

# Een gerandomiseerde, dubbelblinde studie voor de beoordeling van de werkzaamheid van selumetinib (AZD6244, hydrogeensulfaat) in combinatie met dacarbazine in vergelijking met placebo in combinatie met dacarbazine als eerste systemische therapie bij patiënten met metastatisch uveamelanoom (SUMIT)

Gepubliceerd: 17-02-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

**Doelstellingen** Primaire doelstelling 1. Het vaststellen van de werkzaamheid van selumetinib in combinatie met dacarbazine in vergelijking met placebo in combinatie met dacarbazine in termen van progressievrije overleving (PFS), die wordt vastgesteld...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Oogneoplasmata        |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44683

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

SUMIT

### Aandoening

- Oogneoplasmata

- Oogneoplasma

**Synoniemen aandoening**

melanoom van het oog, oogkanker

**Betreft onderzoek met**

Mensen

**Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Astra Zeneca

**Overige ondersteuning:** industry

**Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** Metastatisch uveamelanoom, Systemische therapie, Werkzaamheid selumetinib

**Uitkomstmaten****Primaire uitkomstmaten**

PFS (Progression Free Survival) met behulp van BICR (blinded independent

central review) in overeenstemming met RECIST 1.1

**Secundaire uitkomstmaten**

- ORR, DoR en verandering in tumorgrootte in Week 6 met behulp van BICR in

overeenstemming met

RECIST 1.1

- OS

Veiligheid:

- AE\*s
- Klinische chemie, hematologie en urinealyse
- Vitale functies
- Elektrocardiogram
- Echocardiogram/Multi Gated Acquisition Scan (MUGA)

- Oogonderzoek

Verkennde resultaatvariabelen:

- HRQL met behulp van EORTC-QLQC30 v3
- Aantal, type en reden voor ziekenhuisopnames en ziekenhuisbezoeken, ondernomen procedures en duur van het ziekenhuisverblijf.

Gebruik van gezondheidsstatus afgeleid uit het

HRQL-instrument, de EORTC-QLQC30 v3

- Resultaat van zowel grafische en/of geschikte farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (werkzaamheids- en veiligheidsvariabelen) correlatie- of modelleringstechnieken
- Correlatie tussen werkzaamheid waargenomen in patiënten met tumoren die mutaties bevatten in GNAQ en GNA11
- Biomarkers als respons of de ontwikkeling van kanker
- Genetische polymorfismen in de gastheer
- Door het vergelijken (bijvoorbeeld) van relevante tumorgenetica of signaaltransductieroutes tussen het baselinebiopt en het tumorbiopt bij ziekteprogressie, kan de evolutie van de tumorbiologie als reactie op behandeling met selumetinib in combinatie met dacarbazine worden vastgesteld.

## Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Oogmelanoom (ook bekend als oculaire of choroïdale melanoom) is de meest voorkomende primaire tumor van het oog. Oogmelanoom heeft een verschillend moleculaire profiel met de meeste (80 %) mutaties in ofwel de guanidine nucleotide bindend eiwit (G eiwit) , Q polypeptide 1 (GNA ) of het G -eiwit alfa 11(GNA11) gen. Momenteel zijn er geen effectieve of goedgekeurd therapieën voor uitgezaaid oogmelanoom. Dacarbazine is de meest voorgeschreven chemotherapie voor zowel gemetastaseerde huid- als oogmelanoom. Echter, uit pre-klinische studies met selumetinib en klinische ervaring blijkt dat cellijnen en tumoren met activerende mutaties in RAS / RAF / MEK / ERK transductieroute bijzonder gevoelig MEK remming kan zijn. Selumetinib (AZD6244;ARRY 142.886) is een potente , selectieve , competitieve remmer van de door mitogeen geactiveerde proteïne kinase (MEK). Daarom kan selumetinib in combinatie met dacarbazine superieur klinisch voordeel bieden bij patiënten met een gevorderde vorm van oogmelanoom vergeleken met dacarbazine alleen. Sectie protocol " Inleiding " 1.1.1 - 1.3.2 pagina 20 - 25

## Doel van het onderzoek

### Doelstellingen

#### Primaire doelstelling

1. Het vaststellen van de werkzaamheid van selumetinib in combinatie met dacarbazine in vergelijking met placebo in combinatie met dacarbazine in termen van progressievrije overleving (PFS), die wordt vastgesteld door middel van een geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling (BICR)

