

Een fase I-studie van actief gepersonaliseerde peptidevaccinaties plus immunomodulators bij patiënten met recent gediagnosticeerd glioblastoom gelijktijdig met een eerstelijns temozolomide-instandhoudingstherapie

Gepubliceerd: 09-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het voornaamste doel van deze studie is de veiligheid en tolerabiliteit, uitvoerbaarheid en biologische activiteit (immunogeniciteit) van het actief gepersonaliseerde vaccinatie (APVAC)-concept bij nieuw gediagnosticeerde glioblastoom (GB)-patiënten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44016

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GAPVAC fase I-studie bij recent gediagnosticeerde glioblastoompatiënten

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

"glioblastoom" and "hersentumor"

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: immatics biotechnologies GmbH

Overige ondersteuning: BioNTech AG, Mainz, Germany ,FP7 program of the European Union, immatics biotechnologies GmbH, Tübingen, Germany

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Actief gepersonaliseerd kankervaccin, Glioblastoom, Multipeptidevaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid: beschrijvend overzicht van het veiligheids- en

tolerabiliteitsprofiel van voor de patiënten op maat gemaakte APVAC-vaccins bij

toediening met immunomodulatoren gelijktijdig met instandhoudings-TMZ-cycli.

Realiseerbaarheid: beschrijvende analyse van de tijdsduur en succesquota voor

APVAC1- en APVAC2-processen en voor vaccinaties met APVAC-geneesmiddelproducten.

Biologische activiteit: beschrijvende analyse van opgewekte T-celresponses na

vaccinaties met APVAC1- en APVAC2-geneesmiddelproducten plus poly-ICLC en GM

CSF. De berichtgeving omvat op zijn minst APVAC1-en APVAC2-vaccins afzonderlijk

en gecombineerd:

* Immunogeniciteitsratio: aantal door het vaccin opgewekte T-celreacties, genormaliseerd op het aantal gevaccineerde peptiden.

* Immuunresponsratio: aantal patiënten met ten minste een vaccin-geïnduceerde T-celrespons

* Multi-TUMAP-responsratio: aantal patiënten met ten minste twee vaccin-geïnduceerde T-celreacties

* Gemiddeld aantal immuunresponses per patiënt

Secundaire uitkomstmaten

Beschrijvende analyse van biomarkers die met een klinisch resultaat of biologische activiteit van het vaccin worden geassocieerd. Geanalyseerde biomarkers kunnen onder meer zijn:

* Niet-cellulaire parameters gemeten bij tumor-, plasma- of serummonsters (bijv. TGF-beta-concentraties)

* Cellulaire parameters (bijv. regulatorische T-cellen) gemeten bij PBMC*s, leukaferesemonsters of geïsoleerde tumor-infiltrerende lymfocyten (TIL*s)

* Andere fysiologische of demografische parameters (bijv. leeftijd)

De berichtgeving kan ook een associatie-analyse van geïdentificeerde biomarkers met een klinisch resultaat (bijv. OS of PFS) of met parameters voor biologische activiteit (bijv. aantal immuunresponses) omvatten.

Beschrijvende analyse van een klinisch resultaat van patiënten met inbegrip van OS (na operatie) en PFS (van basislijn-MRI). De associate-analyse van deze parameters met immuunresponsgegevens kan eerste aanwijzingen voor een klinische activiteit van het vaccin leveren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

GB is de meest agressieve en tevens meest voorkomende vorm van glioom met een zeer slechte prognose. Na diagnose bedraagt de overlevingsperiode na 1, 2 en 5 jaar respectievelijk slechts 33,7%, 11,9%, en 4,5% (voorbeeldgegevens uit de VS). Met de huidige standaardzorg, d.w.z. tumorresectie gevolgd door CRT met TMZ en daarna instandhoudings-TMZ, wordt een gemiddelde overlevingstijd van 14,6 maanden gerapporteerd, wat de laatste jaren niet significant is verbeterd.

Ondanks het feit dat GB vrij zelden voorkomt vergeleken met andere vormen van kanker, geven deze data een goed beeld van de dringende noodzaak voor nieuwe en efficiënte therapieën voor deze ziekte.

