisescalatie: bepalen van de voorlopige klinische activiteit van SAR445877 als monotherapie bij de aanbevolen dosis (doses)
- Dosisescalatie en -uitbreiding/optimalisatie: karakteriseren van het farmacokinetisch (PK) profiel van SAR445877 bij toediening als monotherapie of in combinatie en cetuximab (safety run-in)
- Dosisescalatie en -uitbreiding/optimalisatie: beoordelen van de potentiële immunogeniciteit van SAR445877
- Dosisuitbreiding/optimalisatie: beoordelen van andere indicatoren van antitumoractiviteit
- Dosisuitbreiding/optimalisatie: karakteriseren van het veiligheidsprofiel van SAR445877 als monotherapie of in combinatie

Onderzoeksopzet

Algehele opzet:

Dit is een first-in-human (FIH), open-label, multicenter, dosisescalatie- en dosisuitbreidingsonderzoek ter evaluatie van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en antitumoractiviteiten van SAR445877, intraveneus (i.v.) toegediend als monotherapie of in combinatie met andere behandelingen tegen kanker bij volwassen deelnemers met gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde solide tumoren. Een grafische weergave van het onderzoeksschema is opgenomen in paragraaf 1.2 van het protocol.

Korte samenvatting:

Dit is een fase 1/2-, open-label onderzoek met meerdere cohorten om de veiligheid en voorlopige werkzaamheid van SAR445877 als monotherapie of in combinatie te beoordelen voor deelnemers van ten minste 18 jaar met gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde solide tumoren.

Het onderzoek zal uit 2 delen bestaan:

- Een dosisescalatie, Deel 1: voor het bepalen van de therapeutische dosis (doses) SAR445877 als monotherapie om de 2 weken (Q2W) of wekelijks (QW).
- De dosisuitbreiding/optimalisatie (Deel 2A en 2B) van deze studie zal cohorten omvatten met verschillende solide tumoren, ongeacht de TPS/CPS, en een

cohort met een negatieve expressie van PD-L1.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1 (Q2W of QW): dosisescalatie van SAR445877 als monotherapie bij deelnemers met gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde solide tumoren. Deel 2A: uitbreiding van SAR445877 als monotherapie - Cohorten A1 en A2: bij gemetastaseerde NSCLC die niet gevoelig is voor beschikbare SOC - Cohort B: bij gevorderd niet-reseceerbaar of gemetastaseerd HCC post-ICI. - Cohorten C1 en C2: bij gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde GC/GEJ, CPS < 1 en geen eerdere ICI-therapie - Cohort D: bij geïnfilteerd tumortype - Cohorten E1 en E2: bij gevorderde niet-resectabele of gemetastaseerde CRC die progressie hebben vertoond na ten minste 2 eerdere behandelingsregimes. Deelnemers moeten geen MSI-H-ziekte hebben om in aanmerking te komen. Deel 2B: Uitbreiding van SAR445877 in combinatie met cetuximab. - Cohort E3: bij gevorderde niet-resectabele of gemetastaseerde CRC die progressie hebben vertoond na ten minste één eerdere behandelingsregime. Deelnemers moeten geen MSI-H-ziekte hebben om in aanmerking te komen. De duur van elke cyclus is 14 dagen en de DLT-observatieperiode bestaat uit de eerste 2 behandelingscycli.

Inschatting van belasting en risico

In dit onderzoek kijken we naar hoe veilig het nieuwe onderzoeksmiddel SAR445877 is en hoe goed het werk. We onderzoeken SAR445877 in verschillende doseringen bij patiënten met kanker in een gevorderd stadium.

De maximale tijd in het onderzoek zal afhangen van de repons op de behandeling, wanneer de ziekte verergert en hoe goed de studiebehandeling verdragen wordt.

Voor het onderzoek dienen de patiënten 5 keer in twee weken tijd naar het ziekenhuis te komen in cyclus 1-3, daaropvolgende cycli zullen 1 bezoek per week vereisen. Een bezoek duurt normaal tot 8 uur en kan maximaal 24 uur duren omdat patiënten in het ziekenhuis opgenomen worden voor observatie voor ten minste 24 uur na elke toediening tijdens Cyclus 1 en 2; in Cyclus 3 en verder zal opname (observatie in het ziekenhuis) ten minste 4 uur duren als er geen ernstige bijwerkingen zijn bij de eerdere toedieningen van SAR445877.

