

Een gerandomiseerd, open-label-, klinisch fase 2-onderzoek naar BMS-986012 in combinatie met carboplatine, etoposide en nivolumab als eerstelijnsbehandeling bij kleincellige longkanker in het uitgebreide stadium

Gepubliceerd: 16-03-2021 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510700-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Onderzoek CA001-050 is een fase 2-, gerandomiseerd, open-label klinisch onderzoek in meerdere centra dat is opgezet om de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54331

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA001-050

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kanker, longcarcinoom

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry - Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-fucosyl GM-1, immunotherapie, kleincellige longkanker in het uitgebreide stadium, Nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. De veiligheid en verdraagbaarheid beoordelen voor deelnemers die zijn gerandomiseerd naar een behandelingsgroep met BMS-986012 in combinatie met carboplatine, etoposide en nivolumab gedurende 4 cycli (inductie) gevolgd door BMS-986012 en nivolumab als onderhoudsbehandeling (groep A) versus degenen die zijn gerandomiseerd naar de behandelingsgroep met carboplatine, etoposide en nivolumab gedurende 4 cycli (inductie), gevolgd door nivolumab als onderhoudsbehandeling (groep B).

2. De progressievrije overleving vergelijken zoals beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale review (BICR) van deelnemers die werden behandeld in de behandelcombinatie van inductie en onderhoud van groepen A en B zoals hierboven beschreven. Beoordeling vindt plaats aan de hand van RECIST v1.1-criteria

Secundaire uitkomstmaten

1. Het progressievrije overlevingspercentage (PFSR) na 6 en 12 maanden in elke

behandelingsgroep schatten, gebaseerd op progressievrije overleving (PFS) aan de hand van RECIST v1.1 zoals beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale review

2. De progressievrije overleving vergelijken zoals beoordeeld door een onderzoeker van deelnemers die werden behandeld in de behandelcombinatie van inductie en onderhoud van groepen A en B zoals hierboven beschreven.

3. Het PFSR na 6 en 12 maanden in elke behandelingsgroep schatten op basis van PFS aan de hand van RECIST v1.1 zoals beoordeeld door de onderzoeker.

4. Het objectieve responspercentage (Objective Rate of Response, ORR), tijd tot respons (Time To Response, TTR) en responsduur (Duration of Response, DOR) schatten aan de hand van RECIST v1.1-criteria door BICR en de onderzoeker.

5. De algehele overleving (Overall Survival, OS) van groep A en groep B beoordelen en de algehele-overlevingskans (Overall Survival Rate, OSR) na 12 en 24 maanden schatten per behandelingsgroep.

6. De immunogeniciteit van BMS-986012 karakteriseren in combinatie met carboplatine, etoposide en nivolumab in groep A.

Tertiair/verkennend

1. Ziektegerelateerde symptomen beoordelen, gemeten met de symptoomschaal voor longkanker.

2. De last beoordelen die gepaard gaat met de bijwerkingen van de behandeling.

3. Om associaties van fuc-GM1-expressie in te beoordelen in tumorbipten van voor de behandeling. Dit wordt beoordeeld met behulp van IHC en massaspectrometrie-assays met anti-tumoractiviteit maatregelen.

4. Associaties van PD-L1-expressie (CPS) beoordelen in tumorbipten van voor de behandeling met anti-tumoractiviteit maatregelen.

5. Fuc-GM1-expressie op CTC*s en verbanden met de uitgangspuntmeting van fuc-GM1-expressie; veranderingen in het CTC-aantal tijdens de behandeling (ten opzichte van de uitgangswaarde) en verbanden met respons op de behandeling in elke groep.

6. Verbanden onderzoeken met metingen voor antitumorale activiteit in groepen A en B met veranderingen in biomarkers tijdens de behandeling, zoals de volgende:

- NK-celgemedieerde ADCC-genexpressie
- Immuuncelpopulatie in bloed (d.w.z. NK-celactivering)
- Vrijgekomen fuc-GM1-niveaus in plasma

7. Verbanden onderzoeken met metingen voor antitumorale activiteit in groepen A

en B met biomarkers op baseline, zoals de volgende:

- Fuc-GM1-syntheseroute (FUT1, FUT2, GM1-synthese, etc.)
- FcγR-polymorfisme
- TMB op basis van tumorweefsel

8. Onderzoeken of pruritus een door histamine gemedieerde gebeurtenis is door middel van een histamine-afgifte-assay vóór en na de dosis.

9. De FK van BMS-986012 karakteriseren in combinatie met carboplatine, etoposide en nivolumab in groep A.

10. De FK van nivolumab karakteriseren in groepen A en B.

11. Om de immunogeniciteit van nivolumab in armen A en B te karakteriseren.

12. Onderzoek naar de PK-farmacodynamische relatie(s) van BMS-986012 met geselecteerde biomarkers en antitumoractiviteiten.

13. To explore fuc-GM1 and PD-L1 expression in tumour tissue obtained at progression from optional biopsies.

14. Explore associations of the BMS-986279 PET tracer uptake of the biopsied

lesion with fuc-GM1 expression levels by IHC and/or MS, and the heterogeneity of BMS-986279 PET tracer uptake in tumour lesions, in a substudy of participants at select study site(s).

15. To assess SARS-CoV-2 serologic status that will support advancing the understanding of the impact of SARS-CoV-2 on study treatments and ES-SLCLC.

