

Een open-label, gerandomiseerd, multicenter, fase III onderzoek waarin de veiligheid en werkzaamheid van TKI258 vergeleken wordt met die van sorafenib bij patiënten met uitgezaaid niercelcarcinoom die geen voordeel hebben gehad door eerdere behandelingen met een angiogenese remmer (VEGF-targeted en mTOR-remmer).

Gepubliceerd: 24-11-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

* De vergelijking van TKI258 versus sorafenib met betrekking tot de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), vastgesteld door middel van centrale radiologische beoordeling, bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom (mRCC...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36586

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase III studie met TKI258 in patienten met uitgezaaide niercelkanker

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niercel carcinoma, Nierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase III, TKI258, uitgezaaide niercelcarcinoom, voorafgaande anti-angiogenese behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid, uitgedrukt als de PFS. De PFS is gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van de eerste radiologisch gedocumenteerde ziekteprogressie of dood door alle oorzaken. De PFS wordt beoordeeld aan de hand van een geblindeerd, onafhankelijk, centraal beoordelingsproces. Klinische verslechtering wordt niet beschouwd als gedocumenteerde ziekteprogressie.

Secundaire uitkomstmaten

- * Tijd tot definitieve verslechtering van de Karnofsky performance status (KPS)
- * Werkzaamheid: de PFS gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker
- * Werkzaamheid: * het beste totale responspercentage (overall response rate, ORR), gedefinieerd als het percentage patiënten met de beste totale respons van complete respons (CR) of partiële respons (PR) volgens de RECIST 1.1;

- * Veiligheidsparameters; bijwerkingen en ernstige bijwerkingen, veranderingen in het bloedbeeld en klinisch-chemische waarden, met inbegrip van de waarden die verband houden met de lever- en nierfunctie, en beoordeling van lichamelijke onderzoeken en vitale functies. Er wordt gebruikgemaakt van de CTCAE versie 4.03
- * Door de patiënt gerapporteerde uitkomsten zijn onder andere:
- * ziektegerelateerde symptomen volgens de FKSI (FKSI-DRS, Functional assessment of cancer therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms);
- * score voor fysiek functioneren (PF) van de EORTC QLQ-C30-vragenlijst;
- * score voor algemene gezondheidsstatus / kwaliteit van leven (QoL) van de EORTC QLQ-C30-vragenlijst;
- * overige dimensies van de EORTC QLQ-C30-vragenlijst.
- * Farmacokinetiek (PK) van TKI258: plasmaconcentraties van TKI258 en relevante metabolieten.

Exploratieve eindpunten:

- * beoordelingen van biomarkers in plasma;
- * beoordelingen van tumormarkers.
- * farmacodynamiek
- * genetische polymorfisme

