

Een niet-vergelijkend, open-label, Multi-cohorte fase 2-onderzoek, één behandelingsgroep, naar nivolumab (BMS-936558) bij proefpersonen met klassiek hodgkinlymfoom (classical Hodgkin Lymphoma, cHL) na het falen van autologe stamceltransplantatie (ASCT)

Gepubliceerd: 08-07-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De belangrijkste onderzoeksvraag is of de toediening van nivolumab al dan niet het "totale responspercentage" (Overall Response Rate, ORR) verhoogt bij patiënten met klassiek Hodgkinlymfoom bij wie de ziekte progressie heeft vertoond of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hodgkin-lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47502

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CheckMate 205

Aandoening

- Hodgkin-lymfomen
- Hodgkin-lymfomen

Synoniemen aandoening

(cHL), klassiek hodgkinlymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: autologe stamceltransplantatie, BMA-936558, klassiek hodgkinlymfoom, nivolumab

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

De primaire doelstelling wordt gemeten door het primaire eindpunt van IRRC-beoordeelde ORR. Het wordt gedefinieerd als het aantal proefpersonen met een BOR van CR of PR, volgens de IWG-criteria 2007, gebaseerd op IRRC-beoordeling, gedeeld door het aantal behandelde proefpersonen. De BOR wordt gedefinieerd als de toekenning van de beste respons die geregistreerd is tussen de datum van de eerste dosis en de datum van de eerste objectief gedocumenteerde progressie overeenkomstig de IWG-criteria 2007, of de datum van de volgende therapie, welk van deze data het eerst valt. Allogene SCT en ASCT worden beschouwd als opvolgende antikankerbehandeling. Voor proefpersonen zonder gedocumenteerde progressie of opvolgende therapie zullen alle beschikbare toekenningen van respons bijdragen aan het bepalen van de BOR. Met het oog op de analyse wordt een proefpersoon in de noemer meegeteld (als non-responder) als hij/zij één dosis krijgt en zonder een beoordeling met het onderzoek stopt, of opvolgende therapie krijgt vóór de beoordeling.

Primaire analyse zal apart worden uitgevoerd voor elk cohort. (dat wil zeggen op verschillende tijdstippen) na voltooiing van een vooraf bepaald bedrag van de follow-up na de laatste patiënt eerste behandeling (LPFT).

Secundaire uitkomstmaten

Duur van de objectieve respons op basis van IRRC-beoordeling:

DOR wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste respons (CR of PR) tot de datum van de eerste objectief gedocumenteerde progressie, zoals bepaald volgens de IWG-criteria 2007, of tot het overlijden door welke oorzaak dan ook, welke daarvan het eerst optreedt. Voor de proefpersonen die noch progressie tonen noch overlijden, wordt de DOR op de datum van hun laatste tumorbeoordeling niet meer geregistreerd. Voor proefpersonen die met een opvolgende anti-kankertherapie beginnen zonder dat er eerder progressie gemeld is, worden geen gegevens meer geregistreerd vanaf de laatste tumorbeoordeling vóór de aanvang van de opvolgende anti-kankertherapie. Dit eindpunt wordt alleen beoordeeld bij proefpersonen met een objectieve CR- of PR-respons.

Percentage volledige remissie en remissieduur op basis van IRRC-beoordeling:

Het CR-percentage wordt gedefinieerd als het aantal proefpersonen met een BOR van CR volgens de IWG-criteria 2007, gebaseerd op IRRC-beoordeling, gedeeld door het aantal behandelde proefpersonen. De duur van CR wordt alleen beoordeeld bij proefpersonen met BOR van CR en wordt gedefinieerd als de tijd van de eerste documentatie van CR (de datum van de eerste negatieve FDG-PET-scan of de datum van de eerste documentatie van geen ziektebetrokkenheid in het beenmerg [indien vereist], welke daarvan het laatst optreedt), tot de datum van eerste objectief gedocumenteerde progressie, zoals

bepaald met gebruikmaking van de IWG-criteria 2007, of tot het overlijden door welke oorzaak dan ook, welke daarvan het eerst optreedt. Het niet meer registreren wordt toegepast volgens de DOR-definitie.

Percentage gedeeltelijke remissie en remissieduur op basis van IRRC-beoordeling:

Het PR-percentage wordt gedefinieerd als het aantal proefpersonen met een BOR van PR volgens de IWG-criteria 2007, gebaseerd op IRRC-beoordeling, gedeeld door het aantal behandelde proefpersonen. De duur van PR wordt alleen beoordeeld bij proefpersonen met BOR van PR en wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste documentatie van PR tot de datum van de eerste objectief gedocumenteerde progressie zoals bepaald.

Percentage objectieve respons en responsduur op basis van beoordeling door de onderzoeker:

Door de onderzoeker beoordeelde ORR en DOR worden op dezelfde manier gedefinieerd zoals beschreven voor ORR en DOR volgens de bovenstaande IRRC-beoordeling, maar worden door de onderzoeker beoordeeld.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kanker van het lymfestelsel wordt lymfoom genoemd. Er zijn twee hoofdtypen lymfomen: Hodgkinlymfoom (HL) en niet-Hodgkinlymfoom. Van deze twee typen komt HL veel minder vaak voor; maar 1 op de 5 van alle lymfomen is HL. Het wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van ReedSternbergcellen.