Verkennde doelstellingen van het PET-CT-subonderzoek:

1. Beoordeling van de veiligheid van fucosyl-GM1 PET-contrastmiddel BMS-986279.
2. Correlatie van de opname van het BMS-986279-contrastmiddel van het laesiebiopt met fucosyl-GM1-expressieniveaus gemeten door IHC en/of vloeistofchromatografie-massaspectrometrie (LC-MS) ten opzichte van de baseline.
3. Karakterisatie van de baselineheterogeniteit van opname van het BMS-986279-contrastmiddel in tumorlaesies.
4. Onderzoeken van de BMS-986279-opname van tumorlaesie-verbanden met anti-tumorrespons op behandeling met BMS-9866012.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CA001-050 is een fase 2-, open-labelonderzoek in meerdere centra waarbij patiënten met kleincellige longkanker in het uitgezaaide stadium (ES-SCLC) betrokken zijn. Ongeveer 120 patiënten zullen aan dit onderzoek deelnemen, waarvan ongeveer 15 afkomstig zullen zijn uit Nederland.

ES-SCLC heeft impact op de mortaliteit en kwaliteit van leven. De behandeling van de aandoening vraagt uitzonderlijk veel van verschillende zorgverleners.

De standaardbehandeling is al tientallen jaren een combinatiechemotherapie van platina en etoposide. Hoewel de initiële responspercentages op platina-etoposide-chemotherapie tot 78% bedragen, hebben de meeste patiënten binnen 6 maanden na aanvang een recidief en is de mediane algehele overlevingskans ongeveer 10 maanden. In de afgelopen jaren hebben immuuncontrolepuntroutes voor gerichte immuuntherapie een anti-tumorrespons laten zien en een verbeterde algehele overleving voor patiënten bij meerdere kankersoorten, waaronder ES-SCLC.

Twee immunotherapiebehandelingen met atezolizumab en durvalumab zijn goedgekeurd voor gebruik, in combinatie met chemotherapie. Deze behandelcombinaties hebben een verbetering laten zien in de totale algehele-overlevingstijdlijnen in fase 2- en fase 3-onderzoeken.

In een recent fase 2-onderzoek, uitgevoerd in de Verenigde Staten, werden patiënten behandeld met carboplatine of cisplatine en etoposide alleen of in combinatie met nivolumab, een monoklonaal antilichaam tegen PD1, als eerstelijnsbehandeling voor ES-SCLC. Nivolumab in combinatie met platina-etoposide verbeterde significant de progressievrije overleving (Progression free survival, PFS) vergeleken met alleen platina-etoposide. De algehele overleving was ook verbeterd in de groep met nivolumab met platina-etoposide. De gegevens van dit onderzoek laten een vergelijkbare werkzaamheid zien met de huidige goedgekeurde therapieën.

Hoewel de toevoeging van nieuwe op het immuunsysteem gerichte therapieën enig voordeel heeft opgeleverd, is deze beperkt gebleven. Om deze ziekte te behandelen zijn innovatieve behandelcombinaties nodig.

BMS-986012 is een monoklonaal antilichaam dat zich bindt aan een specifiek membraaneiwit genaamd fucosyl-monosialoganglioside-1 (fucosyl-GM1). Immunohistochemische (IHC-)analyse van tumorweefselmonsters heeft aangetoond dat fucosyl-GM1 aanwezig is in ongeveer 50 tot 70% van de SCLC-tumoren. BMS-986012 vertoont een hoge bindingsaffiniteit en dosisafhankelijke binding aan fucosyl-GM1. De Fc-receptor van het antilichaam bindt zich aan natuurlijke killer-cellen (NK), macrofagen of complementen met tumorceldood als gevolg door respectievelijk antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit, antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose of complementafhankelijke cytotoxiciteit.

Een eerste onderzoek bij mensen heeft klinische ondersteuning aangetoond voor de combinatie van BMS-986012 met nivolumab. Dit was een fase 1/2-onderzoek in meerdere centra bij patiënten met recidiverende/refractaire SCLC. 29 deelnemers werden behandeld, van wie het merendeel in de tweedelijnssetting. Per 8 mei 2020 is klinisch voordeel waargenomen bij 13 van de 29 deelnemers voor beide dosisniveaus bij dosisverhoging en -uitbreiding, waaronder 9 gedeeltelijke responsen, 1 volledige respons en 3 stabiele ziekteresponsen. 1 proefpersoon bereikte een gedeeltelijke respons na behandeling na progressie. Werkzaamheidsgegevens zijn voorlopig en kunnen worden gewijzigd. Over het algemeen was pruritus de belangrijkste waargenomen bijwerking, doorgaans graad 1 of 2 in ernst, en beschouwd als een doelgericht behandelingseffect van BMS-986012. Andere bijwerkingen waren vergelijkbaar met die bij nivolumab, waarvan de meeste opnieuw graad 1 of 2 in ernst waren. Op basis van de voorlopige gegevens,

BMS-986012, toegediend als monotherapie ofwel in combinatie met nivolumab, lijkt goed te worden verdragen met een aanvaardbaar veiligheidsprofiel. Van BMS-986012 is aangetoond dat het een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft, zowel als monotherapie als in combinatie met chemotherapie of nivolumab.

Gezien het feit dat anti-PD-(L)1-therapie in combinatie met standaard chemotherapie heeft geleid tot verbeterde overlevingskansen bij patiënten met ES-SCLC in de eerstelijnssetting en de potentiële gebieden van synergie tussen BMS-986012 en nivolumab, lijkt de toevoeging van gerichte therapie een logische benadering om patiënten te behandelen.

Dit gerandomiseerde onderzoek is bedoeld om aan te tonen dat behandeling met BMS-986012 in combinatie met carboplatine, etoposide en nivolumab een aanvaardbare veiligheid en verdraagbaarheid heeft en de PFS zal verbeteren in vergelijking met carboplatine, etoposide en nivolumab alleen, bij deelnemers met de recente diagnose van ES-SCLC.