De voornaamste bijwerkingen van SAR445877 gezien in dierenproeven bestonden uit: Cytokine release syndroom (CRS), infusiegerelateerde reacties, immuun-gerelateerde reacties, vascular leak syndrome, cardiovasculair effect, nefrotoxiciteit, cytopenie, slokdarm disorder, immunogeniciteit, anafylaxis, risico's bij studiebehandelingen, risico's voor het ongeboren kind en tijdens borstvoeding.

Cetuximab kan ernstige en fatale infuusreacties, hartstilstand, interstitiële longziekte, dermatologische toxiciteit, hypermagnesiëmie en bijbehorende elektrolytstoornissen, verhoogde tumorprogressie, verhoogde mortaliteit of

gebrek aan voordeel veroorzaken bij patiënten met Ras-gemuteerd mCRC en embryotoxische effecten.

Er zijn geen klinische gegevens over de combinatie van SAR445877 en cetuximab.

Door de experimentele natuur van de studie is het niet zeker of patiënten direct voordeel zullen hebben van deelname.

Contactpersonen

Publiek

Sanofi-aventis

avenue Pierre Brossolette 1
Chilly-Mazarin 91385
FR

Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

avenue Pierre Brossolette 1
Chilly-Mazarin 91385
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)

I 01. De deelnemer moet ten minste 18 jaar oud zijn bij het ondertekenen van de geïnformeerde toestemming.

Dosisverhoging in deel 1:

I 02. Deelnemers met gevorderde niet-receseerbare of gemetastaseerde solide tumoren waarvoor naar het oordeel van de onderzoeker geen standaard alternatieve behandeling beschikbaar is of die niet in het belang van de deelnemer is.

Dosisuitbreiding/optimalisatie in deel 2:

Kankerdiagnose:

I 03. Deelnemers in cohorten A1 en A2: histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van gemetastaseerde NSCLC.

I 04. Deelnemers in cohort B: histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde HCC, of klinisch volgens de criteria van de American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) bij patiënten met cirrose (deelnemers zonder cirrose moeten histologische bevestiging van de diagnose hebben).

I 05. Deelnemers in cohorten C1 en C2: histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde GC of GEJ Siewert type 2 en 3.

I 06. Voor deelnemers in cohorten C1 en C2: ziekte met een CPS-score van < 1 zoals bepaald in het lokale laboratorium met een door een instantie goedgekeurde test (voor de andere cohorten: ziekte met een CPS-score. CPS-bepaling in lokaal laboratorium is niet nodig).

I 07. Voor deelnemers in cohorten C1 en C2: deelnemers moeten een MSI- of MMR-status hebben die lokaal bekend of bepaald is en moeten een niet-MSI-H of MMR-proficiënte (pMMR) tumor hebben om in aanmerking te komen.

I 08. Voor deelnemers in cohorten C1 en C2: bij deelnemers met onbekende HER2-/neu-status, moet de HER2-/neu-status lokaal worden bepaald. Deelnemers die HER2-/neu-negatief zijn, komen in aanmerking. Deelnemers met HER2-/neu-positieve tumoren moeten documentatie hebben van ziekteprogressie bij behandeling met een goedgekeurde op HER2 gerichte behandeling om in aanmerking te komen.

Eerdere antikankerbehandeling (alleen voor dosisuitbreiding in deel 2):

I 09. Deelnemers in cohorten A1 en A2: deelnemers moeten ten minste 1 systemische behandeling hebben ontvangen voor de gemetastaseerde setting en komen niet in aanmerking voor de beschikbare standaardzorg.

Deelnemers in cohort B: deelnemers die ten minste 1 eerdere antikankerbehandeling hebben ontvangen, waaronder een anti-PD1/PD-L1-bevattende behandeling en bij wie progressie is opgetreden na een primaire of secundaire resistentie tegen een anti-PD1/PD-L1.

Primaire resistentie: de deelnemer moet PD of SD hebben ervaren die < 6 maanden heeft aanhouden sinds de start van de op anti-PD1-/PD-L1-remmer gebaseerde behandeling en de deelnemer moet gedurende ten minste 6 weken PD1/PD-L1 hebben

ontvangen. Radiografische bevestiging van de PD moet worden gedocumenteerd minimaal 4 weken na de eerste identificatie van progressie, tenzij: 1) de onderzoeker klinische progressie/achteruitgang als gevolg van PD bevestigt, of 2) de eerste radiografische beoordeling wees op kritieke tumorgroei op beeldvorming (grootte of locatie).

