

Een fase 1, open-label onderzoek met dosisverhoging en dosisuitbreiding om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, immunogeniciteit en antitumoractiviteit van MEDI5752 bij proefpersonen met geavanceerde solide tumoren te evalueren

Gepubliceerd: 10-02-2020 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509605-77-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingen (fase met verhoging van de dosis): • Beschrijf om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54211

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

0597/0102 (MedImmune D7980C00001)

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Gevorderde solide tumoren: proefpersonen met heldercellig niercelkanker (aangeduid als RCC-uitbreidingscohort) en proefpersonen met eerstelijns, niet kleincellige longkanker in

stadium IIIB of IV (NSCLC; aangeduid als NSCLC-uitbreidingscohort). = niercelkanker en niet kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MedImmune, LLC, a wholly owned subsidiary of AstraZeneca PLC
Overige ondersteuning: The study sponsor as listed in question B6/B7

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1, Gevorderde solide tumoren, MEDI5752, Open-label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten (fase met verhoging van de dosis):

- Veiligheid wordt beoordeeld door de aanwezigheid van bijwerkingen (AE's), ernstige bijwerkingen (SAE's), DLT's, en abnormale laboratoriumparameters, vitale functies, en elektrocardiogram (ecg) resultaten.
- De maximaal getolereerde dosis wordt bepaald door DLT's tijdens de dosisverhogingsfase. De OBD zal worden bepaald uit de veiligheids-, werkzaamheids-, farmacokinetische, farmacodynamische, en biomarkergegevens.

Primaire eindpunten (deel 1 en 2 van de fase met uitbreiding van de dosis):

- Beoordeling van antitumoractiviteit op basis van OR met behulp van RECIST v1.1.

Primaire eindpunten (deel 3 van de fase met uitbreiding van de dosis):

- Veiligheid wordt beoordeeld door de aanwezigheid van AE*s, SAE*s), abnormale laboratoriumwaardes, vitale functies, en elektrocardiogram (ecg) resultaten.

Raadpleeg het protocol voor verkennende eindpunten

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten (fase met verhoging van de dosis):

- Beoordeling van antitumoractiviteit moet DoR, DC en PFS omvatten, zoals beoordeeld door RECIST v1.1 en OS.

Secundaire eindpunten (deel 1 en 2 van de fase met uitbreiding van de dosis):

- Beoordeling van antitumoractiviteit moet OR, DoR, DC en PFS omvatten, zoals beoordeeld door RECIST v1.1 en OS
- De veiligheid wordt beoordeeld aan de hand van de aanwezigheid van AE's, SAE's, afwijkende laboratoriumparameters, vitale functies en ecg-resultaten

Secundaire eindpunten (deel 3 van de fase met uitbreiding van de dosis):

- Beoordeling van antitumoractiviteit moet OR, DoR, DC en PFS omvatten, zoals beoordeeld door RECIST v1.1 en OS

Secundaire eindpunten (fase met verhoging van de dosis en deel 1, 2 en 3 van de fase met uitbreiding van de dosis):

- PK-parameters die moeten worden geëvalueerd, moeten de maximale waargenomen serumconcentratie (C_{max}), het gebied onder de concentratie-tijdcurve (AUC), klaring (CL) en terminale eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) omvatten.
- Immunogeniteit wordt beoordeeld aan de hand van het aantal en het percentage proefpersonen dat detecteerbare antidrug-antilichamen (ADA's) tegen MEDI5752 ontwikkelen.

- Bepaling van expressie van PD-L1 bij baseline in tumor door immunohistochemie (IHC) bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren.

Raadpleeg het protocol voor verkennende eindpunten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kanker en immuunsysteem

Kanker blijft een belangrijke wereldwijde gezondheidslast en is wereldwijd de op een na belangrijkste doodsoorzaak (1 op de 6 sterfgevallen) met in totaal 8,8 miljoen sterfgevallen in 2015 (World Health Organization, 2015). In het afgelopen decennium is in sommige landen een daling van de sterfte aan kanker waargenomen.

Helaas blijft er, ondanks deze vooruitgang, een on vervulde medische behoefte aan effectievere en minder toxische behandelingen, vooral voor patiënten met gevorderde refractaire ziekte. Recente vooruitgang in immunotherapie biedt veelbelovende mogelijkheden voor het verbeteren van klinische resultaten bij patiënten met gevorderde solide tumoren.

Immunotherapie

Het belang van het immuunsysteem bij de ontwikkeling en progressie van kanker wordt goed onderkend (Dunn et al, 2006). Het falen van de bewaking van preneoplastische laesies en micrometastasen is een belangrijke stap in de ontwikkeling van kanker. Er wordt steeds meer begrepen dat kankers worden herkend door het immuunsysteem en onder bepaalde omstandigheden kan het immuunsysteem tumoren beheersen of zelfs elimineren (Dunn et al, 2004 Peggs et al, 2009).

PD-1/CTLA-4 Gecombineerde checkpoint-blokkade

[Geprogrammeerde celdood-1 (PD-1)-Cytotoxische T-lymfocyten-geassocieerde antigeen-4]

Preklinische en klinische onderzoeken met kankerimmunotherapie tonen aan dat antilichamen die immuuncontrolepunten zoals PD-1 en CTLA-4 blokkeren, immuunresponsen op kankercellen in een breed scala van tumortypen kunnen versterken (Hodi et al, 2010 Oh et al, 2017). PD-1 en CTLA-4 moduleren effector-T-celactivering, proliferatie en functie via verschillende, complementaire mechanismen (Okazaki et al, 2013). De expressie van PD-1 en

CTLA-4 op tumor-infiltrerende T-celpopulaties draagt bij aan onderdrukking en immunologische ontsnapping. In preklinische modellen, bereikte gecombineerde blokkade van PD-1 en CTLA-4 meer uitgesproken antitumoractiviteit versus blokkade van beide paden alleen. Daarom wordt voorspeld dat een gecombineerde blokkade van CTLA-4 en PD-1 een grotere antitumoractiviteit veroorzaakt dan beide middelen alleen en dit heeft geleid tot het onderzoeken van de combinatie van anti-PD-1 en anti-CTLA-4-antilichamen bij verschillende maligniteiten bij patiënten.