PET-CT-subonderzoek:

Hoewel fucosyl-GM1-eiwitreceptoren erom bekend staan op de meerderheid van SCLS-tumoren tot expressie te komen, gaat de receptor meestal verloren uit het middels een biopsie afgenomen weefselmonster tijdens het proces voor het verkrijgen van een in paraffine ingebed tumorweefselblok voor analyse.

Er zijn daarom alternatieve methoden nodig voor het verkrijgen en hanteren van weefselmonsters.

Het doel van dit onderzoek is om het onderzoekscontrastmiddel BMS-986279 te testen. Het contrastmiddel is een licht aangepaste versie van het onderzoeksgeneesmiddel BMS-986012. Het contrastmiddel BMS-986279 bindt zich aan een specifiek membraaneiwit genaamd fucosyl-GM1.

Het middel is ontworpen als beeldvormingsbiomarker om fucosyl-GM1-expressie te

detecteren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510700-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Onderzoek CA001-050 is een fase 2-, gerandomiseerd, open-label klinisch onderzoek in meerdere centra dat is opgezet om de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling met MS-986012 in combinatie met chemotherapie (carboplatine en etoposide) en nivolumab te beoordelen bij toediening aan patiënten met kleincellige longkanker. Het onderzoek zal ook de effectiviteit van deze behandelcombinatie beoordelen in vergelijking met de behandeling met chemotherapie en nivolumab alleen.

PET-CT-subonderzoek:

Er zijn geen primaire of secundaire doelstellingen en eindpunten.

Verkennde eindpunten:

1. De veiligheid van het [89Zr] fuc-GM1 PET-contrastmiddel BMS-986279 beoordelen.
2. Alle correlaties onderzoeken tussen de opname van het contrastmiddel BMS-986279 in de tumorlaesie en de middels immunohistochemie (IHC) en/of vloeibare chromatografie-massaspectromie (LC-MS) bij de basislijn gemeten fuc-GM1-expressieniveaus.
3. Variaties in de opname van het contrastmiddel BMS-986279 in tumorlaesies tijdens de basislijn beoordelen.
4. Alle variaties tussen de opname van het contrastmiddel BMS-986279 door de tumorlaesie en anti-tumorrespons op de behandeling met BMS-986012 onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Ongeveer 120 proefpersonen nemen deel aan het onderzoek. In Nederland zullen naar verwachting 15 proefpersonen deelnemen

Het onderzoek is onderverdeeld in een screeningsperiode, 2 behandelperioden en een opvolgingsperiode. Tijdens de eerste behandelperiode (een inductieperiode) krijgen patiënten chemotherapie (carboplatine en etoposide) in combinatie met nivolumab en/of BMS-986012. In de tweede behandelperiode (de onderhoudsperiode) krijgen patiënten nivolumab in combinatie met BMS-986012 of nivolumab alleen. De effectiviteit van de onderzoeksbehandeling wordt vergeleken met de standaardbehandeling. Patiënten worden op willekeurige wijze toegewezen aan een van de twee behandelingsgroepen.

- Groep A: BMS-986012, chemotherapie en nivolumab gedurende de eerste 4 cycli, gevolgd door BMS-986012 en nivolumab vanaf cyclus 5.

- Groep B: chemotherapie en nivolumab gedurende de eerste 4 cycli, gevolgd door nivolumab vanaf cyclus 5.

Tijdens de inductiebehandelperiode (cyclus 1 t/m 4) duurt elke cyclus 3 weken. Tijdens de onderhoudsbehandelperiode (vanaf cyclus 5) duurt elke cyclus 4 weken. De behandelperiode kan tot 2 jaar na de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling worden voortgezet.

Als proefpersonen na het voltooien van de screeningsbeoordelingen in aanmerking komen voor deelname aan het onderzoek, worden ze gerandomiseerd. Randomisatie vindt plaats via een geautomatiseerd sorteerproces via IVRS (een telefonisch computersysteem). Hierdoor blijft de integriteit van de randomisatie zelf behouden. Patiënten komen in aanmerking voor randomisatie als ze voldoen aan de inclusiecriteria en als er geen enkel exclusie criterium aanwezig is.

Randomisatie wordt gestratificeerd op basis van de aanwezigheid van levermetastasen en een ECOG-prestatiescore (PS) van 0 of 1. Er is een kans van 50% dat de patiënt wordt ingedeeld in behandelingsgroep A en een kans van 50% dat de patiënt wordt ingedeeld in behandelingsgroep B

De patiënten worden behandeld totdat progressie van de ziekte of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

BEZOEKEN EN CONTROLES

De screeningsperiode kan een of meer bezoeken aan het ziekenhuis omvatten. Patiënten die instemmen met deelname aan het onderzoek ondergaan een lichamelijk onderzoek, tests op vitale functies, ecg, en testen van bloed- en urinemonsters om te bepalen of ze in aanmerking komen voor deelname. Patiënten moeten een weefselmonster van hun tumor verstrekken. De status van de kanker van de patiënt wordt beoordeeld om een baseline vast te stellen. Dit wordt gerealiseerd door gebruik te maken van computertomografie (CT-)scans van de borst, de buik, het bekken en alle bekende vermoedelijke ziektegebieden. Tevens wordt een MRI van de hersenen van de patiënt gemaakt. Patiënten worden gevraagd om vragenlijsten in te vullen om tekenen en symptomen van hun ziekte te beoordelen, en hoe deze van invloed zijn op hun dagelijkse activiteiten (PGIS en LCSS).

Tijdens de behandelingsperiode ondergaan patiënten veel van dezelfde tests en procedures die tijdens de screeningsperiode worden uitgevoerd. Daarnaast worden patiënten gevraagd om de volgende vragenlijsten in te vullen om tekenen en symptomen van hun ziekte te beoordelen, en hoe deze van invloed zijn op hun dagelijkse activiteiten: PGIS, PGIC, LCSS en FACIT GP5.