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Naar schatting kwamen in 2009 in de Verenigde Staten meer dan 57.000 nieuw gediagnosticeerde gevallen van kanker en 12.000 overlijdensgevallen als gevolg van kanker op conto van niercelcarcinoom (RCC) (American Cancer Society 2009). In Europa is het aantal nieuw gediagnosticeerde gevallen van RCC en het aantal overlijdensgevallen door RCC ongeveer het dubbele van dat in de Verenigde Staten (Ferlay et al. 2007). De behandeling van gemetastaseerd niercelcarcinoom (mRCC) heeft onlangs een belangrijke ontwikkeling doorgemaakt. Waar deze voorheen hoofdzakelijk was gebaseerd op cytokinen, berust deze nu op het gebruik van geneesmiddelen die aangrijpen op de signaaltransductieroutes via de vasculaire endotheliale groeifactor en de platelet-derived growth factor (Hicklin et al. 2005). Sunitinib en sorafenib zijn beide brede tyrosinekinaseremmers die aangrijpen op de VEGF-routes en vormen nu de standaard bij de behandeling van patiënten met gevorderde nierkanker. Nadien zijn andere antiangiogenetische farmaca, waaronder temsirolimus, bevacizumab plus interferon-alfa en pazopanib, ook goedgekeurd voor de behandeling van gevorderd RCC. Everolimus is de enige werkzame stof die is goedgekeurd indien anti-VEGF-therapie heeft gefaald. Hoewel al deze stoffen een belangrijke vooruitgang betekenen in de behandeling van gevorderde nierkanker, is duidelijk dat deze therapieën een beperkt therapeutisch voordeel bieden aan patiënten met gevorderde nierkanker. Er bestaat nog steeds een on vervulde medische behoefte, aangezien er na falen van behandeling met everolimus geen goedgekeurd geneesmiddel meer rest. Om die reden is de ontwikkeling van nieuwe therapieën die de progressievrije overleving en totale overleving verder zouden kunnen verbeteren van essentieel belang. TKI258 is een remmer van receptortyrosinekinasen (FGFR, VEGFR, PDGFR-*, CSF-1R, c-Kit, RET, TrkA en FLT3) die de tumorcelproliferatie en -overleving mediëren. Remming van deze groeifactorreceptorkinasen zou een sterke en brede remming van de angiogenese kunnen bieden en daarmee een krachtige antitumoractiviteit. Aanvullende remming van de FGF-route kan resistentie tegen VEGFR-remmers ondervangen, wat het belang van de FGFR en met name de noodzaak van *multi-targeted* tyrosinekinaseremmers benadrukt. In voorgaande klinische onderzoeken naar TKI258 voor de behandeling van melanoom en mRCC is uit biomarkeranalysen remming van de FGFR-route bij patiënten gebleken. De patiënten kunnen baat hebben gehad van behandeling met TKI258 door remming van twee belangrijke angiogenetische routen die van belang zijn voor tumorgroei. Daarom biedt de toepassing van TKI258 bij patiënten met gevorderde nierkanker en ziekteprogressie na voorgaande anti-VEGF-therapie en behandeling met een mTOR-remmer een ideale omstandigheid om te testen of dit geneesmiddel toegevoegde therapeutische waarde heeft in vergelijking tot andere VEGF/PDGF-remmers. Resultaten van het lopende fase-I-onderzoek tonen aan dat behandeling met TKI258 goed verdragen wordt (paragraaf 1.2.3) en klinisch voordeel biedt bij patiënten bij wie voorgaande standaard anti-VEGF-therapie en behandeling met een mTOR-remmer hebben gefaald.

Doel van het onderzoek

* De vergelijking van TKI258 versus sorafenib met betrekking tot de

progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), vastgesteld door middel van centrale radiologische beoordeling, bij patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom (mRCC) na falen van antiangiogenetische therapieën (anti-VEGF en mTOR-remming).

Belangrijke secundaire doelstelling:

- * De vergelijking van TKI258 versus sorafenib met betrekking tot de totale overleving (overall survival, OS)

Belangrijke secundaire doelstelling:

- * De beoordeling van TKI258 versus sorafenib met betrekking tot:
 - * de PFS, vastgesteld op basis van lokale beoordeling van de tumor;
 - * het totale responspercentage (overall response rate, ORR) op basis van centrale en lokale radiologische beoordeling;
 - * veiligheid;
 - * door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (patient-reported outcomes, PRO*s), waaronder:
 1. ziektegerelateerde symptomen met gebruikmaking van de *Functional assessment of cancer therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms* (FKSI-DRS);
 2. kwaliteit van leven (Quality of Life, QoL) met gebruikmaking van de EORTC-QLQ-C30-vragenlijst.
 - * de karakterisering van de farmacokinetiek van TKI258 bij patiënten met mRCC.