De meeste cellen in HL-tumorweefsel zijn een gemengde combinatie van verschillende lymfoïde cellen, waaronder regulerende T-cellen en macrofagen. De herziene classificatierichtlijnen uit 2008 van de wereldgezondheidsorganisatie

(World Health Organisation, WHO) erkennen twee histologische typen: nodulair lymfocyt predominant, waartoe ongeveer 5% van alle gevallen van HL behoren, en *klassiek* HL (classical HL, cHL) waartoe de overige gevallen worden gerekend. In 2013 schatte het "National Cancer Institute" in de VS dat 9.290 mannen en vrouwen met HL zouden worden gediagnosticeerd en 1.180 aan HL zouden overlijden. De prevalentie van HL in de VS in 2013 werd geschat op 181.928. De behandeling van beperkt stadium cHL is aanzienlijk verbeterd sinds is gestart met combinatietherapie, waarbij de behandeling bij ongeveer 10% van de patiënten niet slaagt. Echter, ongeveer 30% van de patiënten die zich melden met nieuw gediagnosticeerd cHL lijden aan de ziekte in een gevorderd stadium (stadia IIB IV).

Verbeteringen in het gebruik van gecombineerde chemotherapie en radiotherapie in het gevorderde stadium van nieuw gediagnosticeerd cHL hebben geleid tot duurzame remissiepercentages van ongeveer 60% tot 80%. Een aanzienlijk deel van de patiënten met cHL geneest echter niet; tot 10% van de patiënten met cHL in een gevorderd stadium bereikt geen initiële remissie, en 30% van de reagerende patiënten krijgt daarna een recidief. De standaardzorg voor patiënten met gerecidiveerd en refractair cHL is intensieve salvagechemotherapie, gevolgd door autologe stamceltransplantatie (Autologous Stem Cell Transplant, ASCT), wat kan leiden tot langdurige remissie bij ongeveer 50% van de patiënten. Helaas ervaart de resterende 50% van de ASCT-patiënten geen langdurige ziektecontrole, met een gemiddelde totale overleving van ongeveer 27 maanden. De prognose blijft met name bijzonder slecht voor patiënten die recidiverende of progressieve cHL ervaren binnen één jaar na ASCT, waarbij de gemiddelde overlevingstijd ongeveer 1,2 jaar is. In een aantal kleine klinische onderzoeken zijn verschillende stoffen onderzocht in de ASCT recidiverende cHL-populatie, met in alle gevallen slechte resultaten.

Ondanks bemoedigend hoge responspercentages op een salvagegeneesmiddel met de naam brentuximab vedotin (momenteel met voorwaardelijke goedkeuring van de EMEA), blijft het langdurig onder controle houden van de ziekte een uitdaging voor patiënten met klassiek Hodgkinlymfoom, omdat slechts een kleine proportie patiënten een volledige respons kan handhaven. Bovendien kan de verdraagbaarheid van brentuximab een toenemende reden tot bezorgdheid zijn bij oudere patiënten, bij wie hogere percentages anemie en perifere neuropathie zijn gemeld. Voor de jongere, de relatief jonge en de verder gezonde populatie met cHL bij wie een recidief is opgetreden na ASCT, resteert nog een dringende onbeantwoorde behoefte aan verbeterde salvagetherapie.

De recente ontwikkeling van monoklonale antilichamen (antilichamen die zijn gesynthetiseerd in een laboratorium, gemaakt om zich te richten op specifieke beschadigde cellen van het lichaam) voor gericht gebruik bij de behandeling van kanker heeft significante, gedocumenteerde verbeteringen getoond in de verlenging van de totale overlevingsduur bij patiënten, en ook de verlenging van de tijd die het kost voordat de kanker verslechtert (progressievrije overleving [Progression Free Survival, PFS]) bij verscheidene andere typen kanker.

Nivolumab, een monoklonaal antilichaam waarvoor geen vergunning is verleend, is momenteel onder ontwikkeling bij Bristol Myers Squibb voor de behandeling van

kanker (renaal, melanoom, NSCLC en lymfoom). In een lopend fase I-onderzoek bij proefpersonen met recidiverende hematologische maligniteiten (CA209039), heeft nivolumab voorlopige activiteit getoond bij proefpersonen met cHL (23 behandelde cHL-patiënten). Nivolumab is tot nu toe goed verdragen, met een gunstig veiligheidsprofiel. Het heeft ook aangetoond dat het als het afzonderlijk als monotherapie wordt gebruikt niet alleen het objectieve tumorresponspercentage (de mate waarin de tumor is geslonken na het krijgen van de behandeling) kan verhogen, maar ook de progressievrije overleving van patiënten vergeleken met de huidige onder de standaardzorg vallende chemotherapie.

Bij een gezond persoon valt het immuunsysteem (in dit geval in de vorm van T-cellen) elke cel aan die het als abnormaal of vreemd herkent. Als het menselijk lichaam is gestopt met het aanvallen van de abnormale cellen of het vreemde lichaam, stuurt het immuunsysteem een signaal (of checkpoint) naar zijn T-cellen om de aanval uit te schakelen. Dit signaal/checkpoint of *uit-schakelaar* is een eiwit met de naam PDL1 (PD=Programmed Death [geprogrammeerde dood]). Aangezien kankercellen abnormale of vreemde eiwitten op hun oppervlak tonen, wordt verwacht dat het immuunsysteem deze technisch gezien ook zou moeten aanvallen. Van kankercellen is echter ook bekend dat ze hun oppervlak bedekken met de PDL1 *uit-schakelaar*. De PDL1 op kankercellen hecht (bindt) zich aan een eiwit dat wordt gevonden op het oppervlak van de aanvallende T-cellen van het lichaam. Dit eiwit wordt PD1 genoemd. Als deze twee eiwitten binden of zich aan elkaar aansluiten, wordt de *uit-schakelaar* geactiveerd en schakelt deze de T-cel uit. Daardoor kunnen de kankercellen blijven groeien zonder dat ze door het immuunsysteem van het lichaam worden gedetecteerd, omdat de kankercellen zorgen dat de T-cellen hun werk niet meer kunnen doen (namelijk het bestrijden van vreemde lichamen). Nivolumab is een geneesmiddel dat bestemd is voor directe binding aan het PD1-eiwit op het T-celoppervlak van het lichaam, wat het effectief beschermt of zorgt dat het stopt met binden aan de PDL1-schakelaar op het oppervlak van kankercellen. Nivolumab staat de T-cellen toe om normaal te blijven functioneren en mogelijk door te gaan met het bestrijden van de kanker.

