

De veiligheid en werkzaamheid van KTE-C19 bij proefpersonen met refractair agressief non-hodgkinlymfoom (NHL) (ZUMA-1)

Gepubliceerd: 18-05-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het primaire doel van fase 1-onderzoek is om de veiligheid van axicabtagene ciloleucel-regimes te evalueren. Het hoofddoel van de hoofdstudie in Fase 2 is het evalueren van de werkzaamheid van axicabtagene ciloleucel, gemeten aan de hand van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54771

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZUMA-1

Aandoening

- Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie
- Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie

Synoniemen aandoening

Non-Hodgkin lymfoom (NHL); lymfklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kite Pharma Inc

Overige ondersteuning: Kite Pharma Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Axicabtagene ciloleucel, Non-Hodgkin lymfoom (NHL), Veiligheid, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1-onderzoek:

Incidentie van bijwerkingen gedefinieerd als dosisbeperkende toxiciteiten (DLT)

Fase 2 Pivotal Study:

Objectieve responsratio (volledige respons [CR] + gedeeltelijke respons [PR])

volgens de herziene internationale werkgroep (IWG) Responscriteria voor maligne

lymfoom (Cheson et al., 2007) zoals bepaald door onderzoekers. Alle

proefpersonen die niet aan de criteria voor een objectieve respons op de

uiterste datum voor analyse voldoen, worden als niet-responders beschouwd.

Fase 2 Safety Management Study:

Incidentie en ernst van CRS en neurologische toxiciteiten.

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1-onderzoek:

- Objectieve responsratio (CR + PR) volgens de herziene IWG-responscriteria

voor maligne lymfoom

- Duration of Response (DOR)

- Overall Survival (OS)

- Progression Free Survival (PFS)

- Incidentie van bijwerkingen en klinische significante veranderingen in veiligheidslabwaarden
- Niveaus van anti-CD19 CAR T-cellen in het bloed
- Niveaus van cytokinen in serum
- Incidentie van antilichamen tegen axicabtagene ciloleucel

Fase 2 Pivotal Study:

- Objectief responspercentage per Independent Radiology Review Committee (IRRC)
- DOR
- PFS
- OS
- Incidentie van bijwerkingen en klinische significante veranderingen in veiligheidslabwaarden
- Niveaus van anti-CD19 CAR T-cellen in het bloed
- Niveaus van cytokinen in serum
- Incidentie van antilichamen tegen axicabtagene ciloleucel

Fase 2 Veiligheidsmanagementstudie:

- Objectieve responsratio (volledige respons [CR] + gedeeltelijke respons [PR]) volgens de herziene internationale werkgroep (IWG) Responscriteria voor maligne lymfoom (Cheson et al, 2007) zoals vastgesteld door onderzoekers.
- DOR
- PFS
- OS

- Incidentie van bijwerkingen en klinisch significante veranderingen in veiligheidslabwaarden
- Niveaus van anti-CD19 CAR T-cellen in het bloed
- Niveaus van cytokinen in bloed
- Incidentie van antilichamen tegen axicabtagene ciloleucel
- Veranderingen in de tijd in de EQ-5D schaalscore en visuele analoge schaal (VAS) score (alleen Phase 2 SMS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Non-Hodgkin lymfoom (NHL) is een heterogene groep van kankers ontstaan uit B-lymfocyten, T-lymfocyten en natural killer cellen. Er waren naar schatting 356.000 nieuwe gevallen van NHL en 192.000 sterfgevallen als gevolg van NHL wereldwijd in 2008 (Ferlay et al 2010). NHL is de 8e meest voorkomende kanker gediagnosticeerd bij mannen en 11e bij vrouwen. De ziekte is goed voor ~ 5,1% van alle gevallen van kanker en 2,7% van alle sterfgevallen door kanker (Boffetta 2011). Diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) is het meest voorkomende subtype van NHL, goed voor ongeveer 30% van alle NHL cases. De afgelopen twee decennia is er vooruitgang geboekt in het begrijpen van de biologische heterogeniteit van DLBCL en bij het verbeteren van de overleving met combinaties van CHOP en immunotherapie. De toevoeging van rituximab aan combinatie chemotherapie heeft geresulteerd in sterk verbeterde patient outcomes. Echter, patiënten met chemotherapie-refractaire DLBCL hebben nog steeds een bijzonder slechte prognose (Flowers 2010). Als meest geavanceerde vormen van kanker uiteindelijk ongevoelig worden voor conventionele therapieën, worden nieuwe behandelingen nodig.