Exploratieve doelstelling:

- * de beoordeling van de farmacodynamische (PD) veranderingen van circulerende groeifactoren en oplosbare receptoren ten opzichte van de Ausgangssituation;
- * een verband aantonen tussen weefselexpressie van biomarkers en somatische mutaties in verband met routes waar TKI258 op aangrijpt en klinische eindpunten;
- * een verband aantonen tussen de plasmaconcentratie van TKI258 en de concentraties van circulerende groeifactoren en oplosbare receptoren (bijv. bFGF, VEGF, PLGF, sVEGFR-1 en -2, FGF23), tumormerkstoffen (indien beschikbaar), en klinische eindpunten;
- * bestudering in bloedmonsters van genetische polymorfismen die invloed kunnen uitoefenen op de metabolisering van TKI258 en de respons.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, gerandomiseerd, multicentrisch fase-III-onderzoek. Patiënten worden gestratificeerd naar risicogroepen op basis van de criteria van het MSKCC (gunstig, matig en slecht). Er worden ongeveer 550 patiënten (in een verhouding van 1:1) gerandomiseerd naar 2 behandelarmen (275 patiënten worden gerandomiseerd naar TKI258 en 275 patiënten naar sorafenib [de controlearm]). Patiënten mogen de onderzoeksbehandeling blijven volgen tot ziekteprogressie (vastgesteld volgens de RECIST 1.1), onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of staking van deelname aan het onderzoek om een andere reden. Er is in het onderzoek geen cross-over tussen behandelingen (van TKI258 naar sorafenib dan wel van sorafenib naar TKI258). Nadat radiologisch

gedocumenteerde ziekteprogressie is waargenomen onder behandeling met TKI258 of sorafenib, staat het de onderzoeker vrij om de behandeling voor te schrijven die hij/zij geschikt acht. Bij patiënten die om welke reden dan ook gestopt zijn met de behandeling met TKI258 of sorafenib zullen nog wel tumorbeoordelingen worden uitgevoerd. Bij patiënten die om welke reden dan ook gestopt zijn met de onderzoeksbehandeling (met uitzondering van radiologische progressie, overlijden of uitval (lost to follow-up)) dienen scans uitgevoerd te worden tot radiologische progressie, zoals vastgelegd in het onderzoeksprocedureschema. Deze scans dienen bij deze patiënten te worden voortgezet tot maximaal 4 maanden na de start van een eventuele volgende antikankertherapie. Alle scans worden centraal beoordeeld. Na de follow-upfase worden alle patiënten om de 8 weken opgevolgd met betrekking tot overleving totdat er minimaal 386 overlijdensgevallen zijn geregistreerd. Naar schatting zal dit ongeveer 38 maanden na randomisatie van de eerste patiënt zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die zijn gerandomiseerd naar de TKI258-behandelarm krijgen 500 mg TKI258 oraal toegediend volgens een doseringschema van 5 dagen op en 2 dagen af. Patiënten die zijn gerandomiseerd naar de controlearm met sorafenib krijgen in totaal 400 mg (2 tabletten van 200 mg), tweemaal daags oraal in te nemen. Patiënten mogen de onderzoeksbehandeling blijven volgen tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of staking van deelname aan het onderzoek om een andere reden.

Inschatting van belasting en risico

Onderzoeksbeoordelingen worden verricht op de volgende tijdstippen: screening, week (W) 1 dag (D) 1, W2D5, W4D5, W6D5, cyclus (C) 3D1 en CxD1 van elke daaropvolgende cyclus. Patiënten krijgen TKI258 of sorafenib (in een verhouding van 1:1) in cycli van 28 dagen. Patiënten mogen de onderzoeksbehandeling blijven volgen tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, overlijden of staking van deelname aan het onderzoek om een andere reden, waarna alle patiënten terugkomen voor het afsluitende onderzoeksbezoek. Bij patiënten die om welke reden dan ook gestopt zijn met de onderzoeksbehandeling (met uitzondering van radiologische progressie, overlijden of uitval (lost to follow-up)) dienen scans uitgevoerd te worden tot radiologische progressie, zoals vastgelegd in het onderzoeksprocedureschema. Deze scans dienen bij deze patiënten te worden voortgezet tot maximaal 4 maanden na de start van een eventuele volgende antikankertherapie. Na de follow-upfase worden alle patiënten elke 8 weken opgevolgd met betrekking tot overleving totdat er minimaal 386 overlijdensgevallen zijn geregistreerd. Zie voor meer informatie Tabel 7-1, pagina 57-63.