#### Secundaire doelstellingen

1. Het vaststellen van de werkzaamheid van selumetinib in combinatie met dacarbazine in vergelijking met placebo in combinatie met dacarbazine in termen van:

- \* Objectief responspercentage (ORR) door middel van BICR
- \* Duur van de respons (DoR) door middel van BICR
- \* Verandering in tumorgrootte in Week 6 door middel van BICR

2. Het vaststellen van de totale overleving (OS) bij patiënten die selumetinib in combinatie met dacarbazine innemen in vergelijking met hen, die placebo in combinatie met dacarbazine innemen

3. Het vaststellen van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van selumetinib in combinatie met dacarbazine in vergelijking met placebo in combinatie met dacarbazine

#### Onderzoeksdoelstellingen

1. Het onderzoeken van de werkzaamheid van selumetinib door het vaststellen van de OS, die aangepast wordt voor de invloed van behandelopties die beschikbaar zijn na progressie, zoals bevestigd door middel van BICR
2. Het onderzoeken van symptomen en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQL) bij patiënten behandeld met selumetinib in combinatie met dacarbazine en bij patiënten die placebo in combinatie met dacarbazine ontvangen, met behulp

van de 30-punts vragenlijst voor waardering van de kwaliteit van leven van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker, versie 3 (EORTC-QLQC30 v3)

3. Het onderzoeken van de economische gezondheidsinvloed van behandeling en de ziekte op aan het ziekenhuis gerelateerd gebruik van hulpbronnen en de bruikbaarheid van de gezondheidstoestand

4. Het onderzoeken van de relatie tussen plasmaconcentraties van selumetinib en/of N-desmethyl selumetinib/blootstelling en klinische uitslagen, werkzaamheid, negatieve effecten (AE\*s) en/of veiligheidsparameters, indien van toepassing geacht

5. Het onderzoeken van mutaties in de mitogeen-geactiveerde proteïnekinaseroute (MAPK-route) in GNAQ en GNA11

6. Toekomstig verkennend onderzoek naar factoren die de ontwikkeling van kanker en/of de respons op behandeling kunnen beïnvloeden (waarbij respons breed is gedefinieerd en werkzaamheid, verdraagbaarheid of veiligheid omvat) kan worden uitgevoerd op de verzamelde en opgeslagen gearchiveerde tumormonsters (indien beschikbaar) en baselinebloedmonsters, en op onderbreken van de behandeling (in opdracht)

7. Het verzamelen en opslaan van DNA in overeenstemming met de lokale en ethische procedures van het land voor toekomstig verkennend onderzoek naar genen/genetische variaties die de respons kunnen beïnvloeden (d.w.z. verdeling, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid) om behandelingen en/of ontvankelijkheid voor ziekte te bestuderen (optioneel)

8. Het afnemen van een tumorbiopsie bij bezoek voor de onderbreking van de behandeling na bevestiging van objectieve progressie van de ziekte door middel van BICR om het vaststellen van de biologie van resistentie mogelijk te maken (optioneel)

## Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie voor het vaststellen van de werkzaamheid en veiligheid van selumetinib (75 mg, twee maal per dag bij continue orale toediening) in combinatie met dacarbazine (1000 mg/m<sup>2</sup>, intraveneus (iv) op Dag 1 van elke cyclus van 21 dagen) in vergelijking met overeenkomende placebo in combinatie met dacarbazine (1000 mg/m<sup>2</sup>, iv op Dag 1 van elke cyclus van 21 dagen) bij patiënten die niet eerder een systemische therapie voor metastatisch uveamelanoom kregen.

Patiënten die voldoen aan alle criteria om in aanmerking te komen, zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 3:1 voor het ontvangen van:

- Selumetinib 75 mg twee maal per dag in combinatie met dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> (op Dag 1 van elke cyclus van 21 dagen)

of

- Placebo twee maal per dag in combinatie met dacarbazine 1000 mg/m<sup>2</sup> (op Dag 1 van elke cyclus van 21 dagen)

Patiënten zullen worden ingedeeld in niveaus op basis van de aanwezigheid of afwezigheid van levermetastasen (ja/nee) bij de randomisatie.