Immunotherapie, gebaseerd op de versterking van de immuunrespons tegen de tumor, is een veelbelovende benadering voor het behandelen van vele soorten kanker. T-cellen spelen een belangrijke rol bij de vernietiging van zieke cellen in het lichaam. Onderzoeken met immune checkpoint remmers en tumor infiltrerende lymfocyten hebben het potentieel van T-cellen om kanker te behandelen aangetoond. T-cellen moeten de juiste specificiteit bezitten voor een tumor en aanwezig zijn in voldoende aantallen om alle lokale immunosuppressieve factoren effectief te kunnen overwinnen. Gemanipuleerde T-cellen zijn een veelbelovende aanpak voor de behandeling van kanker (Kershaw

et al 2013). Engineered Autologe Cell Therapy (EACT *) is een proces waarbij eigen T-cellen van een patiënt worden verzameld en vervolgens genetisch veranderd waardoor ze een doeleiwit op het celoppervlak van bepaalde maligniteiten kunnen herkennen (Kochenderfer et al 2013). In een aantal studies is aangetoond dat humane T cellen genetisch kunnen worden gemodificeerd en worden gebruikt om remissies te bewerkstelligen bij verschillende soorten kanker. De meeste studies tot nu toe zijn gedaan met chimere antigeen receptoren gericht op het CD19 antigeen, dat op bijna alle B cel maligniteiten tot expressie wordt gebracht. CD19 is een 95 kDa transmembraan eiwit dat alleen tot expressie wordt gebracht in de B-cel lijn. Het komt tot expressie in alle normale B-cellen vanaf het pre-B-cel stadium tot het laatste differentiatie stadium en wordt niet tot expressie gebracht in pluripotente hematopoietische stamcellen en plasmacellen. CD19 expressie komt ook voor in de meeste B cel maligniteiten met inbegrip van alle subtypes van B-cel NHL, chronische lymfocytische leukemie (CLL) en B-cel acute lymfoblastaire leukemie (ALL) (Blanc et al 2011),. Het komt niet tot expressie op multipel myeloomcellen. Hoewel er nieuwe therapieën voor deze B-cel maligniteiten zijn zoals tyrosine kinaseremmers (Wang et al 2013; Byrd et al 2013; en Furman et al 2014) ontwikkelen de meeste patiënten uiteindelijk resistentie tegen goedgekeurde therapieën. Chimeer antigeen receptor T cel therapie kan resistentiemechanismen omzeilen en mogelijk voldoen aan een on vervulde medische behoefte bij deze patiënten. Een anti- CD19 CAR werd gegenereerd op het National Cancer Institute (NCI). Deze CAR bevat een muis-anti-humaan enkele keten variabel fragment (scFv) afgeleid van het antilichaam FMC63, een CD3 zeta-T cel activatie domein en een CD28 co- stimulator domein. In preklinische modellen, herkent de CAR CD19 + doelcellen in vitro en in vivo en kan de CAR deze doden. Een fase 1 studie met deze anti-CD19 CAR is uitgevoerd bij het NCI, waarbij gebruik werd gemaakt van anti-CD19 CAR + T-cellen gegenereerd door retrovirale transductie en geproduceerd in het NCI. Lymphodepleterende chemotherapie gevolgd door infusie van anti-CD19 CAR + T cellen kan duurzame responsen geven in de meeste patiënten met recidiverende en refractaire CLL, indolente NHL, diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL) en primair mediastinale B-cel lymfoom (PMBCL) met als belangrijkste toxiciteit een cytokine vrijstellingssyndroom (CRS) en neurologische toxiciteit. KTE-C19 maakt gebruik van de anti-CD19 CAR van het NCI en wordt geproduceerd door middel van een gestroomlijnde, gesloten productieproces. KTE-C19 zal worden geëvalueerd bij patiënten met terugkerende of refractaire B-cel maligniteiten. Voor de Zuma-1 (KTE-C19-101) studie, zijn patiënten met refractair agressief DLBCL, PMBCL en getransformeerd FL eligible voor een fase I / II multi-center studie ter evaluatie van de veiligheid en de werkzaamheid van KTE-C19 bij deze patiënten. Raadpleeg hoofdstuk 2 van het klinische studieprotocol voor een beschrijving van de drie sub-types.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van fase 1-onderzoek is om de veiligheid van axicabtagene ciloleucel-regimes te evalueren.