Men verwacht dat gecombineerd gebruik van APVAC1- en APVAC2-vaccins samen met poly-ICLC meerdere tumor-gerichte CD8+ en CD4+ T-celreacties zullen veroorzaken, die de dood van tumorcellen tot gevolg hebben. Aangezien de gevaccineerde peptiden op basis van hun tumorassociatie en immunogeniciteit bij de individuele patiënt worden gekozen (APVAC1-geneesmiddelpreparaat) of zelfs op patiëntspecifieke tumormutaties richten (APVAC2-geneesmiddelpreparaat), kunnen de opgewekte immuunresponses een hoog potentieel voor effectieve bestrijding van de tumor hebben. Het vernietigen van tumorcellen kan een stabiliseren van de ziekte of een bescherming tegen terugkeer tot gevolg hebben en op de duur tot een langere overlevingstijd en een direct klinisch voordeel leiden.

Doel van het onderzoek

Het voornaamste doel van deze studie is de veiligheid en tolerabiliteit, uitvoerbaarheid en biologische activiteit (immunogeniciteit) van het actief gepersonaliseerde vaccinatie (APVAC)-concept bij nieuw gediagnosticeerde glioblastoom (GB)-patiënten vast te stellen.

Tot de secundaire doelstellingen van de studie behoren:

Identificatie van biomarkers die vermoedelijk een immunologische reactie prognosticeren en/of met klinisch succes of falen in verband worden gebracht.

Geanalyseerde biomarkers kunnen onder meer niet-cellulaire parameters zijn die bij tumor, plasma of serum worden gemeten, en cellulaire parameters die bij perifere mononucleaire bloedcellen (PBMC*s), leukaferesemonsters of geïsoleerde tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL*s) zijn gemeten.

Beschrijving van potentiële klinische activiteit van de APVAC-geneesmiddelpreparaten. Er zal een beschrijvende analyse van het klinische resultaat bij patiënten, inclusief OS en PFS worden verstrekt. De correlatie-analyse van deze parameters met immuunresponsdata kan wellicht eerste aanwijzingen voor een klinische activiteit van het vaccin geven.

Onderzoeksopzet

Het betreft hier een multicentrische, multinationale open-label fase I-studie om actief gepersonaliseerde peptidevaccinaties plus immunomodulatoren tegelijkertijd met een eerstelijns temozolomide-instandhoudingstherapie bij patiënten met recent gediagnosticeerd glioblastoom te onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Vaccinatie toedienen Bij de eerste 6 vaccinaties met APVAC1 en nogmaals bij de eerste 6 vaccinaties met APVAC2 wordt GM-CSF (300 µL, 75 µg) in de huid (intradermaal i.d.) van de buik of dij van een patiënt geïnjecteerd. 10-30 minuten na toepassing van GM-CSF volgen APVAC-vaccinaties en een poly ICLC (Hiltonol®)-injectie. Bij de resterende vaccinaties wordt

alleen APVAC en poly-ICLC (Hiltonol®) toegediend. Elke vaccinatie met APVAC-vaccins bestaat uit een intradermale (i.d.) injectie van het gepersonaliseerde APVAC-geneesmiddelproduct (500 µL; ca. 400 µg per peptide) dicht bij de toepassingsplek van GM-CSF. Een APVAC-injectie wordt gevolgd door subcutane (s.c.) injectie van 1,5 mg poly-ICLC (Hiltonol®) dicht bij de vaccinatieplek met uitzondering van bezoek V2 en V2*, waarbij poly-ICLC niet samen met de vaccins wordt toegediend. Vaccinatieschema APVAC1-vaccintoepassingen: de patiënten worden herhaaldelijk met APVAC1-vaccins gevaccineerd, in de regel beginnend op dag 15(±3) van de eerste instandhoudings-TMZ-cyclus. De patiënten krijgen elf APVAC1-vaccinaties op dag 1, 2, 4, 8, 15, 22, 36, 64, 92, 120 en 148 (waarbij de dag van de eerste APVAC1-vaccinatie als >dag 1> en >bezoek V1> wordt aangeduid). Als het APVAC1-geneesmiddelproduct niet op tijd klaar is voor gebruik, kan de eerste vaccinatie worden verzet naar dag 15(±3) van de tweede instandhoudings-TMZ-cyclus. APVAC2-vaccintoepassingen: de patiënten worden herhaaldelijk met APVAC2-vaccins gevaccineerd, in de regel beginnend op dag 15(±3) van de vierde instandhoudings-TMZ-cyclus. De patiënten krijgen acht APVAC2-vaccinaties op dag 1*, 2*, 4*, 8*, 15*, 22*, 36* en 64* (waarbij de dag van de eerste APVAC2-vaccinatie als >dag 1*> en >bezoek V1*> wordt aangeduid). Als het APVAC2-geneesmiddelproduct niet op tijd klaar is voor gebruik, kan de eerste vaccinatie worden verzet naar dag 15(±3) van de vijfde instandhoudings-TMZ-cyclus. Poly-ICLC: de immunomodulator poly-ICLC (1,5 mg) wordt s.c. bij elke APVAC1- en -2-vaccinatie toegepast, behalve bij bezoek V2 en V2* (om dosisaccumulatie op de twee opeenvolgende dagen te voorkomen). Er wordt een totaal van maximaal 14 doses poly-ICLC gebruikt. Als APVAC1- en APVAC2-vaccins op dezelfde dag worden gebruikt, wordt er slechts één dosis poly-ICLC toegediend en worden beide vaccins i.d. dicht bij en rondom de poly-ICLC-injectieplek gegeven. GM-CSF: de tweede immunomodulator GM-CSF (75 µg) wordt i.d. met de eerste zes vaccinaties met zowel APVAC1 en APVAC2 toegepast. In totaal worden 12 GM-CSF-doses toegepast. GM-CSF wordt dicht bij de APVAC-vaccinatieplek 10-30 min. voor het vaccineren met de APVAC>s ingebracht.