Bij dit onderzoek zal specifiek worden geprobeerd antwoord te geven op de vraag of nivolumab klinisch profijt toont in totaal tumorresponspercentage bij patiënten met klassiek Hodgkinlymfoom.

Doel van het onderzoek

De belangrijkste onderzoeksvraag is of de toediening van nivolumab al dan niet het "totale responspercentage" (Overall Response Rate, ORR) verhoogt bij patiënten met klassiek Hodgkinlymfoom bij wie de ziekte progressie heeft vertoond of bij wie sprake is van een recidief na autologe stamceltransplantatie (Autologous Stem Cell Transplant, ASCT) en al dan niet eerdere behandeling met brentuximab hebben ondergaan na hun transplantatie. (Totaal responspercentage: Het percentage patiënten bij wie de kanker na behandeling kleiner wordt of verdwijnt, zoals beoordeeld met gebruikmaking van de herziene criteria van de "International Working Group" (IWG) voor

kwaadaardige lymfomen (IWG-criteria 2007).

De secundaire doelstellingen van het onderzoek omvatten:

- Kijken naar de duurzaamheid van de respons op behandeling met nivolumab, d.w.z. hoe lang de respons op de behandeling voortduurt.
- Beoordelen van het 'volledige responspercentage' (Complete Response Rate, CRR), d.w.z. het percentage patiënten die een 'volledige respons' bereiken. Bij een volledige respons zijn alle tekenen en symptomen van kanker verdwenen. Dit betekent echter niet altijd dat de kanker is genezen.
- Beoordelen van het 'partiële responspercentage' (Partial Response Rate, PRR), d.w.z. het percentage patiënten die een 'partiële respons' bereiken. Bij een partiële respons kunnen alle tekenen en symptomen van kanker verdwenen zijn. Dit betekent echter niet altijd dat de kanker is genezen.
- Kijken naar het "totale responspercentage" (Overall Response Rate, ORR), op basis van beoordelingen van de onderzoeker.

Verkennde doelstellingen

- Het beoordelen van de progressievrije overleving (Progression Free Survival, PFS) op grond van IRRC-beoordeling
- Het beoordelen van de totale overleving (Overall Survival, OS)
- Het beoordelen van de totale veiligheid en verdraagbaarheid van nivolumab zoals gemeten door de incidentie en ernst van bijwerkingen, ernstige bijwerkingen en specifieke laboratoriumafwijkingen
- Het onderzoeken van het verband tussen biomarkers in het perifere bloed en tumorweefsel, zoals PD-L1-expressie, met metingen van de veiligheid en werkzaamheid
- Het karakteriseren van de farmacokinetiek van nivolumab en het verkennen van blootstelling-responsrelaties
- Het karakteriseren van de immunogeniciteit van nivolumab monotherapie
- Het beoordelen van zowel de generieke gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven zoals beoordeeld door de EQ-5D, en van de kankerspecifieke kwaliteit van leven zoals beoordeeld door de kwaliteit van leven vragenlijst (Quality of Life Questionnaire, QLQ)-C30 van de "European Organisation for Research and Treatment of Cancer" (EORTC)
- Het beoordelen van de farmacodynamische activiteit van nivolumab monotherapie in het perifere bloed en tumorweefsel zoals gemeten door middel van flowcytometrie, immunohistochemie (Immunohistochemistry, IHT), oplosbare factoranalyse en genexpressie (microarraytechnologie, kwantitatieve reverse transcriptiepolymerasekettingreactie [Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR]).
- Voor cohort C, evalueren van risico-baten van het stopzettingschema van het onderzoeksgeneesmiddel voor de proefpersonen die gedurende 1 jaar aanhoudend CR hebben.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-vergelijkend, uit drie cohorten bestaand, zonder controlegroep, fase 2-onderzoek bij proefpersonen met cHL ≥ 18 jaar bij wie ASCT faalde.