Secundaire resistentie: deelnemers moeten PD hebben ervaren, tijdens of binnen 3 maanden na stopzetting van een op anti-PD1 gebaseerde behandeling, die optreedt na eerder duidelijke baat bij de behandeling (volledige [CR] of gedeeltelijke respons [PR]) of na eerdere SD van > 6 maanden. Er is geen radiografische bevestiging van de progressie vereist.

I 10. Deelnemers in cohorten C1 en C2: deelnemers moeten gefaald hebben of gerecidiveerd zijn na ten minste 1 eerdere behandelingslijn, die geen op anti-PD1/PD-L1 gebaseerde behandeling omvat.

Meetbare ziekte:

I 11. Ten minste 1 meetbare laesie volgens de criteria van RECIST 1.1.

Doellaesies mogen zich bevinden in een eerder bestraald veld als er een gedocumenteerde radiografische ziekteprogressie is op die plaats.

Verstrekken van tumorweefsel:

I 12. Verplichte baselinebiopsie voor alle deelnemers behandeld in het deel met dosisverhoging van DL3 in deel 1 Q2W schema en DL1 QW schema, en voor alle deelnemers in de uitbreiding in deel 2: Biopten worden verkregen als de behandelend arts dit als een acceptabel risico beschouwt. De specificaties voor de objectglaasjes worden beschreven in de laboratoriumhandleiding.

Verplichte biopsie tijdens de behandeling voor alle deelnemers behandeld in het deel met dosisverhoging van DL3 in deel 1, en voor deelnemers in de uitbreiding in deel 2, indien klinisch haalbaar en beschouwd als een aanvaardbaar risico naar het oordeel van de onderzoeker.

Opmerking:

De tumorlocatie die voor biopsie wordt gebruikt mag niet eerder zijn bestraald en mag niet de enige meetbare laesie zijn.

Niet van toepassing op cohort D: de opdrachtgever kan het schriftelijke verzoek om inschrijving per geval goedkeuren voor deelnemers met:

- locatie van de tumor die niet in aanmerking komt voor biopsie vanwege een significant risico, OF
- met minder dan het vereiste aantal coupes of met een gearriveerd tumorweefselmonster dat meer dan 6 maanden voorafgaand aan de screening is afgenomen

Gewicht

I 13. Lichaamsgewicht van 40 tot en met 150 kg.

I 17. Voor deelnemers in cohort D: deelnemers met tumoren die gewoonlijk worden beschouwd als immunogene *hete* tumoren geïnfiltrated door T-cellen, zoals de volgende: histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van gevorderd niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom, niet-kleincellige longkanker, blaaskanker, kanker van het hoofd en de hals, nier- en leverkanker of andere indicaties waarvan bekend is dat ze immunogeen zijn, naar het oordeel van de onderzoeker, met instemming van de medische monitor van het onderzoek.