De klinische activiteit van de anti-PD-1-middelen nivolumab en pembrolizumab als enkelvoudige middelen werd aangetoond met een beheersbaar veiligheidsprofiel in verschillende typen tumoren, meest merkbaar bij melanomen. Both anti-PD-1 agents were first approved by the US FDA and Japan PMDA (Nivolumab only) (PMDA website) for this indication in 2014 (Keytruda Prescribing Information, 2017; Larkin et al, 2015; Opdivo Prescribing Information, 2019; Weber et al, 2015), (Dummer et al 2015, Larkin et al 2015, Weber et al 2015). De beide anti-PD-1-middelen werd voor het eerst goedgekeurd door de Amerikaanse FDA en de Japanse Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (enkel nivolumab) voor deze indicatie in 2014, en in 2015 door andere regelgevende agentschappen, waaronder het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) en de Australische Therapeutic Goods Association (Ribas et al 2015, Weber et al 2015). Nivolumab en pembrolizumab werden geassocieerd met een objectieve respons (OR) bij 30% tot 40% van de patiënten met metastatisch melanoom, waarbij de meeste responsen duurzaam waren (Robert et al 2015a, Robert et al 2015b). Nivolumab, pembrolizumab en de anti-PD-L1-antilichamen atezolizumab en durvalumab kregen goedkeuring door de Amerikaanse FDA en/of het EMA voor de behandeling van verschillende maligniteiten, waaronder melanoom, niet-kleincellige longkanker (NSCLC), plaveiselcelcarcinoom van het hoofd en de nek (SCCHN), urotheliale blaaskanker (UBC), renaalcelcarcinoom (RCC), klassiek Hodgkin-lymfoom en -metastatische colorectale kanker (CRC) met mismatch repair deficiëntie en microsatellietinstabiliteit (MSI) (zie de huidige voorschrijfinformatie voor deze middelen).

De anti-CTLA 4-antilichamen ipilimumab en tremelimumab blokkeren de interactie van CTLA 4 met de B7-ligande, waardoor ze activering, proliferatie en anti-tumorwerking van T-cellen versterken. (Ribas 2008, Weber 2008). Voor ipilimumab werd een voordeel van algemene overleving (OS) aangetoond in twee fase 3-studies (Hodi et al 2010, Robert et al 2011) en werd goedkeuring verkregen van de Amerikaanse FDA en het EMA voor de behandeling van niet-resecteerbaar of metastatisch melanoom en als adjuvante behandeling van patiënten met cutaan melanoom met pathologische betrokkenheid van regionale lymfeknopen van meer dan 1 mm, maar die een volledige resectie hebben ondergaan (Eggermont et al 2015). Tremelimumab wordt ontwikkeld in combinatie met het anti-PD L1-antilichaam durvalumab bij NSCLC en SCCHN (Antonia et al 2016), AstraZeneca.com).

Een verbetering van PFS van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij metastatisch melanoom in vergelijking met elk van de middelen alleen (Larkin et

al 2015) leidde tot de eerste goedkeuring door de Amerikaanse FDA van deze combinatie in 2015. Deze combinatie is nu ook goedgekeurd door de FDA voor eerstelijnsbehandeling van RCC met middelmatig en laag risico (Motzer et al 2018, Motzer et al 2019b), NSCLC (Hellmann et al 2019, Paz-Ares et al 2021) en maligne pleuraal mesotheliom (Baas et al 2021); er zijn versnelde goedkeuringsprocedures lopende voor refractair hepatocellulair carcinoom (Yau et al 2020) en colorectaal carcinoom met mismatch repair deficiëntie en microsatellietinstabiliteit (Lenz et al 2019). Echter, de toxiciteit van deze combinatie sluit het wijdverspreide gebruik uit, vooral in een maatschappelijk kader.

MEDI5752 als monotherapie is ontwikkeld om de toxiciteit die gepaard gaat met de PD-L1- en CTLA-4-remmercombinaties te verminderen en daarom, wanneer een geschikt dosisniveau is vastgesteld, is testen in tumoren gestuurd door CTLA-4 en/of PD-1-biologie gerechtvaardigd. Gezien de eerdere erkenning van anti-PD-1 en anti-CTLA-4 antitumoractiviteit bij niercelkanker (RCC) en niet kleincellige longkanker (NSCLC), zijn deze tumortypen geselecteerd voor verdere evaluatie in de dosisuitbreidingsfase van het onderzoek.

MEDI5752 achtergrond

MedImmune ontwikkelt MEDI5752 als een mogelijke behandeling tegen kanker voor patiënten met solide tumoren. MEDI5752 is een monovalent bispecifiek gehumaniseerd immunoglobuline (Ig) G1 (IgG1) mAb met een geconstrueerd fragment kristalliseerbaar (Fc) domein om de Fc-effectorfunctie te verminderen, en dat specifiek 2 klinisch gevalideerde negatieve T-celregulatoren bindt: PD-1 en CTLA-4.