Proefpersonen kunnen brentuximab vedotin-naïef zijn (Cohort A), of kunnen eerdere behandeling met brentuximab vedotin hebben ondergaan als salvagetherapie na het falen van ASCT (Cohort B). De inschrijving voor dit cohort is compleet en de werving is gesloten. Proefpersonen bij wie ASCT faalde en die eerder op enig moment een behandeling met brentuximab vedotin hebben ontvangen, worden nu opgenomen in het onderzoek (Cohort C). Proefpersonen met een behandelingsvoorgeschiedenis van brentuximab vedotin voorafgaand aan eerste ASCT komen niet in aanmerking. Ongeveer 320 proefpersonen bij wie behandeling met ASCT is mislukt, zullen worden behandeld met nivolumab 3 mg/kg IV, elke 2 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De proefpersonen worden onafhankelijk ingeschreven voor elk cohort. Wanneer één cohort de inschrijving voltooit, blijft het andere cohort open tot het compleet is. Primaire analyse zal apart worden uitgevoerd voor elk cohort. (dat wil zeggen op verschillende tijdstippen) na voltooiing van een vooraf bepaald bedrag van de follow-up na de laatste patiënt eerste behandeling (LPFT). Alle analyses worden voor elk cohort afzonderlijk uitgevoerd na voltooiing van follow-up voor het primaire eindpunt in elk cohort. Bovendien worden veiligheidsanalyses uitgevoerd op gecombineerde cohorten. De proefpersonen ondergaan binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis screeningsbeoordelingen om geschiktheid te bepalen. Elke doseringsperiode van 14 dagen vormt een cyclus. Radiografische tumorbeoordelingen door middel van computertomografie (CT) (voorkeur) of beeldvorming met behulp van magnetische resonantie (Magnetic Resonance Imaging; MRI) beginnen bij de screening en vinden vervolgens plaats in week 9 (± 7 dagen) na het begin van de behandeling, en daarna elke 8 weken tot week 25 en daarna elke 12 weken gedurende het eerste jaar van de behandeling. CT (voorkeur) of MRI wordt elke 16 weken (± 14 dagen) voortgezet gedurende het tweede jaar van de behandeling. CT (voorkeur) of MRI wordt elke 26 weken (± 21 dagen) uitgevoerd gedurende het derde en volgende jaar van de behandeling. Een [18F]-fluorodeoxyglucose positron-emissietomografie (FDG-PET) scan is vereist bij alle proefpersonen bij de screening en in de weken 17 en 25 (± 7 dagen). Bovendien is een FDG-PET-scan vereist in week 49 (± 7 dagen) voor proefpersonen die geen twee achtereenvolgende negatieve FDG-PET-scans hebben na week 1 en voorafgaand aan week 49. Een FDG-PET-scan is ook vereist ter bevestiging van radiografische CR na de start van het onderzoeksgeneesmiddel op andere tijdstippen als FDG-PET niet anderszins is gepland; deze FDG-PET-scan moet plaatsvinden binnen 4 weken na de CT-scan. Tumorbeoordelingen volgen het bovengenoemde schema tot ziekteprogressie wordt gedocumenteerd of tot de proefpersoon een voorbereidend regime start voor allogene SCT of ASCT, welk daarvan het eerst optreedt. Als de proefpersoon de behandeling staakt voordat de ziekte progressie vertoont, wordt de tumorbeoordeling voortgezet in de follow-upfase. Als de proefpersoon stopt met de onderzoeksbehandeling door over te stappen op allogene SCT of ASCT, ondergaat hij/zij niet de hier beschreven IRRC radiografische beoordelingen, maar wordt volgens een specifiek schema nivolumab toegediend tot onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie die wordt gedefinieerd door recidiverende ziekte (na volledige remissie bereikt tijdens het onderzoek) of progressieve ziekte (na partiële respons, stabiele ziekte bereikt tijdens het onderzoek) volgens de IWG-criteria 2007. Een IRRC

wordt ook gebruikt.

In cohort C zullen proefpersonen die gedurende één jaar aanhoudend CR hebben, stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel en doorgaan met de follow-up-(FU)/observatiefase van het onderzoek. Deze patiënten zullen tot twee jaar vanaf de datum van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel nauwgezet worden geobserveerd. Herstarten van de onderzoeksbehandeling is toegestaan als deze proefpersonen gedurende deze twee jaar terugvallen overeenkomstig de IWG-criteria van 2007. Zij zullen het originele behandelingsschema en de originele beoordelingen volgen.

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is een objectief responspercentage (Objective Response Rate, ORR) op basis van IRRC-beoordelingen, met gebruikmaking van de IWG-criteria 2007. Secundaire eindpunten zijn DOR, alsmede volledige en partiële remissiepercentages en remissieduur op basis van IRRC-beoordelingen. Primaire analyse zal apart worden uitgevoerd voor elk cohort. (dat wil zeggen op verschillende tijdstippen) na voltooiing van een vooraf bepaald bedrag van de follow-up na de laatste patiënt eerste behandeling (LPFT). Aanvullende overlevingsanalyse wordt uitgevoerd tot 5 jaar na analyse van het primaire eindpunt.

Cohort C zal een uitgebreide beoordeling van het baten-risico voor dit onderzoeksgeneesmiddel verschaffen bij een grote patiëntenpopulatie cHL-patiënten in een vergevorderd stadium van de ziekte. Ongeveer 200 proefpersonen die uit cohort C zijn geworven zullen helpen bij de identificatie en karakterisering van minder vaak voorkomende veiligheidsvoorvallen en daarnaast verdere bevestiging van de activiteit die eerder werd waargenomen in cohort B. Belangrijk is dat cohort C ook informatie zal verschaffen betreffende de vraag of het staken van monotherapie met nivolumab veilig is voor patiënten die in CR zijn gebleven na één jaar op nivolumab.

Alle momenteel lopende nivolumab fase 2- en fase 3-onderzoeken voor solide tumor- en hematologische maligniteiten laten behandeling toe tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit. Omdat nivolumab in het algemeen goed verdragen wordt, zouden enkele patiënten die CR hebben bereikt, voor onbepaalde tijd op onderzoekstherapie kunnen blijven, behalve als ziekteprogressie plaatsvindt. Daarom zal het cruciaal zijn om de vraag te kunnen beantwoorden of deze patiënten op een bepaald moment veilig met de behandeling kunnen stoppen om onnodige blootstelling aan het onderzoeksgeneesmiddel te vermijden en hetzelfde profijt kunnen ervaren. Om in te gaan op deze wetenschappelijke vraag, zal in cohort C een stopzettingschema worden onderzocht. Proefpersonen die gedurende een jaar aanhoudend CR op de onderzoeksgeneesmiddel hebben, zullen met het onderzoeksgeneesmiddel stoppen. Als 15 tot 20% van de proefpersonen van cohort C CR bereiken en hun CR gedurende één jaar behouden, zal het stopzettingschema worden beoordeeld bij ongeveer 30-40 proefpersonen. Om te verzekeren dat patiënten de onderzoeksbehandeling veilig kunnen staken, zullen tot twee jaar na stopzetting van de behandeling regelmatig follow-up observatiebezoeken worden uitgevoerd. Daarnaast zal herstarten met de onderzoekstherapie worden toegelaten voor

patiënten

die recidiveren binnen twee jaar na het staken van de onderzoeksmedicatie. Dit stopzettingsschema zal belangrijke informatie verschaffen over of patiënten die een goede controle over de ziekte hebben bereikt veilig met de onderzoeksmedicatie kunnen stoppen zonder een vergroot risico van terugval. Bovendien zullen plasmamonsters van proefpersonen van cohort C worden verzameld voor onder meer de bepaling van minimale restziekte (Minimal Residual Disease, MRD).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De medische interventie is BMS-936558 (nivolumab) dat door de sponsor wordt geleverd. BMS-936558 zal via een intraveneuze infusie gedurende 60 minuten op dag 1 van de behandeling worden toegediend. Een behandelingscyclus is voor BMS-936558 gedefinieerd als 2 weken.