Bij alle patiënten worden bij bepaalde bezoeken gedurende het onderzoek bloedmonsters voor onderzoek afgenomen (bloedspiegel van het onderzoeksgeneesmiddel en biomarkers [genomen om stoffen in het bloed te meten, zoals cellen, DNA en andere markers]). De bloedspiegel van de

onderzoeksmedicatie wordt gemeten om de plasmaconcentratie van de onderzoeksmedicatie op verschillende punten te beoordelen. Routinematige bloedonderzoeken zullen voorafgaand aan de toediening van de medicatie worden uitgevoerd als veiligheidstests.

Patiënten die de behandelperiode hebben afgerond of patiënten die vóór het einde van de behandelperiode permanent stoppen met het onderzoeksgeneesmiddel, stromen door naar een opvolgingsperiode na de behandeling. Gedurende deze periode zal de onderzoeksarts de gezondheidstoestand van de patiënt blijven beoordelen. Patiënten zullen tijdens de eerste 4 maanden drie keer naar het ziekenhuis komen. Tijdens de opvolgingsperiode ondergaan patiënten een lichamelijk onderzoek en worden de vitale functies beoordeeld. Patiënten wordt gevraagd om vragenlijsten in te vullen over hun ziekte. Daarnaast worden bloedmonsters verzameld voor routinematige veiligheidscontroles. De overige opvolgingsbezoeken kunnen telefonisch of in het ziekenhuis plaatsvinden. Dit contact vindt ongeveer elke 3 maanden of vaker plaats.

PET-CT-subonderzoek:

Patiënten die deelnemen aan het PET-CT-deelonderzoek

Er nemen in Nederlands ongeveer 15 proefpersonen deel.

De BMS-986279 PET wordt op selectieve, gekwalificeerde locaties in Nederland uitgevoerd bij deelname aan het CA001-050-hoofdonderzoek.

Proefpersonen worden gevraagd om naast het toestemmingsformulier voor het hoofdonderzoek een afzonderlijk toestemmingsformulier in te vullen om deel te nemen aan dit subonderzoek. Bloed- en urinelaboratoriumtests worden voor veiligheidsscreening afgenomen. De waarden moeten aan de inclusie- en exclusiecriteria voldoen, zoals beschreven in paragraaf 6.2 van het CA001-050-protocol van het hoofdonderzoek.

Als een proefpersoon in aanmerking komt, krijgen zij binnen 3 dagen na de afname van een weefselmonster (biopsie) van de tumor (idealiter op dezelfde dag) 1 injectie met contrastmiddel. Het tumorweefselmonster wordt tijdens de screeningperiode van het hoofdonderzoek afgenomen.

Proefpersonen krijgen 1 of 4 PET-CT-scans afhankelijk van of zij deelnemen aan het deel van het beeldvormingsonderzoek waarin de optimale contrastmiddeldosis en tijdstip voor beeldvorming wordt beoordeeld (het dosimetriedeel).

De eerste 4 deelnemers nemen deel aan het dosimetriedeel van het onderzoek. Ze ondergaan 4 PET-CT-scans, op dag 1, dag 6, dag 8 en dag 14, nadat ze een injectie met het contrastmiddel hebben gekregen.

Indien de eerste 4 dosimetrie-proefpersonen niet alle ingeplande scans kunnen

voltooien of de dosimetriegegevens niet voldoende zijn om de beeldkwaliteit te garanderen, kunnen maximaal 4 aanvullende proefpersonen van de overige 11 deelnemen aan het dosimetrieonderzoek.

Proefpersonen die niet aan het dosimetriedeel van het onderzoek deelnemen, ondergaan slechts 1 PET-CT-scan, over het algemeen tussen dag 5 en 14 nadat zij de injectie met contrastmiddel hebben gekregen.

voor patiënten die deelnemen aan het dosimetrische deel:

Er wordt vooraf of na elke PET-CT-scan een bloedmonster afgenomen om de farmacokinetiek (PK) van BMS-986279 te beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen ondergaan screeningtests en beoordelingen om te bepalen of zij in aanmerking komen voor het onderzoek, en degenen die in aanmerking komen voor het onderzoek worden willekeurig aan een behandelingsgroep toegewezen in de volgende verhouding: 1:1 Groep A: Inductieperiode (cyclus 1-4) Carboplatine en etoposide (chemotherapie) Q3W (intraveneuze toediening) + BMS-986012 420 mg Q3W (intraveneuze toediening gedurende 60 minuten) + Nivolumab 360 mg Q3W (intraveneuze toediening gedurende 30 minuten) Etoposide zal ook worden toegediend op dag 2 en dag 3 van elke behandelingscyclus (alleen cyclus 1-4) Onderhoudsperiode (vanaf cyclus 5) BMS-986012 560 mg Q4W (intraveneuze toediening gedurende 60 minuten) + Nivolumab 480 mg Q4W (intraveneuze toediening gedurende 30 minuten) Groep B: Inductieperiode (cyclus 1-4) Carboplatine en etoposide (chemotherapie) Q3W (intraveneuze toediening) + Nivolumab 360 mg Q3W (intraveneuze toediening gedurende 30 minuten) Etoposide zal ook worden toegediend op dag 2 en dag 3 van elke behandelingscyclus (alleen cyclus 1-4) Onderhoudsperiode (vanaf cyclus 5) Nivolumab 480 mg Q4W (intraveneuze toediening gedurende 30 minuten) De dosis carboplatine en etoposide wordt gebaseerd op de bijsluiter van het desbetreffende product voor de behandeling van SCLC PET-CT-DEELONDERZOEK Er is geen interventie. Het deelonderzoek wordt alleen uitgevoerd voor verkennende doeleinden. De proefpersonen krijgen één intraveneuze injectie van het radioactief gelabelde middel of contrastmiddel BMS-986279, nadat bij screening een weefselmonster (biopsie) is afgenomen. Er wordt ongeveer 37 MBq contrastmiddel geïnjecteerd. Dit is een beperkte dosis radioactiviteit.