- I 18. Deelnemers in cohort D: deelnemers moeten ten minste 1 systemische behandeling hebben ontvangen voor hun gevorderde/gemetastaseerde setting en komen niet in aanmerking voor de beschikbare standaardzorg.
- I 19. Deelnemers aan Cohorten E1, E2 en E3: Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van gevorderde niet-resecteerbare of gemetastaseerde colorectale kanker.
- I 20. Deelnemers aan Cohorten E1, E2 en E3 MSI-status: MSI-status van deelnemers moet bekend zijn of lokaal worden bepaald en deelnemers moeten geen MSI-H-ziekte hebben om in aanmerking te komen.
- I 21. Deelnemers aan Cohorten E1, E2 en E3: Deelnemers met RAS-gemuteerde en BRAF-gemuteerde colorectale kanker komen in aanmerking voor participatie.
- I 22. Eerdere antikankertherapie: Deelnemers aan cohorten E1 en E2 moeten gefaald hebben of gerecidiveerd na ten minste 2 eerdere behandelingsregimes.
- I 23. Deelnemers aan cohort E3 moeten gefaald hebben of gerecidiveerd na ten minste 1 eerdere behandelingsregime. Deelnemers die cetuximab of andere anti-EGFR-therapie hebben ontvangen als onderdeel van hun eerdere behandeling komen in aanmerking.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- E 01. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus van ≥ 2 .
- E 02. Voorspelde levensverwachting ≤ 3 maanden.
- E 03. Voor deelnemers met HCC- cohort B (deel 2): leverscore van Child Pugh klasse B of C. Deelnemers met score van Child Pugh-klasse B-7 zijn toegestaan in deel 1.
- E 04. E 04. Gediagnosticeerd met een andere maligniteit, hetzij progressief of waarvoor actieve behandeling nodig is, binnen 2 jaar voorafgaand aan de inschrijving, met uitzondering van basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid wat in situ maligniteiten zijn, evenals oppervlakkig blaascarcinoom, of prostaatkanker met een laag risico en tumoren die effectief zijn behandeld met definitieve lokale controle.
- E 05. Actieve metastasen in de hersenen of leptomeningeale metastasen:
- Deelnemers met eerder behandelde metastasen in de hersenen komen in aanmerking, op voorwaarde dat ze gedurende ten minste 4 weken klinisch stabiel zijn zonder bewijs van nieuwe of groter wordende metastasen in de hersenen en gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel geen corticosteroïden hebben gekregen.
 - Deelnemers met asymptomatische metastasen in de hersenen (d.w.z. geen neurologische symptomen, geen corticosteroïden nodig en geen laesie $> 1,5$ cm) komen in aanmerking, maar vereisen regelmatige beeldvorming van de hersenen op de plaats van de ziekte.
- E 06. Voorgeschiedenis van behandelingsgerelateerde immuungemedieerde (of immuungerelateerde) bijwerkingen van immuunmodulerende middelen (waaronder, maar niet beperkt tot, anti-PD1/PD-L1-middelen en anti-cytotoxische

T-lymfocyt-geassocieerde eiwit 4 monoklonale antilichamen) waarvoor het middel permanente stopgezet moest worden, die een ernst van graad 4 hadden of niet verdwenen zijn tot graad ≤ 1 .

E 07. Heeft een aandoening die lopende/continue behandeling met corticosteroïden vereist (> 10 mg prednison/dag of een ontstekingsremmend equivalent) binnen 1 week voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel. Fysiologische vervangingsdoseringen zijn toegestaan, zelfs als ze > 10 mg prednison/dag of equivalent zijn, zolang ze niet worden toegediend met immunosuppressieve intentie. Geïnhaleerde of topische steroïden zijn toegestaan, op voorwaarde dat ze niet bestemd zijn voor de behandeling van een auto-immuunziekte. Opmerking: deelnemers die een korte steroïdenkuur (tot 2 dagen in de week voorafgaand aan de inschrijving) of een korte fysiologische vervangingskuur nodig hebben, komen in aanmerking voor inschrijving in het onderzoek.

E 08. Een klinisch significante hartaandoening (inclusief van de hartklep) of vasculaire ziekte (trombo-embolische aandoeningen), binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel, zoals:

- Congestief hartfalen (New York Heart Association klasse II tot IV of linkerventrikelejectiefractie $< 50\%$).
- Verhoogde troponine (hoger dan bovengrens van normaal [ULN] volgens plaatselijk laboratorium) bij de screening. Deelnemers met hogere troponine kunnen per geval worden toegelaten na overleg met de cardioloog en met de medische monitor van het onderzoek.
- Instabiele of slecht gecontroleerde angina, myocardinfarct, coronaire revascularisatieprocedure (bijv. coronaire bypassoperatie, percutane coronaire interventie).
- Voorbijgaande ischemische aanval, herseninfarct (beroerte), symptomatische longembolie en perifere arteriële revascularisatieprocedure.
- Ongecontroleerde hartritmestoornis waarvoor medicatie nodig is ($\geq$ graad 2, volgens de NCI*CTCAE V5.0).

E 09. Voorgeschiedenis van congenitaal lang-QT-syndroom, torsade de pointe of verlengd QTc-interval > 480 msec met behulp van de formule van Fridericia (tenzij een pacemaker geplaatst is).

E 10. Lopende bijwerkingen van $\geq$ graad 2 (NCI CTCAE V5.0) veroorzaakt door een eerdere antikankerbehandeling, met uitzondering van graad 2 alopecie, vitiligo, vermoeidheid en actieve hypothyroïdie en stabiele neuropathie.