Inschatting van belasting en risico

Nivolumab kan één of meerdere van de onderstaande bijwerkingen veroorzaken. Deze informatie is gebaseerd op gegevens van proefpersonen met kanker in andere klinische onderzoeken van nivolumab. Bovendien kunnen bijwerkingen optreden die nog niet bekend zijn. Patiënten wordt geadviseerd hun arts of verpleegkundige direct op de hoogte te stellen van alle mogelijke bijwerkingen die ze ervaren. Het onderzoeksteam is ervaren in het omgaan met deze deelnemersgroep. De meest algemene bijwerkingen die zijn geassocieerd met nivolumab zijn: •

- Vermoeidheid
- Uitslag

Bijwerkingen van nivolumab omvatten:

- Buikpijn
- Verhoogd alkalische fosfatase (dit kan te maken hebben met een lever- of botafwijking)
- Verhoogde leverwaarden in het bloed (ASAT en ALAT) die te maken kan hebben met een verandering in de werking van de lever
- Verhoging van amylase (dit kan te maken hebben met een ontsteking van de alvleesklier)
- Rillingen
- Verstopping
- Hoesten
- Verhoogd creatinine gehalte (dit kan te maken hebben met een verminderde werking van de nier)
- Verminderde eetlust
- Diarree
- Droge mond
- Droge huid
- Koorts
- Hoofdpijn

- Verhoging van lipase (dit kan te maken hebben met een ontsteking van de alvleesklier)
- Ontsteking van de dikke darm
- Ontsteking van de mond
- Reactie op het infuus
- Jeuk
- Gewrichtspijn of stijfheid
- Verlies van kleur (pigment) op bepaalde plaatsen van de huid
- Longontsteking (pneumonitis - zie hieronder)
- Spier- en gewrichtspijn
- Misselijkheid
- Kortademigheid
- Zwelling van het gezicht, armen en benen
- Verminderde werking van de schildklier
- Verhoogde werking van de schildklier
- Toename van het schildklier stimulerend hormoon (TSH), dit kan te maken hebben met een veranderde werking van de schildklier
- Tintelingen, brandend gevoel, gevoelloosheid of zwakte in armen, handen, benen en voeten
- Braken

Zeldzame maar mogelijk ernstige bijwerkingen van nivolumab zijn:

- Verminderde werking van de bijnier
- Allergische reactie
- Verhoogd bilirubine
- Bronchitis
- Aandoening van de hersenzenuw
- Suikerziekte (diabetes)
- Duizeligheid
- Droge ogen
- Haaruitval
- Snelle hartslag
- Verandering van het hartritme
- Hoge bloeddruk
- Netelroos
- Verhoogd bloedsuiker
- Ontsteking van het oog
- Ontsteking van het hart
- Ontsteking van de nier
- Ontsteking van de alvleesklier
- Ontsteking van de hypofyse, een klier die zich onderaan de hersenen bevindt
- Ontsteking van de maag
- Ontsteking van de schildklier
- Ontsteking van de lever
- Lage bloeddruk
- Verminderde werking van de hypofyse
- Huidziekte met verdikte plekken van rode huid, vaak met zilverkleurige

schilfers (psoriasis)

- Roodheid
- Nierfalen
- Moeilijk in en uit kunnen ademen (ademhalingsfalen)
- Laag gehalte aan natrium
- Infectie van de bovenste luchtwegen
- Draaiduizeligheid, het gevoel dat alles om u heen beweegt (vertigo)
- Wazig zien
- Ernstige allergische reactie (anafylactische reactie)
- Beschadiging van de beschermende laag om de zenuwen in de hersenen en het ruggenmerg

- Zuur in het bloed en coma veroorzaakt door diabetes
- Ernstige aandoening van de huid die leidt tot rode, vaak jeukende plekkjes die lijken op de uitslag bij mazelen en die start bij de ledematen en soms op het gezicht en de rest van het lichaam (erythema multiforme)
- Guillain-Barre syndroom, een tijdelijke ontsteking van de zenuwen, wat leidt tot pijn, zwakte en verlamming van de ledematen
- Ontsteking van de bloedvaten
- Ontsteking van de hersenen. Dit is mogelijk levensbedreigend of fataal.
- Longinfiltraten als gevolg van een infectie of ontsteking
- Spierontsteking
- Myastheen syndroom, een ziekte van het zenuwstelsel waarbij de spieren zwak en snel vermoeid raken. Hieronder valt myasthenia gravis. Dit is spierzwakte van oog-, gezichts-, ademhalings- en slikspieren.
- Spierreuma (een ontstekingsziekte die spierpijn en stijfheid veroorzaakt)
- Rhabdomyolyse (het in het bloed voorkomen van spiereiwitten die mogelijk schadelijk kunnen zijn voor de nieren)
- Rosacea (een acne-achtige huidaandoening met roodheid in het gezicht)
- Sarcoïdose (een ziekte waarbij ontstekingscellen zich ophopen (granulomen) in organen zoals de longen, huid en lymfeklieren.
- Steven Johnson syndroom (ontstekingsziekte van de huid en slijmvliezen met als gevolg blaren en het afstoten van de huid).
- Toxische Epidermale Necrolyse (TEN). Bij TEN komen blaasjes en loslating van de bovenste huidlaag voor, lijkend op een ernstige verbranding. TEN heeft mogelijk een dodelijke afloop.