Het hoofddoel van de hoofdstudie in Fase 2 is het evalueren van de werkzaamheid van axicabtagene ciloleucel, gemeten aan de hand van het objectieve responspercentage (ORR) bij patiënten met diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL), primair mediastinum B-cellymfoom (PMBCL), en getransformeerd folliculair lymfoom (TFL). Secundaire doelstellingen zijn onder meer het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van axicabtagene ciloleucel en extra werkzaamheidseindpunten.

Het primaire doel van de Fase 2 veiligheidsmanagementstudie is het beoordelen van de impact van een profylactisch regime of eerdere interventies, debulking-therapie of profylactisch steroïdengebruik op de snelheid en ernst van cytokine-afgiftesyndroom (CRS) en neurologische toxiciteiten.

De belangrijkste secundaire doelstellingen omvatten beoordeling van de werkzaamheid, niveaus van anti-CD19 chimere antigeenreceptor (CAR) T-cellen, cytokinen in bloed / serum en de verandering in Europese kwaliteit van leven-5-dimensies (EQ-5D) scores vanaf baseline tot maand 6.

Onderzoeksopzet

Studie KTE-C19-101 is een Fase 1/2 multicenter, open-label studie waarin de veiligheid en werkzaamheid van axicabtagene ciloleucel bij proefpersonen wordt geëvalueerd met recidiverend of refractair agressief non-Hodgkin lymfoom (NHL).

De proef zal worden onderverdeeld in 3 verschillende fasen, aangeduid als de Fase 1 studie, fase 2 hoofdonderzoek (Cohort 1 en Cohort 2), en fase 2 veiligheidsmanagementonderzoek (Cohort 3, Cohort 4, Cohort 5 en Cohort 6).

> Fase 1-studie:

Tijdens Fase 1-studie zullen ongeveer 6 tot 24 proefpersonen met DLBCL, PMBCL of TFL worden ingeschreven om de veiligheid van axicabtagene te evalueren ciloleucel-regimes. Een veiligheidsreviewteam (SRT), intern bij de studiesponsor, zal de veiligheidsgegevens bekijken en aanbevelingen doen over verder onderzoek uitvoeren van fase 1 en progressie naar fase 2 hoofdstudie zoals weergegeven in figuur 3 en beschreven in paragraaf 9.10.

> Fase 2 Pivotal Study:

In het fase 2 hoofdonderzoek zullen ongeveer 92 proefpersonen zich inschrijven in 2 afzonderlijke cohorten aangeduid als Cohort 1 en Cohort 2:

- Cohort 1 zal ongeveer 72 volwassen proefpersonen inschrijven met ongevoelige DLBCL.
- Cohort 2 zal ongeveer 20 volwassen proefpersonen inschrijven met ongevoelige PMBCL en TFL. TFL wordt gedefinieerd als patiënten die een eerdere behandeling voor folliculair lymfoom hebben ontvangen.

> Fase 2 Safety Management Study

In de fase 2-veiligheidsmanagementstudie (SMS) zullen ongeveer 170

proefpersonen zich inschrijven in 4 afzonderlijke cohorten aangeduid als Cohort 3, Cohort 4, Cohort 5 en Cohort 6.

- Cohort 3 zal ongeveer 40 volwassen proefpersonen inschrijven met een recidiverende of refractaire transplantatie die niet in aanmerking komt voor DLBCL, PMBCL of TFL.
- Cohort 4 zal zich inschrijven en ongeveer 40 volwassen proefpersonen doseren met een recidiverende of refractaire DLBCL, PMBCL, TFL of HGBCL na 2 of meer lijnen met systemische therapie.
- Cohort 5 zal zich inschrijven en ongeveer 50 volwassen proefpersonen doseren met een recidiverende of refractaire DLBCL, PMBCL, TFL of HGBCL na 2 of meer lijnen met systemische therapie.
- Cohort 6 zal zich inschrijven en ongeveer 40 volwassen proefpersonen doseren met hervallen of refractaire DLBCL, PMBCL, TFL of HGBCL na 2 of meer lijnen met systemische therapie.