PD-1 en CTLA-4 maken deel uit van een complex systeem van receptoren die mede-remmende of mede-stimulerende signalen aan T-cellen leveren om hun activiteit te moduleren. In tegenstelling tot combinatietherapie met anti-PD-1 en anti-CTLA-4 mAbs, wordt verwacht dat MEDI5752 verbeterde werkzaamheid zal bieden via 2 verschillende mechanismen. Ten eerste, MEDI5752 onderscheidt zich van de gelijktijdige toediening van anti-PD-1 en anti-CTLA-4 middelen door een preferentiële targetting op tumorcellen te vertonen versus de periferie. In dit opzicht is MEDI5752 ontwikkeld om bij voorkeur te binden aan CTLA-4/PD-1 duaal-positieve T-cellen waarvan bekend is dat ze vaker voorkomen in de micro-omgeving van de tumor. Omgekeerd is MEDI5752 ontworpen om een verminderde affiniteit te vertonen voor PD-1-/CTLA-4 + T-cellen, waarvan bekend is dat ze vaker voorkomen in de periferie en waarvan wordt gedacht dat ze verantwoordelijk zijn voor anti-CTLA-4-geassocieerde toxiciteit. Ten tweede induceert MEDI5752 een diepgaande en duurzame downregulatie van celoppervlak PD-1 na CTLA-4 in vitro betrokkenheid op duaal-positieve tumor-infiltrerende lymfocyten (TIL's). Vanwege deze 2 nieuwe werkingsmechanismen wordt verondersteld dat MEDI5752 het potentieel heeft om een verbeterde werkzaamheid en veiligheidsprofiel te tonen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509605-77-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen (fase met verhoging van de dosis):

- Beschrijf om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren de dosisbeperkende toxiciteit (DLT's), om de maximaal getolereerde dosis (MTD), optimale biologische dosis (OBD) of hoogste door het protocol gedefinieerde dosis (HPDD) van MEDI5752 te bepalen, wanneer toegediend als een enkelvoudig middel of gecombineerd met chemotherapie.

Primaire doelstellingen (deel 1 en 2 van fase met uitbreiding van de dosis):

- Om de voorlopige antitumoractiviteit van MEDI5752 (ten opzichte van pembrolizumab, indien van toepassing) te beschrijven met behulp van objectieve respons (OR) op basis van responseevaluatiecriteriën in vaste tumoren (RECIST) versie (v) 1.1 bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren, wanneer toegediend als een enkel middel of gecombineerd met chemotherapie.

Primaire doelstellingen (deel 3 van fase met uitbreiding van de dosis):

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van MEDI5752 bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren, gecombineerd met chemotherapie.

Secundaire doelstellingen (fase met verhoging van de dosis):

- Het beschrijven van de voorlopige antitumoractiviteit van MEDI5752 (ten opzichte van pembrolizumab, indien van toepassing) met OR, duur van respons (DoR), ziekte controle (DC) en progressievrije overleving (PFS) op basis van RECIST v1.1, en totale overleving (OS) bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren, wanneer toegediend als een enkelvoudig middel.

Secundaire doelstellingen (deel 1 en 2 van fase met uitbreiding van de dosis):

- Het beschrijven van de voorlopige antitumoractiviteit van MEDI5752 (ten opzichte van pembrolizumab, indien van toepassing) met DoR, DC, en PFS op basis van RECIST v1.1 en totale overleving bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren, wanneer toegediend als een enkelvoudig middel of gecombineerd met chemotherapie.
- Wanneer de farmacokinetiek (PK) van MEDI5752 wordt beschreven bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren, wanneer toegediend als monotherapie of in combinatie met chemotherapie.

Secundaire doelstellingen (deel 3 van fase met uitbreiding van de dosis):

- Het beschrijven van de voorlopige antitumoractiviteit van MEDI5752 met OR, DoR, DC en PFS op basis van RECIST v1.1, en OS bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren, wanneer toegediend in combinatie met chemotherapie.

Secundaire doelstellingen (fase met verhoging van de dosis en deel 1, 2 en 3 van fase met uitbreiding van de dosis):

- Om de immunogeniciteit van MEDI5752 bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren te bepalen wanneer toegediend als monotherapie of in combinatie met chemotherapie.
- Om geprogrammeerde celdood ligand-1 (PD-L1) uitgangswaarde-expressie te bepalen bij proefpersonen met gevorderde solide tumoren. Raadpleeg voor de verkennende doelstellingen het protocol

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1, first-time-in-human, multicentrisch, open-label, onderzoek met verhoging en uitbreiding van de dosis voor het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid, en werkzaamheid, farmacokinetiek en immunogeniciteit van MEDI5752 bij volwassen proefpersonen met gevorderde solide tumoren, wanneer het wordt toegediend als monotherapie of in combinatie met chemotherapie. De verhoging van de dosis maakt aanvankelijk gebruik van een versneld titratieontwerp (ATD) voor maximaal 2 dosisniveaus gevolgd door een gemodificeerd toxiciteitswaarschijnlijkheidsinterval (mTPI)-algoritme voor de volgende dosisniveaus. Met de mogelijke uitzondering van de eerste 2 cohorten, die specifieke regels volgen die verband houden met ATD, zal het mTPI-algoritme worden gebruikt tijdens verhoging van de dosis om beslissingen over verhoging van de dosis en de escalatie te begeleiden. De verhoging van de dosis wordt gevolgd door een dosis uitbreidingsfase. De dosisuitbreidingsfase bestaat uit 3 delen, zoals hieronder beschreven.