Na de randomisatie zullen de patiënten geplande studiebezoeken afleggen, zoals

uiteengezet in het studieplan (Tabel 3). Alle gerandomiseerde patiënten zullen worden beoordeeld met computertomografie (CT), magnetische resonantie-beeldvorming (MRI) bij de screening, Week 6 en elke 6 weken daarna, vanaf de datum van randomisatie. Dezelfde methode voor de beeldvorming van tumoren (d.w.z. CT- of MRI-scan) moet tijdens de hele studie worden gebruikt. Tumorevaluatie zal worden uitgevoerd volgens de richtlijnen van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (Responseevaluatiecriteriën) versie 1.1 (RECIST 1.1).

Het is belangrijk dat patiënten worden beoordeeld volgens het beoogde scanschema om systematische fouten in de analyse te voorkomen, die kunnen optreden als de ene behandelgroep vaker of sneller wordt beoordeeld dan de andere. Alle beoordelingen met beeldvorming, inclusief scans bij ongeplande bezoeken, zullen permanent worden verzameld en worden opgestuurd naar een door AstraZeneca aangewezen centrale leverancier voor beeldvorming voor BICR. Patiënten moeten worden gevolgd tot het maximale aantal gegevens voor de primaire analyse totdat bewijs voor door RECIST 1.1 gedefinieerde objectieve ziekteprogressie aanwezig is, bevestigd door middel van BICR. Als een patiënt de studiebehandeling afbreekt (selumetinib/placebo en/of dacarbazine) vanwege redenen anders dan objectieve ziekteprogressie, moeten beoordelingen met RECIST voortgezet worden volgens het originele schema totdat door middel van BICR bevestigde objectieve ziekteprogressie optreedt. Evaluatie van CT/MRI-scans volgens RECIST 1.1 zullen worden gebruikt om de primaire variabele PFS en de secundaire variabelen ORR, DoR en verandering in tumorgrootte in Week 6 af te leiden. BICR van CT/MRI-scans zal worden voortgezet tot objectieve ziekteprogressie bevestigd is.

Na bevestiging van objectieve ziekteprogressie door middel van BICR zal de blinding van de patiënten opgeheven worden om te identificeren of ze selumetinib of placebo kregen. Alle patiënten, ongeacht de aanvankelijke behandeling, zullen drie opties voor post-progressietherapie krijgen ter overweging:

1. Het krijgen van een alternatieve behandelbenadering op de onderzoeksplaats
2. Het krijgen van open-label monotherapie met selumetinib
3. Het krijgen van open-label selumetinib in combinatie met dacarbazine.

Patiënten kunnen elke post-progressietherapie krijgen die, naar de mening van de onderzoeker, klinisch voordeel verschaft zonder aanzienlijke bezorgdheid om toxiciteit en die geen inbreuk maakt op de lokale praktijk.

Patiënten die ervoor kiezen een alternatieve behandelbenadering op de onderzoeksplaats te ontvangen, moeten het nazorgbezoek van 30 dagen afleggen en ze zullen daarna elke 8 weken worden gevolgd voor overleving (waarbij elke daaropvolgende therapie wordt gedocumenteerd) tot overlijden, intrekken van toestemming of het einde van de studie, afhankelijk van wat eerst komt.

Patiënten die ervoor kiezen open-label selumetinib te ontvangen als post-progressietherapie, moeten een apart toestemmingsformulier (ICF) tekenen en ze zullen één van twee beoordelingsschema's volgen, afhankelijk van het gegeven of ze selumetinib in combinatie met dacarbazine of placebo in combinatie met dacarbazine ontvingen in de hoofdstudie. Tijdens de open-label verlengingsfase zullen tumorbeoordelingen worden uitgevoerd volgens de lokale

praktijk op de onderzoeksplaats en deze zullen niet worden opgestuurd voor BICR.

Zodra bij een patiënt objectieve ziekteprogressie is bevestigd door middel van BICR, hij de volledige studiebehandeling heeft afgebroken en het nazorgbezoek van 30 dagen heeft gehad, wordt hij elke 8 weken gevolgd voor zijn overlevingsstatus (waarbij alle daaropvolgende therapieën worden gedocumenteerd) totdat hij overlijdt, zijn toestemming intrekt of bij beëindiging van de studie, afhankelijk van wat eerst komt.

Nadat het maximale aantal gegevens voor de primaire analyse is bereikt, zullen niet langer BICR of tumorbeoordelingen (CT- of MRI-scans) worden uitgevoerd en bevestiging van objectieve ziekteprogressie zal enkel gebeuren door bespreking van CT- of MRI-scans op de onderzoeksplaats. Na bevestiging van objectieve ziekteprogressie door bespreking op de onderzoeksplaats, zullen de patiënten echter drie opties hebben voor post-progressietherapie zoals hierboven beschreven, waaronder de optie om open-label selumetinib te krijgen.