Inschatting van belasting en risico

De tijd die een afzonderlijke patient in de studie doorbrengt, vanaf de screening tot zijn/haar LEEV-bezoek zal ca. 10 maanden bedragen, opgesplitst in

- * ca.4 weken gedurende de screening en monsterafname voor registratie - 2 bezoeken (S1 resp. S1b + S2)
- * ca.12 weken gedurende de fase vóór vaccinatie - 2 bezoeken (VA + VB)
- * ca. 26 weken gedurende de vaccinatiefase tot het LEEV-bezoek - 16 bezoeken + 1 LEEV-bezoek
- * ca.15 - 38 maanden tijdens de follow-upperiode voor de algemene overlevingsbeoordeling tot EOT * een bezoek per 4 weken alleen als de patiënt een optionele voortzetting van de vaccinaties tijdens de FU-periode krijgt.

De belasting waarmee een afzonderlijke patiënt tijdens de studie te maken krijgt wanneer hij aan de GAPVAC-101 klinische studie deelneemt, wordt als volgt samengevat (zonder deelname aan de optionele voortzetting van de vaccinatie):

- * 21 bezoeken aan het ziekenhuis
- * Afname van 13 bloedmonsters met een totaal volume van 743 ml

- * 2 leukafereses
- * 11 urinetests
- * 2 evaluaties van de anamnese
- * 9 evaluaties van de Karnofsky-prestatiestatus
- * 9 onderzoeken van vitale functies
- * 3 elektrocardiogrammen
- * 9 medische/neurologische onderzoeken
- * In verband met de studie worden geen extra MRI's uitgevoerd. Er worden MRI's uit de routinepraktijk (zorgstandaard) gebruikt. Alleen in uitzonderlijke gevallen, wanneer er geen adequaat MRI beschikbaar is (bijv. buiten het vereiste tijdvenster) wordt een afzonderlijk MRI (met betrekking tot de studie) uitgevoerd.
- * De toepassing van IMP's bestaat uit 11 intradermale APVAC1-injecties, 8 intradermale APVAC2-injecties, 12 intradermale leukine-injecties en 14 subcutane Hiltonol-injecties.

De bijwerkingen die met deze interventies worden geassocieerd, zijn:

APVAC-injecties:

Waarschijnlijke bijwerkingen: reacties op de injectieplek inclusief erytheem, zwelling, pruritus, irritatie, pijn, hypersensitiviteit en induratie.

Zeldzame maar ernstige bijwerkingen die bij peptidevaccins voorkomen (plus GM CSF): allergische reacties of anafylaxie, autoimmunoreacties. Hersenoedeem kan eventueel door vaccinaties worden veroorzaakt of versterkt (vooral bij toediening met poly-ICLC). In zeldzame gevallen zijn wellicht extra risico's op bijwerkingen door de individuele APVAC-vaccinformatie te verwachten.

Leukine®-injecties:

Waarschijnlijke bijwerkingen: botpijn, vermoeidheid, spierpijnen, indigestie, diarree, koorts, huidirritatie.

Patiënten die lage doses Leukine® in de huid hebben gekregen, kunnen ongewenste bijwerkingen ervaren die grotendeels overlappen met de bijwerkingen die bij de APVAC-vaccins zelf te verwachten zijn. Deze bijwerkingen omvatten in de regel reacties op de injectieplek en nu en dan systemische symptomen, zij zijn echter licht tot matig doch niet ernstig.