• Ziekte die leidt tot ontsteking of vergroting van de lymfklieren (histiocytair necrotiserende lymfadenitis of ziekte van Kikuchi). De meest aangedane lymfklieren zijn de lymfklieren van de nek. De aandoening gaat gepaard met koorts, spier- en gewrichtspijnen. Het is mogelijk dat nivolumab een ontsteking van het longweefsel veroorzaakt. Deze bijwerking is zelden gemeld bij patiënten die met nivolumab werden behandeld. Hoewel een groot aantal patiënten bij wie op röntgenopnamen of CT-scans afwijkingen werden gezien, geen symptomen kregen, waren er ook patiënten die milde tot ernstige symptomen ontwikkelden en gebeurde het in zeldzame gevallen dat patiënten overleden als gevolg van hun longontsteking. Tekenen en symptomen van longontsteking zijn onder meer moeilijk ademen, pijn of ongemak bij het ademen, pijn op de borst, hoesten, kortademigheid,

versnelde ademhaling, koorts, laag zuurstofgehalte in het bloed en vermoeidheid.

Uw onderzoeksarts en verpleegkundige zullen u nauwlettend controleren op veranderingen in uw ademhaling en op andere tekenen of symptomen die erop kunnen wijzen dat u dit type longontsteking ontwikkelt. Ze zullen regelmatig testen uitvoeren, waaronder lichamelijke onderzoeken, metingen van het zuurstofgehalte in uw bloed, bloedonderzoeken, röntgenopnamen en/of CT-scans van de borstkas.

Bij patiënten die na behandeling met nivolumab een stamceltransplantatie ondergingen met stamcellen van een donor traden complicaties op. Sommige van deze complicaties waren fataal.

Vanwege de mogelijkheid van ontwikkeling van aan nivolumab gerelateerde AE's (Adverse Events, bijwerkingen), waaronder bijwerkingen die specifiek interessant zijn (Adverse Events of Special Interest, AEOSI), zijn behandelingsalgoritmen ontwikkeld door BMS voor vermoede pulmonale toxiciteit, diarree of vermoede colitis, hepatotoxiciteit, endocrinopathie en renale toxiciteit, en deze zijn opgenomen in de IB. Aanvullende gegevens over het veiligheidsprofiel van nivolumab, waaronder resultaten van andere klinische onderzoeken, zijn ook beschikbaar in de brochure van de onderzoeker. Er zijn procedures en beoordelingen beschikbaar om te helpen bij het detecteren en monitoren van deze mogelijke bijwerkingen (bijv. meting van de zuurstofniveaus via pulsoximetrie, frequent veiligheidsbloedonderzoek, CT-scans, etc). Risico's voor mannen/vrouwen in de vruchtbare leeftijd (bekend en onbekend). Het risico wordt zoveel mogelijk beperkt door het regelmatig uitvoeren van een zwangerschapstest, het informeren van de deelnemers en hun partners dat zij anticonceptie moeten gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende een bepaalde tijd na het einde van de behandeling. Licht ongemak en pijn kunnen worden ervaren als gevolg van het meten van de vitale functies en het afnemen van bloed (blauwe plekken, bloeding en infectie op de plaats van de naaldprik). Deze tests en procedures worden uitgevoerd door getrainde medische professionals. Risico's van blootstelling aan straling van CT/PET/MRI-scans - Het risico hiervan is beoordeeld door een onafhankelijke klinische stralingsdeskundige en de conclusie is dat het risico op door straling geïnduceerde kanker in deze onderzoekspopulatie laag is. Sommige personen krijgen allergische reacties op de kleurstof die bij CT-scans gebruikt wordt. Dit komt zelden voor. Deze reacties kunnen jeuk of uitslag zijn en in ernstige gevallen ademhalingsproblemen en lage bloeddruk. De patiënten worden geïnstrueerd om de onderzoeksarts en de radioloog op de hoogte te stellen van bekende allergieën. Risico's van biopsie: Deze procedure kan pijnlijk zijn en afhankelijk van de plaats van de tumor een aanzienlijk risico opleveren voor de patiënt. Deze procedure wordt uitgevoerd door gekwalificeerde medische professionals in de ziekenhuisomgeving. Risico's van het gebruik van niet-toegestane geneesmiddelen. Dit risico wordt zoveel mogelijk beperkt omdat het onderzoeksteam vaak alle gelijktijdige medicatie beoordeelt die door de