Inschatting van belasting en risico

Uit verschillende bronnen van klinisch en preklinisch onderzoek blijkt dat een combinatie van BMS-986012 met nivolumab of chemotherapie een statistisch significante verbetering van de antitumoractiviteit vertoont in vergelijking met alleen chemotherapie, wat gunstig kan zijn voor patiënten met kleincellige longkanker in een uitgezaaid stadium (ES-SCLC).

Net als voor alle experimentele geneesmiddelen en klinische onderzoeken zijn er echter bekende en onbekende risico's. De met het onderzoeksmiddel en de

procedure samenhangende risico's worden uitgezaaid beschreven in het patiëntinformatieblad om te verzekeren dat de patiënten volledig op de hoogte zijn voordat ze instemmen met deelname aan het onderzoek. Op basis van het niet-klinische veiligheidsprofiel van BMS-986012 en het ontbreken van onverwachte toxiciteit die tot nu toe in het programma is waargenomen, wordt verwacht dat de potentiële veiligheidsrisico's minimaal zijn. BMS-986012 is eerder getest in verschillende klinische onderzoeken waarbij patiënten werden behandeld met BMS-986012 alleen, in combinatie met nivolumab ofwel in combinatie met chemotherapie. Gezien de ervaring met BMS-986012 is er een gunstige baten-risicoverhouding vastgesteld, die verder onderzoek van de stof ondersteunt. Er bestaat een dringende behoefte aan nieuwe therapieën voor deelnemers met SCLC.

Daarom is het onderzoek dusdanig opgezet dat de veiligheid van de patiënten gedurende het onderzoek nauwlettend in de gaten wordt gehouden, en waarbij de toxiciteit en veiligheidsgegevenspunten worden beoordeeld. De bewaking van de veiligheid vindt plaats in de onderzoekscentra, door de sponsor alsook door een externe onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC). Door de combinatie van de vier geneesmiddelen zal er extra monitoring plaatsvinden door de DMC. De DMC zal beoordelen of aan de vastgestelde drempel voor de op veiligheid te beoordelen populatie is voldaan en zal een baten-risico-aanbeveling voorleggen aan het onderzoeksteam. Evalueerbare patiënten worden gedefinieerd als de patiënten die 8 weken behandeling hebben voltooid of de patiënten die zijn gestopt vanwege toxiciteit door het onderzoeksgeneesmiddel voordat de evaluatieperiode werd voltooid.

Medische monitoring door de sponsor (medisch veiligheidsteam)

De patiëntveiligheid wordt continu bewaakt door de sponsor. De sponsor beoordeelt gegevens op patiëntniveau die in de klinische database zijn ingevoerd evenals samengevoegde veiligheidsgegevens van meerdere onderzoeken. Door deze aanpak is het mogelijk afzonderlijke veiligheidsvoorvallen nauwlettend te monitoren alsook mogelijke veiligheidssignalen te bewaken. Het medisch veiligheidsteam zal minimaal bestaan uit een arts voor medische veiligheidsbeoordeling, een arts voor beoordeling van een *single case* (één geval), de medische monitor(en) van het onderzoek, biostatisticus en epidemioloog.

Als onderdeel van het onderzoek wordt van patiënten verwacht dat ze meerdere bezoeken aan de kliniek brengen, waar ze lichamelijke onderzoeken, metingen van vitale functies, biopsies, ecg, bloed- en urinetests ondergaan voor veiligheidsbeoordeling, zwangerschapstests (voor vruchtbare vrouwen) en monitoring op bijwerkingen.

Bij bepaalde bezoeken wordt voor onderzoeksdoeleinden (FK en biomarkeronderzoeken) ook bloed afgenomen.

Patiënten zullen op verschillende momenten tijdens het onderzoek worden

gevraagd om vragenlijsten over hun ziekte en kwaliteit van leven in te vullen.

Vruchtbare vrouwen moeten ermee instemmen om voor de duur van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel de instructies te volgen voor een anticonceptiemethode.

Roken kan invloed hebben op de ernst van de symptomen van longkanker. Daarom zal het gebruik van tabaksproducten bij elk onderzoeksbezoek worden beoordeeld. Gebruik van een nicotinepleister moet worden geregistreerd als gelijktijdige medicatie.

Patiënten die deelnemen aan het PET-CT-deelonderzoek moeten minimaal 4 uur vasten vóór de PET-CT-scans. Hoewel dit het eerste onderzoek naar BMS-986279 bij mensen is, zijn er geen bekende bijwerkingen van toediening van BMS-986279.

Patiënten wordt gevraagd naar het ziekenhuis te komen voor het uitvoeren van de onderzoeksprocedures. Het moment van deze bezoeken wordt gebaseerd op het protocolschema, maar wordt gezamenlijk afgesproken met zowel het personeel van het onderzoekscentrum als de patiënt teneinde te voorkomen dat de patiënt en/of het personeel het onderzoekscentrum op ongebruikelijke tijden bezoekt en het ongemak voor de patiënt tot een minimum te beperken. Patiënten krijgen redelijke reiskosten voor bezoeken aan het onderzoekscentrum vergoed.

PET-CT-subonderzoek:

Patiënten die deelnemen aan het PET-CT-deelonderzoek moeten minimaal 4 uur vasten vóór de PET-CT-scans. Hoewel dit het eerste onderzoek naar BMS-986279 bij mensen is, zijn er geen bekende bijwerkingen van toediening van BMS-986279.