Risico*s:

* Toxiciteit als gevolg van het gebruik van TKI258 (met name misselijkheid, vermoeidheid, diarree en braken);

- * Toxiciteit als gevolg van het gebruik van sorafenib (met name huidreacties aan de handen en voeten, vermoeidheid, hypertensie en bloedingen);
- * Reactie op het gebruik van contrastvloeistof (gebruikt bij CT-/MUGA-scans);
- * Bijwerkingen van bloedafname.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
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)

- * Patiënten met gemetastaseerd niercelcarcinoom (mRCC) met histologische of cytologische

bevestiging van heldercellig carcinoom of een heldercellige component;

* Patiënten dienen in de metastaserende setting hoogstens één anti-VEGF-therapie gevolgd te hebben en hoogstens één mTOR-remmer gebruikt te hebben. Voorbeelden van één voorgaande systemische anti-VEGF-therapie zijn sunitinib, pazopanib, axitinib, tivozanib of bevacizumab. Voorbeelden van één voorgaande mTOR-remmer zijn everolimus, temsirolimus of ridaforolimus.

Voor patiënten die met adjuvante VEGF targeted therapie of mTOR remmer worden behandeld zal deze behandeling als een VEGF of een mTOR therapie worden beschouwd indien progressie binnen 6 maanden heeft plaatsgevonden na het stoppen met de adjuvante behandeling.

* Voorgaande behandeling met cytokinen en kankervaccins is toegestaan.

* Bij patiënten dient sprake geweest te zijn van ziekteprogressie op het moment van staken van de laatste anti-VEGF-therapie en/of de behandeling met de mTOR-remmer of binnen 6 maanden daarna.

* Patiënten dienen in de uitgangssituatie ten minste één meetbare laesie te hebben volgens RECIST 1.1.

* Karnofskyscore * 70%;

* Patiënten dienen de onderstaande laboratoriumwaarden te hebben:

* Hematologisch bloedonderzoek: absoluut neutrofielenaantal (ANC) * $1,5 \times 10^9/l$, trombocytenaantal * $100 \times 10^9/l$, hemoglobineconcentratie (Hb) > 9 g/dl;

* Klinisch-chemisch bloedonderzoek: totaal serumbilirubine * $1,5 \times ULN$, ALAT en ASAT * $3,0 \times ULN$ (met of zonder levermetastase), serumcreatinine * $1,5 \times ULN$).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Patiënten die eerdere behandeling met sorafenib hebben ondergaan in de neoadjuvante, adjuvante of metastaserende setting;

* Patiënten die eerdere behandeling met TKI258 of een andere FGFR-remmer, zoals brivanib, hebben ondergaan in de neoadjuvante, adjuvante of metastaserende setting;

* Patiënten met hersenmetastasen of voorgeschiedenis van hersenmetastase. Er dient ten tijde van de screening / in de uitgangssituatie radiologisch beeldvormend onderzoek van de hersenen verricht te worden (bijv. een CT- of een MRI-scan).

* Patiënten met een andere primaire maligniteit in de 3 jaar voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom of een andere vorm van huidcarcinoom (non-melanoom), of carcinoma in situ van de cervix uteri;

* Patiënten die * 2 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling de laatste dosis toegediend hebben gekregen in het kader van doelgerichte antikankertherapie met kleinmoleculaire stoffen (bijv. sunitinib, pazopanib, axitinib, everolimus en temsirolimus), of patiënten die nog niet zijn hersteld van de bijwerkingen van een dergelijke therapie;

* Patiënten die * 6 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling de laatste dosis nitroso-urea of mitomycine-C toegediend hebben gekregen, of patiënten die nog niet zijn hersteld van de bijwerkingen van een dergelijke therapie;