Zeldzame doch ernstige bijwerkingen: allergische reacties of anafylaxie. Over een syndroom dat gekenmerkt is door ademnood, hypoxie, rood worden, hypotensie, syncope wordt verslag gedaan bij de eerste toediening van GM CSF in een bepaalde cyclus. De verschijnselen verdwenen bij symptomatische behandeling en treden in de regel niet nogmaals op bij volgende doses in dezelfde behandelingscyclus

Hiltonol®-injecties:

Waarschijnlijke bijwerkingen: reacties op de injectieplek (subcutane toepassing leidt soms tot matige huidreacties), koorts, griepachtige symptomen, vermoeidheid, misselijkheid, braken, musculoskeletale verschijnselen (myalgie, arthralgie, malaise), tijdelijke hematologische verschijnselen (afname van het aantal witte of rode bloedcellen of bloedplaatjes).

Bloedafname, infusie van vloeistof in de aderen, subcutane of intradermale toepassingen: pijn, bloeditstoringen.

Bijwerkingen die met de afereseprocedure in verband worden gebracht:

Waarschijnlijke bijwerkingen: kneuzing/zwelling rond de injectieplek, flauwvallen, duizeligheid, misselijkheid, lichte rillingen, een tintelend gevoel op gezicht of lichaam dan wel lichtheid in het hoofd.

Het insteken van intraveneuze naalden en de tijdsduur van het proces (2-3 uur) zijn de enige onprettige aspecten van het afereseproces.

Zeldzame doch ernstige bijwerkingen: luchtintreding in de bloedstroom, attaque, myocardinfarct, infectie, shock, onregelmatige hartslag of hartfalen.

Nadere informatie over mogelijke risico*s die met de interventies volgens de studie worden geassocieerd, wordt verstrekt in hoofdstuk 6 van de formulieren voor geïnformeerde toestemming: *Welke bijwerkingen of risico*s zijn bij deelname aan deze studie te verwachten?*

Een tabellarisch overzicht van alle interventies die verband houden met de studie is te vinden op blz. 16 en 17 van het studieprotocol (tabel *Overzicht van gebeurtenissen*).

Mogelijke voordelen:

Een belangrijk doel van deze studie is het testen van de veiligheid van de APVAC-vaccins en van de betrouwbaarheid van de gecompliceerde analyse- en fabricageprocessen van de vaccins, die voor elke patiënt afzonderlijk worden geproduceerd. Een ander belangrijk doel is het testen of de vaccins in staat zijn om het immuunsysteem tegen de tumor te activeren. De patiënten zouden er persoonlijk medisch voordeel bij kunnen hebben als zij aan deze studie deelnemen; dit is echter niet zeker, omdat er niet veel informatie is over het effect dat het vaccin op de kanker van een bepaalde patiënt heeft. De mogelijke voordelen kunnen onder meer zijn dat het langer duurt voordat de kanker terugkeert of voortschrijdt. Het is niet bekend of de patiënt voordeel heeft bij deelname aan deze studie; echter, de kennis die met deze studie wordt verkregen, kan in de toekomst anderen helpen die een soortgelijke vorm van kanker hebben.

Evaluatie van risico*s en voordelen:

Op basis van de beschikbare niet-klinische en klinische gegevens over soortgelijke vaccins en rekening houdende met de slechte prognose voor glioblastoompatiënten en de mogelijke voordelen van de gepersonaliseerde APVAC-immuuntherapie, worden de te verwachten beperkte risico*s van deze handelwijze als gerechtvaardigd beschouwd. Bovendien zijn de maatregelen voor het verzachten van de geconstateerde voornaamste risico*s in het studieprotocol verwerkt.

Contactpersonen

Publiek

immatics biotechnologies GmbH

Paul-Ehrlich-Str. 15
Tübingen 72076
DE

Wetenschappelijk

immatics biotechnologies GmbH

Paul-Ehrlich-Str. 15
Tübingen 72076
DE

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. Histologisch bevestigd, recent gediagnosticeerd GB (astrocytoma WHO graad IV)
2. Passende HLA-fenotyping (uitsluitend HLA-A*02:01- of HLA-A*24:02-positieve patiënten)
3. Vrijwel totale resectie (definitie: minder dan 1 cm² resterende tumormassa op de grootste loodrechte as bij een binnen 48 uur na de operatie gemaakte scan; standaard MRI volgens de huidige nationale en internationale richtlijnen is voldoende)
4. Tenminste 0,5 g vers tumorweefsel, tijdens de operatie door bevriezing geconserveerd, (overeenkomend met minstens 3 tumorstukjes, elk ter grootte van een erwten). N.B.: bij voorkeur een grotere hoeveelheid tumorweefsel afnemen; dit kan wellicht de kwaliteit van het APVAC-vaccin verhogen.
5. Leeftijd: ≥18 jaar
6. KPS ≥70%