Uitbreidingsdeel 1:

Tijdens uitbreidingsdeel 1 worden 2 cohorten van immunotherapie-naïeve proefpersonen met geavanceerd heldercellig niercelkanker (RCC; RCC-cohort 1 [RCC-C1]) en proefpersonen met niet eerder behandeld, fase IIIB of IV niet plaveiselcel niet kleincellige longkanker (NSCLC-cohort 1 [NSCLC-C1]), geëvalueerd zoals hieronder is aangegeven.

- RCC-C1: Maximaal 50 proefpersonen krijgen MEDI5752 als monotherapie.
- NSCLC-C1: Maximaal 104 proefpersonen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 (gerandomiseerd NSCLC cohort 1 [NSCLC C1R]) naar het ontvangen van MEDI5752 in combinatie met chemotherapie (NSCLC C1R groep A; n = 52) of pembrolizumab in combinatie met chemotherapie (NSCLC C1R groep B; n = 52). Vóór de randomisatie voor de uitbreidingsfase voor de NSCLC-cohorten zullen de veiligheid en verdraagbaarheid van MEDI5752 in combinatie met chemotherapie worden beoordeeld bij ten minste 7 proefpersonen, tijdens een inlooperperiode ten behoeve van de veiligheid (veiligheidsinloop-NSCLC cohort 1 [NSCLC C1S]). De aanvangsdosis van dit cohort zal worden bepaald op basis van de gegevens betreffende de veiligheid, PK, farmacodynamiek en antitumoractiviteit die zijn verkregen tijdens de fase met verhoging van de dosis voor MEDI5752 als monotherapie.

In uitbreidingsdeel 1 is RCC-C1 gesloten nadat er 27 proefpersonen in het cohort waren opgenomen; dit cohort zal niet meer worden geopend (de tussentijdse analyse met uitgevoerd met 22 proefpersonen). NSCLC-C1R is gesloten na randomisatie van 41 proefpersonen die voor de tussentijdse analyse waren gerandomiseerd; dit cohort zal niet meer worden geopend. De tussentijdse analyse voor deze cohorten is beschreven onder 'Statistical Methods' hieronder.

Uitbreidingsdelen 2 en 3:

In uitbreidingsdeel 2 and 3 will evaluate subjects as detailed below.

Inschrijving in een cohort of behandelgroep van een cohort kan naar inzicht van de Sponsor op ieder moment worden stopgezet.

Uitbreidingsdeel 2:

RCC cohort 2 (RCC C2): Maximaal ongeveer 60 proefpersonen met niet eerder behandeld gevorderd heldercellig RCC kunnen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:13 naar het ontvangen van MEDI5752 750 mg (RCC C2 groep A; n = 30) of MEDI5752 500 mg (RCC C2 groep B; n = 30). NSCLC cohort 3 (NSCLC C2): Maximaal ongeveer 150 proefpersonen met niet eerder behandeld niet-plaveiselcel NSCLC stadium IIIB tot IV kunnen MEDI5752 750 mg krijgen of MEDI5752 500 mg krijgen, gecombineerd met chemotherapie.

***Uitbreiding deel 3**

- NSCLC-cohort 3 (NSCLC-C3): Maximaal ongeveer 20 proefpersonen met niet eerder behandelde niet-plaveiselcel NSCLC stadium IIIB tot IV kunnen 750 mg MEDI5752 ontvangen, gecombineerd met chemotherapie.

Alle proefpersonen in het onderzoek zullen de behandeling blijven volgen totdat er sprake is van een bevestigde progressieve ziekte (progressive disease, PD), het starten van alternatieve kankertherapie, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming of andere redenen om de behandeling te staken. Alle proefpersonen in het onderzoek zullen worden gevolgd op overleving tot het einde van het onderzoek, gedefinieerd als 2 jaar nadat de laatste proefpersoon in het onderzoek is opgenomen of wanneer de sponsor het onderzoek stopt, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Steekproefgrootte: Tot ongeveer 111 proefpersonen kunnen worden ingeschreven in de fase met uitbreiding van de dosis en ongeveer 161 proefpersonen kunnen worden ingeschreven in de fase met uitbreiding van de dosis. Bijkomende proefpersonen kunnen worden ingeschreven als aanvullende dosissen, uitbreidingscohorten, of behandelingsschema's worden onderzocht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase met verhoging van de dosis: Na een screeningsperiode van maximaal 28 dagen worden de proefpersonen gedoseerd met MEDI5752 via intraveneuze (IV) infusie in een dosisschema om de 3 weken (Q3W). De dosislimiterende toxiciteit (DLT's) zal worden geëvalueerd tijdens de fase met verhoging van de dosis. De DLT-evaluatieperiode tijdens de verhoging van de dosis is 21 dagen vanaf de eerste dosis MEDI5752. De verhoging van de dosis zal aanvankelijk beginnen met een versneld titratieontwerp (ATD) bij dosisniveaus van 2,25 en 7,5 mg (respectievelijk cohorten 1 en 2). Minimaal 1 en maximaal 3 proefpersonen worden bij elk dosisniveau ingeschreven in ATD. Als op enig moment tijdens versnelde titratie aan vooraf gedefinieerde veiligheidscriteria wordt voldaan, zal de verhoging van de dosis overschakelen naar het mTPI-algoritme. De verhoging van de dosis zal worden uitgevoerd met behulp van het mTPI-algoritme bij proefpersonen die een van de 7 geplande opeenvolgende dosisniveaus van MEDI5752 ontvangen (dosisniveaus, 22,5, 75, 225, 750,