Onafhankelijk van de fase van de studie zal elk onderwerp hetzelfde volgen behandelingschema en procedurele vereisten bestuderen. Elk onderwerp zal doorloop de volgende studieperiodes:

- Screening
- Registratie / leukaferese-periode
- Brugtherapie (indien van toepassing, alleen onderzoek naar veiligheidsmanagement) of debulking-therapie (indien van toepassing, onderzoek naar veiligheidsmanagement, Cohort 5 enkel en alleen)
- Conditionerende chemotherapieperiode
- Onderzoeksproductperiode (IP)
- Evaluatieperiode na de behandeling
- Langdurige follow-up periode

Aan het einde van KTE-C19-101 zullen proefpersonen die een infusie met axicabtagene ciloleucel kregen, de rest van de opvolgingsbeoordelingen na 15 jaar voltooien in een afzonderlijk langetermijn opvolgingsonderzoek, KT-US-982-5968.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproduct: • Axicabtagene ciloleucelbehandeling bestaat uit een enkele infusie van CAR-getransduceerde autologe T-cellen die intraveneus worden toegediend met een doeldosis van 2×10^6 anti-CD19 CAR T-cellen / kg. Voor personen die meer dan 100 kg wegen, zal een maximale platte dosis van 2×10^8 anti-CD19 CAR T-cellen zijn toegediend. Onder omstandigheden waarbij proefpersonen aanvankelijk reageren en vervolgens terugvallen, kunnen proefpersonen in aanmerking komen voor een tweede kuur van conditionerende chemotherapie en axicabtagene ciloleucel. Brugtherapie (fase 2 veiligheidsmanagementstudie) • Naar goeddunken van de onderzoeker kan de bridging-therapie worden overwogen voor personen die in het bijzonder een hoge ziektelast hebben bij screening of een beoordeling van de basislijn (bijv. Omvangrijke ziekte of snel voortschrijdende ziekte). Debulking-therapie • Onderwerpen die zijn opgenomen in de fase 2-veiligheidsmanagementstudie, Cohort 5 zou debulking-therapie moeten krijgen om de

lymfoombelasting te verminderen. Debulking-therapie-opties worden uiteengezet in Tabel 3 van het protocol Conditioning Chemotherapie • Axicabtagene ciloleucel wordt toegediend na een voorbereidende chemotherapiebehandeling bestaande uit fludarabine 30 mg / m² / dag en cyclofosfamide 500 mg / m² / dag, toegediend x 3 dagen. Voor proefpersonen die deelnamen aan de Fase 2 Veiligheidsmanagementstudie, Cohort 5: proefpersonen die hun witte bloedcel (WBC) niet hebben hersteld tegen de tijd dat conditionerende chemotherapie gepland is om te starten, kan de conditioneringschemotherapie overslaan als de leukocyten $\leq 1000 / \mu\text{L}$ zijn momenteel. Deze optie moet worden besproken met de medische monitor van Kite. Aanvullende axicabtagene ciloleucel-regimes kunnen in fase 1 worden onderzocht volgens paragraaf 9.6 van het onderzoeksprotocol.

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek worden patiënten minimaal 7 dagen opgenomen voor de behandeling met KTE-C19 cellen. Voorafgaand aan deze behandeling krijgen de patiënten 3 dagen chemotherapie (conditionering). Daarnaast kunnen bijwerkingen van deze behandeling optreden.

Contactpersonen

Publiek

Kite Pharma Inc

Broadway 2400
Santa Monica CA 90404
US

Wetenschappelijk

Kite Pharma Inc

Broadway 2400
Santa Monica CA 90404
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

101. Histologisch bevestigd agressief B-cel NHL, waaronder de volgende types gedefinieerd door de WHO:

- DLBCL niet anders omschreven
- T-cel rijk/ histiocyten rijk grootcellig B-cel lymfoom
- DLBCL geassocieerd met chronische ontsteking
- Epstein-Barr virus (EBV) + DLBCL ouderen
- primair mediastinaal (thymus) grootcellig B-cel lymfoom
- transformatie van folliculair lymfoom naar DLBCL