7. Levensverwachting > 6 maanden
8. De patiënt komt in aanmerking voor en is bereid tot het ontvangen van standaard CRT met TMZ, gevolgd door onderhoudschemotherapiecycli met TMZ
9. Patiënten die geen steroïden krijgen dan wel een stabiele of afnemende steroïdedosis van hoogstens 2 mg/dag dexamethason (of equivalente doses van andere steroïden) gedurende de laatste 3 dagen voor de inclusie krijgen
10. ALC > $1,0 \times 10^9/L$ (herscreening van lymfocytenwaarde is toegestaan)
11. Vermogen van een proefpersoon een schriftelijke geïnformeerde toestemming tot deelname aan de studie te begrijpen en de bereidheid deze te ondertekenen. Schriftelijke toestemming door een wettelijk gevolmachtigde vertegenwoordiger is niet voldoende.
12. Beschikbaarheid van APVAC-analyse en een door de sponsor bevestigde fabricagetermijn
13. Vrouwelijke patiënten die postmenopauzaal zijn (geen menstruatie sinds minimaal 1 jaar) of chirurgisch gesteriliseerd (bilaterale tubaligatie, bilaterale ovariëctomie of hysterectomie), dan wel een zeer effectieve methode van geboorteregeling toepassen, d.w.z. met een faalfrequentie van minder dan 1% per jaar bij correct en consequent gebruik, zoals bijv. implantaten, injecties, gecombineerde orale anticonceptiemiddelen, sommige spiraaltjes, seksuele onthouding of een gesteriliseerde partner (verwijzing naar ICH M3).
14. Mannelijke patiënten die bereid zijn voorbehoedmiddelen te gebruiken (condoom met zaaddodende gels of crème) aan het begin van de studie, gedurende de studie een vasectomie hebben ondergaan of op geen enkele wijze seksueel actief zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Abnormale (* graad 2 CTCAE v4.0) laboratoriumwaarden voor hematologie (Hb, WBC, neutrofielen en bloedplaatjes), leverfunctie (serumbilirubine, ALAT, ASAT en gGT) en nierfunctie (serumcreatinine).
2. Hiv-infectie of actieve hepatitis B- of C-infectie, of actieve infecties waarvoor orale of intraveneuze antibiotica vereist zijn of die een ernstige ziekte kunnen veroorzaken en een ernstig gevaar vormen voor labmedewerkers die met bloed of weefsel van patiënten werken (bijv. rabiës).
3. Eerdere behandeling voor glioom (behalve operaties en steroïden) met inbegrip van, doch niet beperkt tot carmustineschijfjes en immuuntherapie. N.B.: een voorgeschiedenis van laaggradig glioom, waarvoor geen voorafgaande behandeling met chemo- of radiotherapie vereist was, is geen exclusie criterium.
4. Elke aandoening die een contraïndicatie vormt voorleukaferese uit perifere aderen.
5. Gelijktijdige deelname aan een ander klinisch interventie-onderzoek ter bestudering van een geneesmiddel of behandelingsschema.
6. Klinisch relevante autoimmuunziekten (met uitzondering van schildklieraandoeningen).
7. Patiënten met een bekende overgevoeligheid/allergie voor enig bestanddeel van de APVAC-vaccins, GM-CSF of poly-ICLC (bijv. carboxymethylcellulose).
8. Immuunsuppressie, niet samenhangend met een voorafgaande behandeling van maligniteit.
9. Patiënten met een voorafgaande stamceltransplantatie of solide orgaantransplantatie.
10. Enige aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker een storende invloed heeft op

de waarschijnlijkheid dat een bepaalde patiënt APVAC-vaccinaties kan krijgen en daar voordeel bij heeft (bijv. hoog risico van vroegtijdige progressie / terugkeer van de ziekte; immuungecompromitteerde status; verwachte problemen met de therapietrouw).

11. Een ernstige ziekte of aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker een te groot risico voor de patiënt vormt wanneer deze aan de studie deelneemt.

12. Andere maligniteiten (behalve adequaat behandeld basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom of carcinoom in situ) in de voorafgaande 5 jaar.

13. Zwangerschap of borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 11-06-2015

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: APVAC1 vaccins

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: APVAC2 vaccins

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Hiltonol

Generieke naam: Poly-ICLC

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Leukine

Generieke naam: sargramostim (GM-CSF)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-12-2014

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-12-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-02-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-06-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	06-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2017
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2013-002801-71-NL

NCT02149225

NL51127.000.14