De hoeveelheid BMS-986279-contrastmiddel die voor de PET-scan wordt gebruikt, ligt ver onder de therapeutische dosis BMS-986012 die in klinische onderzoeken wordt gebruikt. Daarom zal er naar verwachting geen farmacologisch effect of een impact op normale lichaamsprocessen optreden.

De hoeveelheid blootstelling aan straling door BMS-986279 PET is naar verwachting 25 mSv en wordt verder beoordeeld in de dosimetrie bij mensen tijdens dit onderzoek.

Door de CT-scan (computertomografie) met lage dosis wordt een extra ~3 mSv per scan afgegeven. Daardoor is de totale dosis per patiënt naar verwachting ~37 mSv voor dosimetrie (4 CT's met lage dosis) en ~28 mSv (1 CT met lage dosis) voor de anderen.

Een initiële stralingsdosis van 37 MBq wordt gebruikt op basis van de resultaten van eerdere toedieningen van het contrastmiddel aan deelnemers waarbij geen bijwerkingen optraden.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Orteliuslaan 1000
Urecht 3528 BD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Deelnemers moeten histologisch of cytologisch gedocumenteerde kleincellige longkanker in een uitgezaaid stadium (Extensive Stage Small Cell Lung Cancer, ES SCLC) hebben. Bij deelnemers moet de ziekte zich in een uitgezaaid stadium IV bevinden op basis van de richtlijnen van de American Joint Committee on Cancer, 7e editie. De volgende graden komen in aanmerking: elke T, elke N, M1a of M1b, of T3-4 vanwege meerdere longnodules die te veel zijn uitgezaaid of door een tumor- of nodulevolume dat te groot is om in een aanvaardbaar

bestralingsplan te worden opgenomen. 2. a. Gearchiveerde tumormonsters, in de vorm van blokken of coupes, zijn verplicht voor alle deelnemers, behalve degenen die deelnemen aan de afzonderlijke PET-tracer-substudie voor wie gearchiveerde tumormonsters optioneel zijn. b. Deelnemers die deelnemen aan de afzonderlijke PET-tracer-substudie moeten een vers tumorbiopsie van elke ziekteplaats (primaire of gemetastaseerd) overhandigen. Er zijn minimaal 3 kernen vereist. Deze worden verwerkt tot verse, bevroren blokken. De overige kernen worden verwerkt als in formaline gefixeerde, in paraffine ingebedde kernen. Raadpleeg paragraaf 9.8.1 en de laboratoriumhandleiding voor meer informatie over procedures voor het verzamelen van verse tumormonsters. Let op: als er tijdens de poging om het tumorbiopsie te verzamelen zich veiligheidsproblemen voordoen en een monster mogelijk niet wordt verkregen of niet geschikt is voor het onderzoek volgens de protocolvereisten, kan de deelnemer na overleg met BMS Medical Monitor toch worden toegelaten tot het onderzoek. 3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiescore (PS) 0 of 1. 4. Deelnemers moeten ten minste 1 meetbare laesie hebben, gemeten door computertomografie (CT) of magnetische kernspinresonantie (MRI). Dit zal worden geëvalueerd volgens de evaluatiecriteria voor reactie in solide tumoren versie 1.1 (RECIST v1.1). 5. Deelnemers moeten geschikt zijn om een chemotherapiekuur op platinabasis te ontvangen volgens lokaal goedgekeurde bijsluiters bij geneesmiddelen en institutionele richtlijnen. 6. Een passende hematologische en eindorgaanfunctie zoals hieronder gedefinieerd: a. Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1500/\text{mm}^3$ (stabiel zonder enige groeifactoren binnen 2 weken na de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel) b. Bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$ (transfusie om dit niveau te bereiken, is niet toegestaan binnen 2 weken na de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel) c. Hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$ (transfusie om dit niveau te bereiken, is niet toegestaan binnen 2 weken na de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel) d. Witte bloedcellen $\geq 2000/\text{mm}^3$ e. Totale bilirubine $\leq 1,5 \times$ boven de bovengrens van normaal (Upper limit of normal, ULN) f. Aspartaataminotransferase (AST; serum-glutamine-oxaalazijnzuur-transaminase) en alanine-aminotransferase (ALT; serum-glutaminezuur-pyrodruivenzuur-transaminase) $\leq 3 \times$ ULN g. Serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ ULN of berekende creatinineklaring $> 50 \text{ ml/min}$ is (met behulp van de Cockcroft-Gault-formule) 7. Mannen en vrouwen van 18 jaar of ouder a. Vrouwen die niet zwanger kunnen worden, zijn vrijgesteld van de vereisten met betrekking tot anticonceptie b. Vrouwelijke deelnemers moeten schriftelijk bewijs hebben dat ze niet zwanger kunnen worden c. Vruchtbare vrouwen moeten binnen 24 uur vóór aanvang met het onderzoeksmiddel een zeer gevoelige zwangerschapstest op serum of urine met negatief resultaat hebben (minimale gevoeligheid 25 IE/l of equivalente eenheden van humaan choriongonadotrofine [HCG]). Verlenging tot 72 uur voor aanvang van de onderzoeksbehandeling is toegestaan in situaties waarin niet binnen 24 uur resultaat kan worden verkregen. d. Vruchtbare vrouwen moeten ermee instemmen de instructies te volgen voor (een) methode(n) van anticonceptie zoals gedefinieerd in bijlage 4 van het protocol en zoals hieronder beschreven en opgenomen in het ICF. e. Mannen die seksueel actief zijn met een vruchtbare vrouw moeten ermee instemmen om de instructies voor (een) methode(n) van anticonceptie te volgen zoals