Als een patiënt zijn toestemming voor verdere deelname aan de studie wil intrekken, inclusief het volgen voor overleving (hetgeen uitgevoerd zou kunnen worden via de telefoon), dan moet dit duidelijk gedocumenteerd worden in het dossier van de patiënt en in de klinischestudiedatabase.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Bij elk bezoek, zullen patiënten voldoende selumetinib / placebo capsules ontvangen voor 21 dagen behandeling, plus overschot. Individuele ampullen worden gedoseerd volgens het medicatie identificatienummer door de IVR / IWRS. Patiënten moeten drie selumetinib / placebo 25 mg capsules slikken tweemaal daags, te beginnen op dag 1 nadat de vereiste dag 1 evaluaties zijn afgerond. Capsules moeten geheel worden ingenomen met ongeveer 240 ml water. De initiële dosis van selumetinib / placebo kan worden verlaagd / aangepast in overeenstemming met de in paragraaf 5.5.6 beschreven omstandigheden.

## **Inschatting van belasting en risico**

Momenteel zijn er geen effectieve systemische behandelingen voor oogmelanoom. In studie ISS62440007 toonde Selumetinib monotherapie een veelbelovend therapeutische effect bij patiënten met oogmelanoom.

Hoewel gebruikt en voorgeschreven voor patiënten met oogmelanoom, voor niet-gerichte geneesmiddelen, goedgekeurd voor huidmelanoom, is het geneesmiddel niet gekarakteriseerd voor patiënten met oogmelanoom.

Zoals hierboven aangegeven, zijn er preklinische en klinische gegevens die het gebruik ondersteunen van selumetinib in combinatie met dacarbazine bij patiënten met oogmelanoom. De resultaten van de fase II-studie D1532C00006 bij patiënten die eerstelijns behandeling kregen voor BRAF mutatie positieve geavanceerde cutane of een onbekende primaire melanoom bleek de combinatie van selumetinib en dacarbazine een veiligheidsprofiel te hebben consistent met monotherapie profielen met AEs beheerd in overeenstemming met de dagelijkse klinische praktijk.

Studie D1532C00006 toonde ook aan dat de combinatie PFS en ORR aanzienlijk verbeterd vergeleken met dacarbazine alleen (Robert et al. 2013 ). De combinatie van pre-klinische en klinische ervaring geeft een aanvaardbare baten-risicoverhouden bij het gebruik van selumetinib in combinatie met dacarbazine bij patiënten met oogmelanoom.

## Contactpersonen

### Publiek

Astra Zeneca

Forskargatan N/A  
Södertälje S-151-85  
SE

### Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Forskargatan N/A  
Södertälje S-151-85  
SE

## 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. Klinische diagnose van metastatisch uveamelanoom
2. Verschaffen van geïnformeerde toestemming van mannelijke of vrouwelijke patienten van 18 jaar en ouder.
3. Histologische of cytologische bevestiging van melanoom die geschikt zijn voor de behandeling met dacarbazine chemotherapie.
4. Ten minste één laesie die nauwkeurig kan worden gemeten op de baseline als  $\geq 10$  mm in de langste diameter (behalve lymfeknopen, die een korte as van  $\geq 15$  mm moeten hebben) met CT of MRI en die geschikt is voor nauwkeurige herhaalde metingen
  - ECOG-prestatiestatus 0-1
  - Levensverwachting  $>12$  weeks
  - Normale orgaan- en mergfunctie
5. Patiënten moeten in staat zijn selumetinib/placebo-capsules in te slikken