1500, 2000 en 2500 mg: respectievelijk cohorten 3 tot 9). Minimaal 3 en maximaal 12 proefpersonen worden op elk dosisniveau ingeschreven met behulp van het mTPI-algoritme. Met de mogelijke uitzondering van de eerste 2 cohorten, die specifieke regels volgen die verband houden met ATD, het mTPI-algoritme zal tijdens de fase met verhoging van de dosis worden gebruikt als leidraad voor dosisverhoging en de-escalatiebeslissingen. De-escalatie kan worden geactiveerd op elk dosisniveau van MEDI5752, inclusief bij het eerste dosisniveau (2,25 mg in cohort 1). Minimaal 1 dosisniveau onder de startdosis kan worden geëvalueerd naar oordeel van de Sponsor. Bovendien kunnen tussenliggende dosisniveaus worden onderzocht indien dit gerechtvaardigd is door opkomende veiligheids-, PK- en farmacodynamische gegevens en voorlopige antitumoractiviteit van dit onderzoek en van andere onderzoeken met MEDI5752. Gebaseerd op opkomende veiligheids-, PK- en farmacodynamische gegevens en naar goeddunken van de Sponsor, een eerder goedgekeurd dosisniveau tijdens de verhoging van de dosis kan worden uitgebreid tot in totaal 12 proefpersonen met verplichte tumorbiopsies vóór en tijdens de behandeling van deze extra ingeschreven proefpersonen, aangeduid als de farmacodynamische cohorten. Proefpersonen met specifieke tumortypes kunnen worden ingeschreven in deze farmacodynamische cohorten op basis van de nieuw verkregen gegevens. Zodra de optimale biologische dosis (OBD), de maximaal getolereerde dosis (MTD) of hoogste door het protocol gedefinieerde dosis (HPDD) is vastgesteld, kan een specifieke cohort van maximaal 25 proefpersonen met specifieke soorten tumor worden opgenomen op basis van nieuw verkregen gegevens, aangeduid als het MTD/OBD-cohort. Dosisuitbreidingsfase: Alle proefpersonen zullen worden ingeschreven en behandeld, ongeacht hun IHC status voor PD L1 (positief, negatief of niet beschikbaar). MEDI5752 zal worden toegediend via IV infusie gedurende 60 minuten ($\pm$ 10 minuten). Hieronder worden de behandelingschema's voor uitbreidingsdeel 1, 2 en 3 uiteengezet. Uitbreidingsdeel 1:

- Proefpersonen in RCC C1 ontvangen MEDI5752 1500 mg Q3W.
- Proefpersonen in NSCLC C1S ontvangen MEDI5752 2000 mg Q3W in combinatie met carboplatine oppervlak onder de concentratie-tijd-curve (area under the concentration-time curve, AUC) 5 mg/ml $>$ min en pemetrexed 500 mg/m² Q3W toegediend gedurende 4 doses gevolgd door MEDI5752 en pemetrexed onderhoudsbehandeling Q3W voor onbepaalde tijd.
- Proefpersonen in NSCLC C1R worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar het ontvangen van de volgende behandelingen: NSCLC C1R groep A: MEDI5752 1500 mg Q3W in combinatie met carboplatine AUC 5 mg/ml $>$ min en pemetrexed 500 mg/m² Q3W toegediend gedurende 4 doses gevolgd door MEDI5752 en pemetrexed onderhoudsbehandeling Q3W voor onbepaalde tijd > groep B: Pembrolizumab 200 mg Q3W in combinatie met carboplatine AUC 5mg/mlmin en mg/m² Q3W toegediend gedurende 4 doses gevolgd door pembrolizumab gedurende 21 maanden (in totaal 24 maanden) en Q3W en antitumoractiviteitsgegevens verkregen tijdens de verhogingsfase van MEDI5752 als monotherapie. In het NSCLC dosis-uitbreidingscohort worden gestratificeerd op basis van de aanwezigheid van levermetastasen (Jwel/niet aanwezig). Uitbreidingsdeel 2 Proefpersonen in RCC C2 worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar het ontvangen van één van de volgende behandelingen: RCC C2 groep A: MEDI5752 750 mg Q3W (n = 30) of RCC C2 groep B: MEDI5752 500 mg Q3W (n = 30) C2 ontvangen MEDI5752 750 mg Q3W in combinatie met carboplatine AUC 5 mg/ml $>$ min en pemetrexed 500 mg/m² Q3W toegediend gedurende 4 doses gevolgd door MEDI5752 en pemetrexed onderhoudsbehandeling Q3W voor onbepaalde tijd (n = 50). Indien spoedeisende gegevens suggereren dat de dosis MEDI5752 van 750 mg ondraaglijk is, zullen bijkomende proefpersonen in NSCLC-C2 een dosis MEDI5752 van 500 mg krijgen in combinatie met chemotherapie. proefpersonen

worden ingeschreven. Raadpleeg het protocol voor informatie over uitbreidingsdeel 2 en 3:

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksontwerp richt zich op het minimaliseren van mogelijke risico's voor proefpersonen die deelnemen aan dit onderzoek op basis van het protocol inclusie- en exclusiecriteria (protocolsectie 4.1.2 en sectie 4.1.3), veiligheidscontrole (inclusief beoordeling van alle veiligheids-, farmacokinetische, en farmacodynamische gegevens door de dosisverhogingscommissie (DEC), richtlijnen voor toxiciteitsbeheer (TMG*s; protocolsectie 3.1.7), aanvangsdosisselectie (protocolsectie 3.2.1), dosisverhogingsregeling (protocolsectie 3.1.2) en stopzettingcriteria (protocolsectie 4.1.8). Specifieke intensieve controle van uw veiligheid is ingesteld (protocolsectie 4.2.2) voor die risico's die het meest waarschijnlijk worden geacht op basis van MEDI5752-toxicologische onderzoeken (imAE's, ICD, CRS, infusioreacties en pneumonitis).