* Patiënten die * 4 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling de laatste dosis in het

kader van monoklonale antistoftherapie, immuuntherapie of chemotherapie (met uitzondering van nitroso-urea en mitomycine-C) toegediend hebben gekregen, of patiënten die nog niet zijn hersteld van de bijwerkingen van een dergelijke therapie;

- * Patiënten die * 4 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling radiotherapie hebben ondergaan, of patiënten die nog niet zijn hersteld van bestralingsgerelateerde toxiciteit; Palliatieve radiotherapie voor botlaesies * 2 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling is toegestaan.
- * Patiënten die * 4 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling een grote operatie hebben ondergaan (bijv. in de borst-, buik- of bekkenholte), of patiënten die nog niet zijn hersteld van de bijwerkingen van een dergelijke ingreep;
- * Patiënten met een voorgeschiedenis van longembolie (PE) of onbehandelde diepe veneuze trombose (DVT) in de voorgaande 6 maanden;
- * Patiënten bij wie gelijktijdig sprake is van een of meer van de onderstaande ernstige en/of ongecontroleerde medische aandoeningen, die deelname aan het onderzoek in de weg zouden kunnen staan:
 - * verminderde hartfunctie of een klinisch significante hartaandoening, waaronder:
 - * voorgeschiedenis van of bestaande ernstige, ongecontroleerde ventriculaire aritmieën;
 - * klinisch significante bradycardie in rust;
 - * LVEF < 50% of laagste normaalwaarde, beoordeeld door middel van tweedimensionale echografie; LVEF < 45% of laagste normaalwaarde, beoordeeld door middel van hartscintigrafie (MUGA);
 - * een van de onderstaande gebeurtenissen in de 6 maanden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling: myocardinfarct (MI), ernstige/instabiele angina pectoris, coronaire bypassoperatie (CABG), congestief hartfalen (CHF), cerebrovasculair accident (CVA), transient ischaemic attack (TIA);
 - * ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als een systolische bloeddruk * 160 mm Hg en/of een diastolische bloeddruk * 100 mm Hg, met of zonder antihypertensiva. Het instellen van behandeling met of het aanpassen van de dosis van bloeddrukverlagende medicatie is toegestaan voorafgaand aan toelating tot het onderzoek.
 - * gastro-intestinale disfunctie of een gastro-intestinale aandoening die de absorptie van TKI258 significant kan beïnvloeden (bijv. ulceratieve aandoeningen, aanhoudende misselijkheid, braken, diarree, malabsorptiesyndroom of dunne darmresectie);
 - * cirrose, chronisch actieve hepatitis of chronisch persisterende hepatitis;
 - * bekende diagnose van infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Een hiv-test is niet verplicht maar het moet worden gedaan indien dit lokaal is bepaald
 - * patiënten die stollingsremmende behandeling ondergaan met warfarine of een plaatjesaggregatieremmer in therapeutische doses (bijv. Plavix® [clopidogrelwaterstofsulfaat]). Behandeling van cardiovasculaire gevallen of hartaanvallen met lokaal toegestane lage dosering van acetylsalicylzuur (81 mg of 100 mg per dag) is toegestaan;
 - * andere gelijktijdig bestaande ernstige en/of ongecontroleerde medische aandoeningen (bijv. een actieve of ongecontroleerde infectie, ongecontroleerde diabetes mellitus) die onaanvaardbare veiligheidsrisico's met zich mee zouden brengen of waardoor patiënten verminderd in staat zijn om te voldoen aan de verplichtingen van het onderzoeksprotocol.
 - * vrouwen die zwanger kunnen raken die niet gebruik maken van twee effectieve anticonceptiemiddel

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-06-2011
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nexavar
Generieke naam:	Sorafenib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TKI258
Generieke naam:	unknown

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2011
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	18-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2009-015459-25-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01223027
CCMO	NL33564.078.10