proefpersoon wordt gebruikt. Indien van toepassing worden kaarten met daarop alle niet-toegestane medicatie uitgereikt aan onderzoeksmedewerkers/-deelnemers, en de huisarts van de deelnemer wordt op de hoogte gesteld van deze niet-toegestane medicatie. De deelnemers moeten tijdens hun deelname aan het onderzoek regelmatig een bezoek brengen aan het onderzoekscentrum, waardoor zij vaker moeten reizen. De deelnemers moeten wellicht reeds gemaakte plannen/afspraken veranderen om zich te kunnen houden aan de vereiste bezoeken zoals aangegeven in het protocol. Deze bezoeken zijn noodzakelijk voor het controleren van de veiligheid en het welbevinden van de proefpersoon. Redelijke reiskosten worden vergoed. Risico's die zijn geassocieerd met een verlies van privacy of vertrouwelijkheid als de identiteit van een patiënt als deelnemer aan dit onderzoek of zijn/haar identificeerbare genetische of gezondheidsinformatie wordt bekendgemaakt aan ongeautoriseerde personen. Er bestaat een mogelijk risico dat de sponsor die het onderzoek organiseert van mening is dat de risico's van een dergelijke ongepaste bekendmaking zeer klein zijn omdat voor dit onderzoek strenge privacy- en vertrouwelijkheidsprocedures zijn aangenomen. In de loop van een onderzoek kan soms blijken dat deelnemers een niet eerder gediagnosticeerde medische aandoening hebben. In dat geval neemt de onderzoeksarts de nodige stappen om ervoor te zorgen dat deze deelnemer de juiste behandeling krijgt. Als in de loop van dit onderzoek nieuwe informatie beschikbaar komt over de behandeling/het geneesmiddel die/dat wordt bestudeerd, wordt dit met de deelnemer overlegd en wordt hem/haar gevraagd of hij/zij aan het onderzoek wil blijven deelnemen. Als gevolg van deze nieuwe informatie en om de veiligheid van de deelnemer te verzekeren, kan het noodzakelijk zijn om wijzigingen aan te brengen in het onderzoeksontwerp. Daartoe zouden behoren: verandering van het tijdstip van de dosering, verandering van het aantal tests dat wordt uitgevoerd, of misschien zelfs het onderzoek stopzetten. In elk geval worden de deelnemer en de onderzoeker volledig geïnformeerd en krijgt de patiënt alle gelegenheid om te overwegen of hij/zij aan het onderzoek wil blijven deelnemen.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge Business Park Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge Business Park Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
GB

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. Schriftelijke, ondertekende geïnformeerde toestemming
 - a) Proefpersonen moeten een door de IRB/EC goedgekeurd informatie- en toestemmingsformulier hebben ondertekend en gedateerd in overeenstemming met de wettelijke en institutionele richtlijnen. Eerder mag geen enkele aan het protocol gerelateerde procedure worden uitgevoerd die geen deel uitmaakt van de standaardzorg voor de proefpersoon.
 - b) Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsschema, de laboratoriumtests en andere vereisten voor het onderzoek., Doelpopulatie:, a) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performance status van 0-1
 - b) Proefpersonen moeten eerdere hooggedoseerde voorbereidende chemotherapie gevolgd door ASCT als onderdeel van salvagetherapie voor cHL hebben gekregen:
 - i) Cohort A: Proefpersonen die naïef zijn voor behandeling met brentuximab vedotin en die aan één van de volgende criteria volgens de IWG-criteria uit 2007 voldoen:
 - (1) Gedocumenteerde afwezigheid van CR na 90 dagen vanaf infusie van stamcellen voor de meeste recente ASCT; of
 - (2) Gedocumenteerde recidiverende ziekte (na CR) of ziekteprogressie (na PR of SD)
 - ii) Cohort B: Proefpersonen bij wie de behandeling met brentuximab vedotin die werd toegediend na mislukken van ASCT, niet aansloeg, en die aan één van de volgende criteria volgens de IWG-criteria uit 2007 voldoen:
 - (1) Gedocumenteerd uitblijven van het bereiken van ten minste PR na de meest

recente behandeling; of,

(2) Gedocumenteerde recidiverende ziekte (na CR) of ziekteprogressie (na PR of SD)

iii) Cohort C: Proefpersonen bij wie autologe stamceltransplantatie (Autologous Stem Cell Transplant, ASCT) faalde en die eerder op enig moment een behandeling* met brentuximab vedotin hebben ontvangen en die voldoen aan één van de volgende criteria overeenkomstig de criteria van de Internationale Werkgroep (International Working Group, IWG) 2007:

(1) Gedocumenteerde afwezigheid van complete remissie (complete remission, CR) na 90 dagen vanaf infusie met stamcellen voor de meest recente ASCT; of,

(2) Gedocumenteerd falen om ten minste PR te bereiken na de meest recente chemotherapie of bestralingstherapie; of,

(3) Gedocumenteerde recidiverende ziekte (na CR) of ziekteprogressie (na gedeeltelijke remissie (partial remission, PR) of stabiele ziekte (stable disease, SD))

*Hieronder valt ook behandeling met brentuximab vedotin als initiële therapie of salvagetherapie voor ASCT, en/of behandeling met brentuximab vedotin na ASCT (bv. salvage- en onderhoudstherapie na ASCT)

e) Opnieuw inschrijven van proefpersonen:

Bij dit onderzoek mag een proefpersoon opnieuw worden ingeschreven als hij/zij met het onderzoek stopte als gevolg van het falen van een voorbehandeling (d.w.z., de proefpersoon werd niet gerandomiseerd / werd niet behandeld).

Indien een proefpersoon opnieuw wordt ingeschreven, moet hij of zij opnieuw een toestemmingsformulier ondertekenen., Leeftijd en voortplantingsstatus:, a)

Mannen en vrouwen ≥ 18 jaar oud.

b) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve zwangerschapstest op serum of urine hebben (minimale gevoeligheid 25 IE/l of equivalente eenheden van HCG) binnen 24 uur voordat ze met het onderzoeksgeneesmiddel beginnen.

c) Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.

d) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten instemmen met het volgen van de instructies voor het gebruik van anticonceptiemethode(n) vanaf de inschrijving en voor de duur van de behandeling met nivolumab plus 5 halfwaardetijden van nivolumab plus 30 dagen (de duur van de ovulatiecyclus) voor een totaal van 23 weken na het voltooien van de behandeling.

e) Mannen die seksueel actief zijn met vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten instemmen met het volgen van de instructies voor het gebruik van anticonceptiemethode(n) voor de duur van de behandeling met nivolumab plus 5 halfwaardetijden van nivolumab plus 90 dagen (de duur van de zaadcyclus) voor een totaal van 31 weken na het voltooien van de behandeling.

f) Mannen die geen zaadcellen (meer) hebben en vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die heteroseksueel nooit actief zijn, worden van de anticonceptie maatregelen vrijgesteld. Ze moeten echter toch wel de zwangerschapstests ondergaan die in deze rubrieken worden beschreven, Bevindingen van lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek, a) De laboratoriumwaarden bij de screening moeten aan de volgende criteria voldoen en binnen