E 11. Lopend of recent (binnen 2 jaar) bewijs van belangrijke auto-immuunziekte waarvoor behandeling met systemische immunosuppressiva nodig was, wat kan wijzen op een risico op immuungerelateerde bijwerkingen (irAE's). Deelnemers met de volgende aandoeningen komen in aanmerking: vitiligo, astma in de kindertijd die is verdwenen, residuele hypothyroïdie waarvoor alleen hormoonvervanging nodig was of psoriasis waarvoor geen systemische behandeling nodig is.

E 12. Heeft een bekende voorgeschiedenis of enig bewijs van interstitiële longziekte of actieve, niet-infectieuze pneumonitis binnen 3 jaar voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel. Een voorgeschiedenis van bestralingspneumonitis in het bestralingsveld is toegestaan.

E 13. Orgaantransplantatie waarvoor behandeling met immunosuppressiva nodig is.

E 14. Ongecontroleerde of actieve infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B- of hepatitis C-infectie, of heeft een diagnose van immunodeficiëntie.

- Deelnemers worden bij de screening getest op hepatitis C-virus (HCV) en hepatitis B-virus (HBV).
- Deelnemers met een bekende hiv-infectie, indien onder controle (niet-detecteerbare virale belasting [hiv RNA PCR] en CD4-telling boven de 350, spontaan of op een stabiel antivirale behandeling), zijn toegestaan. Voor deelnemers met een gecontroleerde hiv-infectie wordt de monitoring uitgevoerd volgens de lokale normen.
- Deelnemers met een gecontroleerde hepatitis B (HBsAg+)-infectie (serum HBV DNA PCR die onder de detectielimiet ligt en die een antivirale behandeling voor hepatitis B krijgt) zijn toegestaan. Deelnemers met gecontroleerde infecties moeten periodiek worden gecontroleerd op het HBV DNA. Deelnemers moeten gedurende de gehele onderzoeksbehandeling een antivirale behandeling blijven gebruiken.
- Deelnemers die positief zijn voor antilichamen tegen het hepatitis C-virus (HCV Ab+) en bij wie de infectie onder controle is (niet-detecteerbaar HCV RNA via PCR, spontaan of als reactie op een succesvolle eerdere anti-HCV-behandeling), mogen in het onderzoek worden ingeschreven.

E 15. Klinisch niet-gecontroleerde chronische of lopende infectieziekte waarvoor ziekenhuisopname of behandeling nodig is in de 14 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel.

E 16. Bekende ernstige overgevoeligheid ($\geq$ graad 3) voor of contra-indicatie voor het gebruik van de onderzoeksinterventie of componenten daarvan, inclusief premedicatie die in dit onderzoek kan worden toegediend. Anders, gevoeligheid van elke graad of allergie waarvoor deelname aan het onderzoek gecontra-indiceerd is, naar het oordeel van de onderzoeker. Voor Cohort E3 (waarbij cetuximab wordt ontvangen) heeft de deelnemer een voorgeschiedenis van allergische reacties die worden toegeschreven aan verbindingen van chemische of biologische samenstelling die vergelijkbaar zijn met die van cetuximab, of als de deelnemer een allergie heeft voor rood vlees/tekenbeet.

Eerdere/gelijktijdige behandeling

E 17. Is niet in staat of niet bereid om de premedicatie die gebruikt kan worden in te nemen.

E 18. Laatste toediening van eerdere antitumorbehandeling binnen 21 dagen of minder dan 5 keer de halfwaardetijd, afhankelijk van wat korter is; grote operatie of lokale behandeling binnen 21 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. Deelnemers die anti-PD-1-therapie hebben ontvangen, moeten een interval van 90 dagen hebben voorafgaand aan de eerste dosis.

E 19. Uitwasperiode van minder dan 2 weken voorafgaand aan radiotherapie. Een uitwasperiode van 1 week is toegestaan voor palliatieve bestraling van ziekten die niet tot het centraal zenuwstelsel behoren.

E 20. Een vaccinatie met levend virus gekregen binnen 28 dagen vóór de geplande startdatum van de behandeling.

E 21. Voor deelnemers in cohorten C1 en C2: eerdere behandeling met een middel

(goedgekeurd of experimen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 09-10-2023

Aantal proefpersonen: 37

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-01-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-08-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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

CTIS

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

CTIS2023-507141-28-00

EUCTR2022-001239-95-NL

NCT05584670

NL83123.041.22