gedefinieerd in bijlage 4 en zoals hieronder beschreven. f. Mannen met azoospermie krijgen geen vrijstelling van de anticonceptievereisten en zijn verplicht om altijd een latex of ander synthetisch condoom te dragen tijdens seksuele handelingen (vaginaal, anaal, oraal) met een vruchtbare vrouw, zelfs wanneer de deelnemer een vasectomie heeft gehad of de partner zwanger is. g. Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is of borstvoeding geeft, en er sprake is van ten minste een van de volgende voorwaarden: (1) De vrouw kan niet zwanger worden OF (2) De vrouw kan zwanger worden en gebruikt een anticonceptiemethode die zeer effectief is (met een faalpercentage van < 1% per jaar), met een lage gebruikersafhankelijkheid, zoals beschreven in bijlage 4, tijdens de interventieperiode en gedurende ten minste 6 maanden en stemt ermee in om voor dezelfde periode geen eitjes (eicellen, oöcyten) te doneren met reproductie als doel. h. Mannelijke deelnemers zijn verplicht een condoom te gebruiken tijdens de interventieperiode en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis van het chemotherapie (carboplatin en etoposide). i. Vrouwelijke partners van mannen die aan het onderzoek deelnemen, moet worden geadviseerd om een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de onderzoeksinterventieperiode en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis van het chemotherapie (carboplatin en etoposide) bij de mannelijke deelnemer. j. Mannelijke deelnemers met een partner die zwanger is of borstvoeding geeft, moeten ermee instemmen zich te onthouden van vaginale geslachtsgemeenschap of een mannencondoom te gebruiken tijdens elke vorm van penetratie van de penis tijdens de interventieperiode en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis van het chemotherapie (carboplatin en etoposide). k. Mannelijke deelnemers moeten afzien van het doneren van sperma tijdens de interventieperiode en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis van het chemotherapie (carboplatin en etoposide). l. Partners die borstvoeding geven, moet worden geadviseerd om hun zorgverlener te raadplegen over het gebruik van geschikte, zeer effectieve anticonceptie gedurende de tijd dat de deelnemer condooms moet gebruiken. PET-CT-subonderzoek: Patiënten die in aanmerking komen voor deelname aan CA001-050 op gekwalificeerde locaties die niet aan de beeldvormingsexclusiecriteria voldoen, komen in aanmerking om aan dit PET-beeldvormingsonderzoek deel te nemen. Deelnemers ondertekenen een aanvullend toestemmingsformulier voor PET-beeldvorming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Medische condities a. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. b. Elke significante acute of chronische medische ziekte die de onderzoeksbehandeling of opvolging zou hinderen c. Onvermogen om venapunctie te ondergaan en/of veneuze toegang te tolereren. d. Alle andere gegronde medische, psychiatrische en/of sociale redenen naar het oordeel van de onderzoeker e. Deelnemers met symptomatische hersenmetastasen of andere metastasen van het

centrale zenuwstelsel (CZS). Deelnemers komen in aanmerking als hersen- of andere CZS-metastasen asymptomatisch zijn of afdoende zijn behandeld. CZS-metastasen mogen geen onmiddellijke behandeling vereisen. Ze moeten neurologisch gezien zijn teruggekeerd naar de uitgangswaarde (met uitzondering van restverschijnselen of symptomen gerelateerd aan de behandeling van het CZS) gedurende ten minste 2 weken voorafgaand aan de randomisatie. Bovendien mogen deelnemers ten minste 2 weken voorafgaand aan de randomisatie geen corticosteroiden gebruiken ofwel dagelijks een stabiele of afnemende prednison dosis ≤ 10 mg gebruiken. f. Paraneoplastisch auto-immuunsyndroom waarvoor systemische behandeling is vereist. g. Voorgeschiedenis van idiopathische longfibrose, door geneesmiddelen veroorzaakte pneumonitis, idiopathische pneumonitis, organiserende pneumonie of bewijs van actieve pneumonitis op een CT-scan van de borst tijdens de screening. Voorgeschiedenis van bestralingspneumonitis is toegestaan. h. Graad ≥ 2 perifere sensorische neuropathie bij inschrijving bij het onderzoek. i. De deelnemer heeft een resistente of actieve systemische schimmel-, bacteriële, virale of een andere infectie ondanks een passende anti-infectieuze behandeling, binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. j. Positief voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) met een verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids-)definierende opportunistische infectie in het afgelopen jaar of een huidig CD4-aantal < 350 cellen/ μ l. Deelnemers met bekend hiv komen in aanmerking als: i.) Ze hebben gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan randomisatie antiretrovirale therapie gekregen, zoals klinisch geïndiceerd, terwijl ze deelnamen aan het onderzoek ii.) Ze gaan door met antiretrovirale therapie zoals klinisch geïndiceerd terwijl ze deelnamen aan het onderzoek iii.) CD4-tellingen en virale belasting worden gecontroleerd volgens de standaard van zorg door een lokale zorgverlener OPMERKING: een hiv-test moet worden uitgevoerd op locaties waar dit volgens plaatselijke eisen verplicht is. Hiv-positieve deelnemers moeten worden uitgesloten indien lokaal verplicht (zie bijlage 8). k. Significante resistente cardiovasculaire ziekten, inclusief, maar niet beperkt tot, een van de volgende: i.) Resistente hypertensie, die wordt gedefinieerd als systolische bloeddruk > 160 mmHg of diastolische bloeddruk > 100 mmHg, ondanks een optimale medische behandeling. ii.) Actieve coronaire hartziekte, met inbegrip van onstabiele of recent gediagnosticeerde angina binnen 3 maanden na opname in het onderzoek. iii.) Myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden. iv.) Voorgeschiedenis van aangeboren lange QT-syndroom. v.) Voorgeschiedenis van klinisch significante aritmieën, zoals ventriculaire tachycardie, ventrikelfibrilleren of torsade de pointes. vi.) Resistent hartfalen, gedefinieerd als klasse 3 of 4 volgens de functionele classificatie van de New York Heart Association. vii.) Voorgeschiedenis of huidige diagnose van myocarditis. l. Deelnemers met een actieve, bekende of vermoede auto-immuunziekte of ontstekingsziekte. Deelnemers met diabetes mellitus type I, hypothyreoïdie waarvoor alleen hormonale substitutie nodig is, huidaandoeningen (zoals vitiligo, psoriasis of alopecie) die niet systemisch hoeven te worden behandeld of aandoeningen die naar verwachting niet zullen terugkeren bij afwezigheid van een externe trigger, mogen worden ingeschreven. m. Deelnemers met een aandoening die binnen 14 dagen na