14 dagen voor de randomisatie verkregen worden:

- i) Absoluut aantal neutrofielen $\geq 750/\mu\text{l}$ (geen groeifactoren voor witte bloedcellen in de voorafgaande 14 dagen)
- ii) Bloedplaatjes $\geq 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ (geen transfusies met bloedplaatjes in de voorafgaande 14 dagen)
- iii) Hemoglobine $> 8,5 \text{ g/dl}$ (geen transfusies met rode bloedcellen in de voorafgaande 7 dagen)
- iv) Serumcreatinine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ of creatinineklaring (CrCl) $\geq 40 \text{ ml/min}$ (bepaald met behulp van onderstaande formule van Cockcroft-Gault):
 Vrouwelijke CrCl = $(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 0,85 / (72 \times \text{serumcreatinine in mg/dl})$
 Mannelijke CrCl = $(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times 1,00 / (72 \times \text{serumcreatinine in mg/dl})$
- v) AST/ALT $\leq 3 \times \text{ULN}$.
- vi) Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (met uitzondering van proefpersonen met het syndroom van Gilbert, die een totaal bilirubine $< 3,0 \text{ mg/dl}$ kunnen hebben).
- b) Voor proefpersonen met een voorgeschiedenis van door chemotherapie of bestraling opgewekte longtoxiciteit is een bevestiging van het diffusievermogen van de longen voor koolstofmonoxide (DLCO) van meer dan 60% (gecorrigeerd voor hemoglobine) door een longfunctietest voorafgaand aan opname in het onderzoek vereist.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Uitzonderingen voor de doelziekte, a) Bekende lymfomen van het centrale zenuwstelsel.
- b) Proefpersonen met nodular lymphocyt predominant HL., 2. Medische voorgeschiedenis en gelijktijdige ziekten, a) Proefpersonen met actieve interstitiële pneumonie.
- b) Elke ernstige of niet-gecontroleerde medische stoornis die naar het oordeel van de onderzoeker het risico kan verhogen dat gepaard gaat met deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, of die zou verhinderen dat de proefpersoon de therapie volgens dit protocol kan ontvangen, of die een obstakel zou vormen voor het interpreteren van de onderzoeksresultaten.
- c) Eerdere maligniteit die actief was in de afgelopen 3 jaar behalve wanneer het gaat om lokaal curatief behandeld, zoals basaal- of plaveiselcelcarcinoom, oppervlakkige blaaskanker, of carcinoom in situ van de prostaat, baarmoeder of de borsten.
- d) Proefpersonen met actieve, bekende of vermoedelijke auto-immuunziekte. Proefpersonen met vitiligo, diabetes mellitus type I, residuele hypothyreoïdie als gevolg van een auto-immuunstoornis die alleen hormoonsubstitutie vereist, psoriasis waarvoor geen systemische behandeling nodig is, of aandoeningen die naar verwachting niet terugkomen bij afwezigheid van een externe trigger, mogen

ingeschreven worden.

e) Proefpersonen met een aandoening die binnen 14 dagen na de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel een systemische behandeling met ofwel corticosteroïden (> 10 mg prednison per dag of een equivalent hiervan) ofwel andere immunosuppressiva vereisen. Inhalatie- of topische steroïden en bijnier vervangende doseringen > 10 mg prednison per dag of equivalent, zijn toegestaan in de afwezigheid van actieve auto-immuunziekte., 3. Bevindingen van lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek, a) Een positieve test voor hepatitis B-virus of hepatitis C-virus hetgeen wijst op een acute of chronische infectie.

b) Bekende voorgeschiedenis van positief testen voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of bekend verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids)., 4. Allergieën en bijwerkingen, a) Voorgeschiedenis van allergie tegen bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel.

b) Voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreactie op monoklonale antilichamen., 5. Niet-toegestane behandelingen en/of therapieën, a)

Voorgeschiedenis van behandeling met brentuximab vedotin, toegediend voorafgaand aan de eerste ASCT (voor cohorten A en B) .

b) ASCT ≤ 90 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

c) Eerdere chemotherapie binnen 4 weken, nitroso-ureumverbindingen binnen 6 weken, therapeutische antilichamen tegen kanker binnen 4 weken, radioor toxin immunoconjugates (zonder brentuximab vedotin) binnen 10 weken en brentuximab vedotin binnen 4 weken of een grote operatie binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

d) Als onderdeel van het pre-transplantatie regime dient Carmustine (BCNU) 600mg te zijn toegediend.

e) Eerdere bestralingstherapie binnen 3 weken, of bestraling van de borstkas ≤ 24 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

f) Eerdere behandeling met een anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 of anti-CTLA-4-antilichaam (inclusief ipilimumab of ieder ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek gericht is op costimulatie van T-cellen of signaalroutes van controlepunten ('checkpoint pathways').

g) Voorafgaande allogene stamceltransplantatie., 6. Andere exclusiecriteria, a) Gevangenen of proefpersonen die tegen hun zin in opgesloten zijn

b) Proefpersonen die gedwongen worden vastgehouden voor behandeling van een psychiatrische of een lichamelijke ziekte (bv. besmettelijke ziekte)

Selectiecriteria voor dit onderzoek zijn zorgvuldig overwogen om de veiligheid van de proefpersonen in het onderzoek te waarborgen en om te zorgen dat de resultaten van het onderzoek gebruikt kunnen worden. Het is noodzakelijk dat alle proefpersonen volledig aan alle selectiecriteria voldoen.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-09-2014
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BMS-936558
Generieke naam:	nivolumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2022
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	ID
EudraCT	EUCTR2014-001509-42-NL
CCMO	NL49314.031.14

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 08-11-2023

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900