102. Chemotherapie-refractaire ziekte, gedefinieerd als één of meer van de volgende:

- Geen reactie op de eerste lijn stherapie (primair refractaire ziekte); proefpersonen die intolerant zijn voor de eerste lijnsterapie zijn uitgesloten
- PD als beste antwoord op de eerste lijn therapie
- SD als beste respons na ten minste 4 cycli van de eerste lijnsterapie (bijvoorbeeld 4 cycli R-CHOP) met SD-duur niet langer dan 6 maanden na de laatste dosis van de therapie

OF

- Geen reactie op tweede of verdere lijnen van de therapie
- PD als beste antwoord op de meest recente therapie
- SD als beste respons na ten minste 2 cycli van de laatste behandeling met SD duur niet langer dan 6 maanden na de laatste dosis van de therapie

OF

- Recidief/refractair post- ASCT
- Progressieve ziekte of recidiverend ≤ 12 maanden ASCT (moet biopsie bewezen recidief zijn)

- als salvage therapie wordt gegeven na ASCT, moet de proefpersoon hierop geen reactie hebben gehad of een recidief hebben na de laatste lijn van de therapie

103. Proefpersonen moeten adequate voorafgaande therapie gehad en minimaal de volgende therapie hebben ontvangen:

- anti-CD20 monoklonaal antilichaam, tenzij de onderzoeker heeft vastgesteld dat de tumor CD20 negatief is en
- een anthracycline bevattende chemotherapie regime;
- patiënten met getransformeerd FL moeten voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor folliculair lymfoom en vervolgens na transformatie naar DLBCL chemorefractaire ziekte hebben

104. Ten minste 1 meetbare laesie volgens de herziene IWG Response Criteria

voor maligne lymfoom (Cheson 2007). Laesies die eerder bestraald zijn worden als meetbaar beschouwd indien progressie gedocumenteerd is na voltooiing van radiotherapie

105. MRI van de hersenen toont geen aanwijzingen voor CNS lokalisatie

106. Tenminste 2 weken of 5 halfwaardetijden (de kortste telt) moeten zijn verstreken sinds een eerdere systemische therapie op het moment van de geplande leukaferese, m.u.v. systemische remmende / stimulerende immuun checkpoint therapie.

Minstens 3 halfwaardetijden moeten zijn verstreken op het moment dat het onderwerp is gepland voor leukaferese na voorafgaande systemische remmende / stimulerende immuun checkpoint therapie (bijv ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, OX40 agonisten, 4-1 BB agonisten etc).

107. toxiciteit als gevolg van eerdere behandeling moet stabiel zijn en hersteld tot $\leq$ Graad 1 (behalve voor klinisch niet-significante toxiciteit zoals alopecia)

108. Leeftijd 18 jaar of ouder

109. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 of 1

110. ANC ≥ 1000 / μ L

111. Aantal trombocyten $\geq 75,000$ / μ L

112. absolute aantal lymfocyten ≥ 100 / μ L

113. Voldoende nier-, lever-, long- en hartfunctie gedefinieerd als:

- creatinineklaring (zoals geschat door Cockcroft Gault) ≥ 60 ml / min

- Serum ALT / AST ≤ 2.5 ULN

- Totaal bilirubine ≤ 1.5 mg / dl, behalve bij patiënten met het syndroom van Gilbert.

- Cardiale ejectiefractie $\geq 50\%$, geen bewijs van pericardeffusie zoals bepaald door een ECHO, en geen klinisch significante bevindingen ECG

- geen klinisch significante borstvliesuitstroming

- Baseline zuurstofverzadiging $\geq 92\%$ op kamerlucht

114. Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve serum of urine zwangerschapstest hebben (vrouwen die chirurgische sterilisatie hebben ondergaan of die al minstens 2 jaar postmenopauzaal zijn worden niet beschouwd als in de vruchtbare leeftijd te zijn)Aanvullende criteria specifiek voor Fase 2

veiligheidsmanagement onderzoek (cohort 3, 4 en 5):

115. Recidief transplantatie-ongeschikt DLBCL, PMBCL of TFL (moet door middel van biopsie bewezen recidief hebben bij patiënten met recidief).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

201. voorgeschiedenis van maligniteit anders dan niet-melanoom huidkanker of carcinoma in situ (bijv baarmoederhals, blaas, borst) of folliculair lymfoom, tenzij tenminste 3 jaar ziektevrij