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Betrokken bij de planning en/of uitvoering van de studie (geldt voor zowel personeel van AstraZeneca als personeel op de studieplaats);
2. Eerdere randomisatie in de huidige studie;
3. Patiënten mogen niet eerder behandeld zijn met een systemische antikankertherapie. Patiënten mogen eerdere intrahepatische of niet-systemische therapie hebben gehad.;
4. Wanneer ze een van het volgende hebben gekregen binnen het gespecificeerde tijds kader:
  - Een eerdere systemische antikankertherapie voor de behandeling van de huidige diagnose
  - Een onderzoeksgeneesmiddel binnen 30 dagen na het starten van behandeling en binnen vijf halfwaardetijden van de verbinding (afhankelijk van wat het meest geschikt is naar de mening van de onderzoeker), of niet zijn hersteld van de bijwerkingen van een onderzoeksgeneesmiddel
  - Een niet-systemische antikankertherapie die nog niet geklaard is uit het lichaam op het moment dat de studiebehandeling gestart wordt
  - Bestralingstherapie binnen 4 weken voordat de studiebehandeling wordt gestart, of bestraling met beperkt veld voor palliatie binnen 7 dagen na de eerste dosis van de studiebehandeling
  - Een grote operatie binnen 4 weken vóór het meedoen aan de studie (met uitzondering van de plaatsing van een vasculaire toegang) die toediening van studiebehandeling zou verhinderen
  - Een eerdere onderzoekstherapie die op enig moment remmers van RAS, RAF of MAPK omvat
  - Eerdere behandeling met dacarbazine.;
5. Een niet-verholpen toxiciteit  $>$ CTCAE klasse 2 uit een eerdere antikankertherapie, met uitzondering van alopecia;
6. Een geschiedenis van allergische reacties die toegekend kunnen worden aan een verbinding met een chemische of biologische samenstelling vergelijkbaar met selumetinib of dacarbazine;
7. Symptomatische hersenmetastasen of compressie van het ruggenmerg (patiënten moeten behandeld worden en stabiel zijn zonder steroïden en middelen tegen epilepsie gedurende ten minste 1 maand voordat ze aan de studie meedoen);
8. Hartaandoeningen als volgt:
  - Ongecontroleerde hypertensie (BD  $\geq 150/95$  mmHg ondanks medische therapie)
  - Acuut coronair syndroom binnen 6 maanden voordat de behandeling gestart wordt

- Ongecontroleerde angina - Canadian Cardiovascular Society klasse II-IV ondanks medische therapie
- Symptomatisch hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV
- Eerdere of actuele cardiomyopathie
- Basale LVEF onder de LLN (voor dit protocol gedefinieerd als <55% met echocardiografie of LLN voor MUGA van het ziekenhuis)
- Ernstige hartklepziekte
- Atriumfibrillatie met een ventrikelsnelheid >100 spm op ECG in rust
- QTcF >450 ms of andere factoren die het risico van QTc-verlenging verhogen;9. Elk bewijs van ernstige of ongecontroleerde systemische ziekte, actieve infectie, actieve bloedingsdiathesen of niertransplantatie, inclusief elke patiënt van wie bekend is dat hij hepatitis B, hepatitis C of humaan immunodeficiëntievirus (HIV) heeft;10. Onbehandelbare misselijkheid en braken, chronische maagdarmziekten (bijv. inflammatoire darmziekten) of significante darmverwijdering die adequate absorptie zal verhinderen ;11. Geschiedenis van een andere primaire kwaadaardigheid binnen 5 jaar voordat de studiebehandeling gestart wordt, met uitzondering van adequaat behandelde basaal of squameus celcarcinoom van de huid of kanker van de cervix in situ en de ziekte van de studie;12. Oogaandoeningen:
  - Actuele of voorbijge geschiedenis van loslaten van retina pigment epitheel (RPED) /centrale sereuze retinopathie
  - Actuele of voorbijge geschiedenis van aderafsluiting in de retina
  - IOP >21 mmHg of ongecontroleerd glaucoom (ongeacht IOP);13. Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven aan een kind en mannelijke of vrouwelijke patiënten met reproductief potentieel die geen effectieve anticonceptiemethode gebruiken (zie paragraaf 5.1 van het protocol);14. Oordeel door de onderzoeker dat de patiënt niet mag deelnemen aan de studie.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

### Deelname

|           |                 |
|-----------|-----------------|
| Nederland |                 |
| Status:   | Werving gestart |

(Verwachte) startdatum: 22-04-2014  
Aantal proefpersonen: 5  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: NA  
Generieke naam: Selumetinib

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 17-02-2014  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 03-04-2014  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 10-04-2014  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 28-05-2014  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 01-09-2014  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 24-09-2014  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

|                     |                                     |
|---------------------|-------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 13-01-2015                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 17-02-2015                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 17-06-2015                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 15-07-2015                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 12-10-2015                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 18-11-2015                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 22-03-2016                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 09-06-2016                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |

## 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            | EUCTR2013-003545-41-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01974752            |
| CCMO               | NL47183.058.14         |