Er blijft een belangrijke on vervulde behoefte aan aanvullende behandelingsopties voor patiënten met terugkerende of gemetastaseerde solide tumoren.

Op basis van de beschikbare niet-klinische gegevens, de klinische veiligheidsgegevens van controlepuntremmers durvalumab en tremelimumab en de sterkte van de wetenschappelijke hypothese die wordt geëvalueerd, wordt MEDI5752 voorgesteld voor evaluatie bij patiëntenpopulaties met een beperkte levensverwachting als gevolg van gemetastaseerde kwaadaardige ziekte en een beperkt overlevingsvoordeel door momenteel beschikbare behandelingsopties.

Contactpersonen

Publiek

MedImmune, LLC, a wholly owned subsidiary of AstraZeneca PLC

- One MedImmune Way
Gaithersburg 20878
US

Wetenschappelijk

MedImmune, LLC, a wholly owned subsidiary of AstraZeneca PLC

- One MedImmune Way
Gaithersburg 20878

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Algemene criteria van toepassing op de populatie ingeschreven in het onderzoek:

- 1 Leeftijd ≥ 18 jaar ten tijde van screening
- 2 Wereldgezondheidsorganisatie (Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus 0 of 1 bij inschrijving.
- 3 Levensverwachting van ≥ 12 weken
- 4 Histologisch of cytologisch bevestigde geavanceerde solide tumoren
- 5 Lichaamsgewicht (WT) > 35 kg
- 6 Proefpersonen die eerder een behandeling met anti-PD-1, anti-PD-L1 of anti-CTLA-4 of chemotherapie hebben gehad, of die een behandeling met een onderzoeksmiddel, biologisch middel of hormonaal middel tegen kanker hebben gehad, kunnen mogelijk in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek (zie inclusie criterium nr. 20 [RCC-C1] en nr. 28 [RCC-C2] voor de vereisten voor de RCC-uitbreidingscohorten en nr. 25 voor de vereisten voor de NSCLC-uitbreidingscohorten [NSCLC C1, NSCLC-C2 en NSCLC-C3]), na een uitwasperiode voor deze behandelingen van ten minste 21 dagen
- 7 Vrouwen van vruchtbare leeftijd die seksueel actief zijn met een niet-gesteriliseerde mannelijke partner moeten ten minste een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (zie tabel 27 in het protocol voor aanbevolen anticonceptiemethoden) en moeten ermee instemmen dergelijke voorzorgsmaatregelen voor het gespecificeerde aantal dagen te blijven gebruiken na de laatste dosis van het onderzoeksproduct: (a) MEDI5752: 90 dagen (b) Carboplatin: 90 dagen (c) Pemetrexed: 180 dagen (d) Pembrolizumab: 120 dagen (e) Paclitaxel: 6 maanden (d.w.z. 180 dagen) (f) Nab-paclitaxel: 6 maanden (d.w.z. 180 dagen) Zie protocol voor definitie van Vrouwen van vruchtbare leeftijd.
- 8 Niet-gesteriliseerde mannen die seksueel actief zijn met een vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd, moeten een mannelijk condoom met zaaddodend middel gebruiken, lokaal beschikbaar vanaf dag 1 en tot 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct. Mannen die met pemetrexed, carboplatine,

paclitaxel of nab-paclitaxel worden behandeld, moeten tijdens de onderzoeksbehandeling en tot 6 maanden daarna anticonceptie gebruiken. Mannelijke proefpersonen moeten in deze periode afzien van spermadonatie. Het wordt sterk aanbevolen dat de vrouwelijke partner van vruchtbare leeftijd minstens gebruikmaakt van een zeer effectieve methode van anticonceptie (zie protocol). Niet deelnemen aan seksuele activiteit is een acceptabele praktijk; incidentele onthouding, de ritmemethode en de onthoudingsmethode zijn echter geen acceptabele anticonceptiemethoden. 9 Proefpersonen moeten ten minste een meetbare laesie hebben volgens RECIST v1.1. Een eerder bestraalde laesie kan als een doellaesie worden beschouwd als de laesie vordert en goed gedefinieerd is, nauwkeurig gemeten bij de uitgangswaarde als zijnde ≥ 10 mm in de langste diameter (behalve lymfeklieren, die een korte as ≥ 15 mm moeten hebben) met CT of magnetic resonance imaging (MRI), en die geschikt is voor nauwkeurige herhaalde metingen volgens de RECIST v1.1-richtlijnen. De proefpersonen moeten toestemming geven om de voorafgaande CT-scan of MRI te verstrekken voordat ze zich inschrijven voor het onderzoek. De radiografische beoordeling van de ziekte op de uitgangswaarde kan worden uitgevoerd tot 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksproduct. Voor proefpersonen die biopsie ondergaan tijdens het onderzoek, moet de biopsie-laesie verschillen van elke laesie die wordt gebruikt in de RECIST-evaluatie. 10 Adequate orgaan- en mergfunctie (proefpersonen mogen geen transfusies of ondersteuning van groeifactoren hebben ontvangen binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksproduct) zoals hieronder gedefinieerd: (a) Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl (b) Absoluut aantal neutrofielen (ANC) ≥ 1500 mm³ (c) Aantal bloedplaatjes ≥ 100.000 /mm³ (d) TBL $\leq 1,5 \times$ ULN; Voor proefpersonen met gedocumenteerde/vermoedelijke ziekte van Gilbert, bilirubine $\leq 3 \times$ ULN (e) AST en ALT $\leq 2,5 \times$ ULN (ASAT/ALAT kan maximaal $5 \times$ ULN zijn in aanwezigheid van metastase of HCC, maar kan niet worden geassocieerd met verhoogde bilirubine) (f) GFR berekend creatinineklaring ≥ 45 ml/min (g) linker ventriculaire ejectiefractie $\geq 50\%$ zoals beoordeeld door middel van echocardiografie (niet vereist voor gerandomiseerde proefpersonen in het NSCLC verhogingscohort) (h) troponine I of T $\leq$ ULN (volgens de richtlijnen van uw instelling) 11 Schriftelijke geïnformeerde toestemming en alle lokaal vereiste autorisatie (bijv. de Health Insurance Portability and Accountability Act in de VS en de Europese richtlijn) verkregen van de proefpersoon/wettelijke vertegenwoordiger voorafgaand aan het uitvoeren van protocolgerelateerde procedures, waaronder de screeningsbeoordelingen. OPMERKING: Als evaluaties die zijn uitgevoerd voor andere doeleinden voorafgaand aan het verkrijgen van geïnformeerde toestemming als standaard van zorg worden beschouwd, geschikt zijn voor screening, bijv. scans die zijn verkregen binnen 28 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling, hoeven die evaluaties niet te worden herhaald als de proefpersoon instemt met het gebruik ervan. Zie protocolsectie 4.1.2. voor meer Inlusiecriteria van toepassing op de proefpersonen die zijn ingeschreven voor:

- uitsluitend het deel met verhoging van de dosis;
- de farmacodynamische cohorten en de maximaal getolereerde dosis (MTD)/de optimale biologische dosis (OBD) -cohort in het deel met verhoging van de dosis alleen;
- uitsluitend het RCC verhogingsgedeelte (niercelkanker);
- uitsluitend het niet-squameuze

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1 Betrokkenheid bij de planning en/of uitvoering van het onderzoek (geldt zowel voor MedImmune-medewerkers als voor medewerkers van het onderzoekscentrum) 2 Gelijktijdige inschrijving voor een ander klinisch onderzoek, tenzij het een observationeel (niet-conventioneel) klinisch onderzoek is of de opvolgingsperiode van een interventioneel onderzoek is 3 Een eerdere graad ≥ 3 imAE tijdens het innemen van immunotherapie of een onopgeloste imAEX XGTXX graad 1 4 Voor proefpersonen die eerder anti-PD-1, anti-PD-L1 of anti-CTLA-4 hebben ontvangen: (a) Proefpersonen mogen binnen 21 dagen na aanvang van de behandeling met het onderzoeksproduct geen anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4 of een ander immunotherapie- of IO-middel hebben gekregen. (b) De proefpersoon mag geen toxiciteit hebben ervaren die heeft geleid tot permanente stopzetting van eerdere immunotherapie. (c) Alle bijwerkingen die voorafgaand aan immunotherapie worden toegediend, moeten volledig zijn opgelost of zijn opgelost tot graad 1 voorafgaand aan screening voor dit onderzoek. OPMERKING: Proefpersonen met een endocriene bijwerking van $\leq$ graad 2 mogen zich inschrijven als ze stabiel worden gehandhaafd met passende endocriene vervangingstherapie en asymptomatisch zijn. (d) De proefpersoon mag geen $\geq$ graad 3 imAE of een immuungerelateerde neurologische of oculaire AE van welke graad dan ook hebben ervaren tijdens eerdere immunotherapie. OPMERKING: Proefpersonen met endocriene bijwerkingen van $\leq$ graad 2 mogen worden ingeschreven als ze stabiel zijn op passende vervangingsbehandeling en asymptomatisch zijn. (e) De proefpersoon mag niet het gebruik van aanvullende immunosuppressie anders dan corticosteroïden hebben vereist voor de behandeling van een bijwerking, mag geen herhaling van een bijwerking hebben ondervonden als hij opnieuw wordt betwist, en mag momenteel geen onderhoudsdoses van > 12 mg prednison of equivalent per dag nodig hebben. 5 Gelijktijdige chemotherapie, radiotherapie, onderzoeks-, biologische of hormonale behandeling voor kankerbehandeling (zie Inclusiecriterium 6 voor uitwasperiodes [sectie 4.1.2]). Gelijktijdig gebruik van hormonale behandeling voor gezonde gerelateerde aandoeningen (bv. insuline voor diabetes en hormoonvervangende behandeling) is aanvaardbaar. OPMERKING: Plaatselijke behandeling van geïsoleerde laesies voor palliatieve intentie is aanvaardbaar (bv. metastase behandeld door lokale chirurgie of radiotherapie) 6 Huidig of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voordat de eerste dosis van het onderzoeksproduct wordt uitgesloten. Voor dit criterium gelden de volgende uitzonderingen: (a) Intranasale, geïnhaleerde, topische steroïden of lokale steroïde-injecties (bijv. intra-articulaire injectie). (b) Steroïden als premedicatie voor overgevoelighedsreacties (bijv. CT-scan premedicatie) of een enkelvoudige dosis voor palliatieve doeleinden (bijv. pijnbeheersing) 7 Ontvangst van levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen

voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksproduct. Opmerking: De proefpersonen, indien ingeschreven, mogen geen levend vaccin krijgen tijdens het innemen van het onderzoeksgeneesmiddel en tot 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksproduct. 8 Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuun- of ontstekingsaandoeningen, inclusief inflammatoire darmziekte (bijv. colitis of ziekte van Crohn), diverticulitis (met uitzondering van diverticulose), systemische lupus erythematoses, sarcoidosesyndroom of syndroom van Wegener (granulomatose met polyangiitis), ziekte van Graves, reumatoïde artritis, hypofysitis, uveïtis, pneumonitis (medische voorgeschiedenis van ILD, door geneesmiddelen veroorzaakte ILD, bestralingspneumonitis waarvoor een behandeling met steroïden nodig is of bewijs van klinisch actieve ILD), enz. Voor dit criterium gelden de volgende uitzonderingen: (a) Proefpersonen met vitiligo of alopecia (b) Proefpersonen met hypothyreoïdie (bijv. volgens Hashimoto-syndroom) stabiel op hormoonvervanging (c) Elke chronische huidaandoening die geen systemische behandeling vereist (d) Proefpersonen zonder actieve aandoening in de afgelopen 5 jaar kunnen worden opgenomen maar alleen na overleg met de medische monitor (e) Proefpersonen met coeliakie gecontroleerd door alleen dieet 9 Bewijs van de volgende infecties: (a) Actieve infectie waaronder tuberculose (TB) (klinisch onderzoek met klinische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, en radiografische bevindingen en tb-test in overeenstemming met plaatselijke praktijken), (b) of humaan immunodeficiëntievirus (HIV) (positief getest voor HIV-1, HIV-2 antilichamen), (c) of chronische of actieve hepatitis B (proefpersonen die positief zijn voor het hepatitis B-oppervlakteantigeen [HBsAg] of die geïsoleerd positief zijn voor het hepatitis B-kernantilichaam [anti-HBc] met detecteerbaar hepatitis B-virus (HBV) DNA; zie sectie 4.3.5 en afbeelding 5 voor de screeningstests), chronische of actieve hepatitis C, (zie sectie 4.3.5 voor screeningstests) (d) of actieve hepatitis A (zie sectie 4.3.5 voor screeningstests) 10 Voorgeschiedenis van orgaantransplantatie waarvoor immunosuppressieve behandeling vereist is 11 Bekende allergie of overgevoeligheid voor de/het onderzoeksproduct(en) of enig bestanddeel van de/het onderzoeksproduct(en) of reactie op een component van de MEDI5752, of pembrolizumab, carboplatin en pemetrexed (in het geval van opname in het NSCLC-uitbreidingscohort). 12 Onbehandelde of progressieve CZS gemetastaseerde ziekte, een leptomeningeale ziekte, of ruggenmergcompressie. Opmerking: Proefpersonen die eerder zijn behandeld voor CZS-metastasen die asymptomatisch, klinisch stabiel zijn en die gedurende ten minste 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksproduct geen corticosteroïden nodig hebben (bij doses > 12 mg prednison of equivalent). 13 Voorgeschiedenis van andere primaire maligniteit, met uitzondering van (a) Met curatieve intentie behandelde maligniteit zonder bekende actieve ziekte $\geq$ 2 jaar vóór de eerste dosis van het onderzoeksproduct en met een laag risico op terugkeer. (b) Adequaats behandelde niet-melanome huidkanker of lentigo maligna zonder aangetoonde ziekte. (c) Adequaats behandeld in situ carcinoom zonder aangetoonde ziekte (d) Proefpersonen met kanker, met incidentele histologische bevindingen van prostaatkanker die naar de mening van de onderzoeker niet worden geacht actieve behandeling te vereisen (bijv. incidentele prostaatkanker geïdentificeerd na

cystoprostatectomie die tumor/node/metastase stadium $\leq$ pT2N0 is) kunnen worden ingeschreven, in afwachting bespreking en goedkeuring door de medische monitor.

14 Onopgeloste toxiciteiten van eerdere antikankerbehandeling, gedefinieerd als niet opgelost in NCI CTCAE v4.03 graad 0 of 1, of in niveaus bepaald in de inclusie/uitsluitingscriteria met uitzondering van alopecia. Proefpersonen met onomkeerbare toxiciteit waarvan redelijkerwijs niet wordt verwacht dat ze worden verergerd door MEDI5752, pembrolizumab, carboplatin of pemetrexed, kunnen worden meegerekend (bijvoorbeeld gehoorverlies) na overleg met de medische monitor.

15 Grote chirurgische ingreep (zoals gedefinieerd door de onderzoeker) binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksproduct of nog steeds herstellend van een eerdere operatie.

Opmerking: Lokale chirurgie van geïsoleerde laesies voor palliatieve intentie is aanvaardbaar.

16 Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn of borstvoeding geven, evenals mannelijke of vrouwelijke proefpersonen met reproductief potentieel die niet bereid zijn om een zeer effectieve methode van anticonceptie toe te passen zoals gedefinieerd in het protocol.

17 Ongecontroleerde bijkomende ziekte waaronder, maar niet beperkt tot, voortdurende of actieve infectie, cardiomyopathie van enige etiologie, symptomatisch congestief hartfalen (zoals gedefin

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	03-03-2022
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Armisarte (Alimta)
Generieke naam:	pemetrexed
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatin
Generieke naam:	Carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KEYTRUDA
Generieke naam:	pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MEDI5752
Generieke naam:	MEDI5752

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2024
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	ID
CTIS	CTIS2023-509605-77-00
EudraCT	EUCTR2018-003075-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03530397
CCMO	NL72486.031.20