202. voorgeschiedenis van Richter's transformatie van CLL

203. autologe stamceltransplantatie met therapeutisch doel binnen 6 weken voor

de geplande KTE-C19 infusie

204. eerdere allogene stamceltransplantatie

205. Voorafgaande CD19 gerichte therapie met uitzondering van proefpersonen die KTE-C19 cellen in dit onderzoek hebben gehad en herbehandeling krijgen

206. Voorafgaande chimeer antigeen receptor therapie of andere genetisch gemodificeerde T-celtherapie

207. voorgeschiedenis van ernstige, onmiddellijke overgevoeligheidsreactie toegeschreven aan aminoglycosiden

208. Aanwezigheid van ongecontroleerde of iv behandelde fungale, bacteriële, virale of andere infecties Eenvoudige urineweginfecties en ongecompliceerde bacteriële faryngitis worden toegestaan indien zij reageren op actieve behandeling en na overleg met de Kite Medical Monitor.

209. Anamnese van infectie met HIV of hepatitis B (HBsAg positief) of hepatitis C virus (anti-HCV positief). Een geschiedenis van behandelde hepatitis B of hepatitis C wordt toegestaan indien de viral load ondetecteerbaar is met kwantitatieve PCR en / of nucleïnezuur testen.

210. Aanwezigheid van elke inwendige lijn of afvoer (bijvoorbeeld percutane nefrostomie buis, permanente blaas katheter, gal afvoer of pleura / peritoneale / pericardiale katheter). Ommaya reservoirs en centrale veneuze katheters, zoals een Port-a-Cath of Hickman katheter zijn toegestaan

211. Personen met maligne cellen in de cerebrospinale vloeistof of hersenmetastasen, of een voorgeschiedenis van CNS lymfoom, lokalisatie van maligne cellen in de CSF of hersenmetastasen

212. geschiedenis of aanwezigheid van CZS- stoornissen zoals epilepsie, cerebrovasculaire ischemie / bloeding, dementie, cerebellaire ziekte of een auto- immuunziekte met CZS betrokkenheid

213. Patiënten met cardiale atriale of cardiale ventriculaire lymfoom betrokkenheid

214. voorgeschiedenis van myocardinfarct, cardiale bypasschirurgie of stenting, instabiele angina pectoris, of andere klinisch significante hartaandoeningen binnen 12 maanden voor de inclusie in de studie

215. Noodzaak tot dringende behandeling als gevolg van de tumor zoals ileus of bloedvat compressie

216. Primaire immunodeficiëntie

217. voorgeschiedenis van diepe veneuze trombose of longembolie welke systemische anticoagulantie nodig hebben binnen 6 maanden voor inclusie

218. Elke medische aandoening die mogelijk interfereert met de beoordeling van de veiligheid en de werkzaamheid van de studie behandeling

219. Bekende ernstige overgevoeligheidsreactie voor één van de middelen die in deze studie worden gebruikt

220. Levend vaccin $\leq$ 6 weken voorafgaand aan geplande start van voorbereidende behandeling

221. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die zwanger zijn of borstvoeding geven vanwege de potentieel gevaarlijke effecten van de voorbereidende chemotherapie op de foetus of zuigeling. Vrouwen die chirurgische sterilisatie hebben ondergaan of die al ten minste 2 jaar postmenopauzaal zijn, worden niet beschouwd in de vruchtbare leeftijd te zijn

222. Proefpersonen van beide geslachten, die niet bereid zijn om anticonceptie uit te oefenen vanaf het moment van toestemming tot en met 6 maanden na conditionerings behandeling.
223. Proefpersonen waarvan de onderzoeker denkt dat het onwaarschijnlijk is dat alle voor het protocol vereiste studiebezoeken of procedures worden gevolgd, met inbegrip van de follow-up bezoeken,
224. Auto- immuunziekte (b.v. Crohn, reumatoïde artritis, systemische lupus) waardoor eindorgaanschade of waarvoor systemische immunosuppressie of immunomodulatoire therapie nodig is (geweest) in de afgelopen 2 jaar

Onderzoeksopzet

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:	17-05-2017
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2016

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-07-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-11-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-05-2023

Soort: Amendement

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

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2015-005007-86-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02348216
CCMO	NL56662.000.16