randomisatie systemisch moet worden behandeld met corticosteroiden (dagelijks > 10 mg equivalent aan prednison) of andere immunosuppressiva. Dagelijkse doses inhalatie- of topische steroiden en vervangende bijnierschors hormonen > 10 mg gelijkwaardig aan prednison zijn toegestaan in afwezigheid van actieve auto-immuunziekte. n. Gelijktijdige maligniteit (aanwezig tijdens screening) die behandeling vereist of een voorgeschiedenis van eerdere maligniteit actief binnen 2 jaar voorafgaand aan randomisatie. Deelnemers met een voorgeschiedenis van eerdere maligniteiten komen in aanmerking als de behandeling ten minste 2 jaar voor randomisatie is voltooid en de deelnemer geen bewijs van ziekte heeft. Deelnemers met een voorgeschiedenis van eerdere basaal-/plaveiselcelkanker in een vroeg stadium of niet-invasieve kankers ter plaatse die op enig moment een definitieve behandeling hebben ondergaan, komen ook in aanmerking. o. Deelnemers met een voorgeschiedenis van levensbedreigende toxiciteit gerelateerd aan eerdere immuuntherapie (bijv. behandeling met CTLA-4- of PD-1/PD-L1-remmers of een ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek is gericht op co-stimulatie van T-cellen of immuuncontrolepunten), behalve toxiciteiten die met standaard tegenmaatregelen waarschijnlijk niet opnieuw zullen optreden (bijv. hormoonvervanging na een bijniercrisis). p. Eerdere SARS-CoV-2-infectie binnen 10 dagen voor milde of asymptomatische infecties of 20 dagen voor ernstige/kritieke ziekte voorafgaand aan cyclus 1 dag 1. i) Acute symptomen moeten zijn verdwenen en op basis van de beoordeling van de onderzoeker in overleg met de Medische Monitor zijn er geen gevolgen waardoor de deelnemer een hoger risico loopt om onderzoeksbehandeling te krijgen. q. Deelnemers kunnen geen eerdere chemotherapie, bestralingstherapie of biologische therapie voor SCLC hebben gehad. Eerder behandelde SCLC-deelnemers in een beperkt stadium (LS-SCLC) zijn ook uitgesloten. 2. Eerdere/gelijktijdige therapie a. Onvermogen om te voldoen aan beperkingen en verboden behandelingen zoals vermeld in rubriek 7.7 van het protocol Gelijktijdige therapie. b. Behandeling met aanvullende medicijnen (bijvoorbeeld kruidensupplementen of traditionele Chinese medicijnen) binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie/behandeling voor algemene gezondheidsondersteuning of voor de behandeling van de ziekte die wordt onderzocht. Dergelijke medicijnen zijn toegestaan als ze worden gebruikt als ondersteunende zorg. Zie rubriek 7.7.1 van het protocol voor verboden therapieën. c. Behandeling met een levend/verzwakt vaccin binnen 30 dagen na de eerste onderzoeksbehandeling. d. Eerder SARS-CoV-2-vaccin binnen 7 dagen na cyclus 1 Dag 1. Voor vaccins waarvoor meer dan één dosis nodig is, moet de volledige reeks (bijv. vertraging in de inschrijving zou de studiedeelnemer niet in gevaar brengen. 3. Bevindingen uit lichamelijke onderzoeken en laboratoriumtests a. Bewijs van orgaan disfunctie of een klinisch significante afwijking van normaal bij lichamelijk onderzoek, vitale functies, ecg of klinische laboratoriumbepalingen buiten de waarden die consistent zijn met die van de doelpopulatie. b. Een van de volgende gevallen op een ecg met 12 afleidingen voorafgaand aan toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, bevestigd door herhaalde beoordeling i.) PR-interval groter dan of gelijk aan 210 msec ii.) QRS-complex groter dan of gelijk aan 120 msec iii.) QT-interval groter dan of gelijk aan 500 msec iv.) Met Fridericia's formule gecorrigeerd

QT-interval groter dan of gelijk aan 450 ms c. Positieve testresultaten voor hepatitis B-virus of hepatitis C-virus (HCV) die wijzen op de aanwezigheid van een virus, bijvoorbeeld positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg, Australie*-antigeen) of hepatitis C-antilichaam (anti-HCV) (tenzij het HCV-ribonucleïnezuur [RNA] negatief is). 4. Allergie* en bijwerkingen a. Voorge

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	17-12-2021
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BMS-986012
Generieke naam:	Anti-Fucosyl-GM1 - 30 mg/ml
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carbo-cell
Generieke naam:	Carboplatin - 10 mg/ml
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatin Bendalis
Generieke naam:	Carboplatin - 10 mg/ml
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ETO-cell
Generieke naam:	Etoposide - 20 mg/ml
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab / BMS-936558 - 10 ml
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	CTIS2024-510700-36-00
EudraCT	EUCTR2020-001863-10-NL
CCMO	NL76650.029.21