

Een open-label, niet-gerandomiseerd, multicenter, vergelijkend fase-I-onderzoek ter bepaling van de farmacokinetiek, veiligheid en verdraagbaarheid van olaparib na een enkelvoudige orale dosis van 300 mg bij patiënten met gevorderde solide tumoren en een normale, licht verminderde of matig verminderde leverfunctie.

Gepubliceerd: 14-08-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

- De primaire doelstelling van dit onderzoek is de farmacokinetiek (PK) te bestuderen van olaparib na een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aan patiënten met gevorderde solide tumoren en een lichte of matige leverfunctiestoornis in vergelijking...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45128

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 1-Olaparib/Leverfunctie

Aandoening

- Overige aandoening
- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

kanker, Solide tumor

Aandoening

Cancer: Solid tumour (Malignant solid tumour)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: leverfunctie, Olaparib, Oncologie, farmacokinetiek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Farmacokinetiek (primaire variabelen)

In deel A worden de volgende variabelen berekend voor olaparib wanneer de

gegevens dat toestaan: maximale plasmaconcentratie (C_{max}), tijd tot het

bereiken van de maximale plasmaconcentratie (t_{max}), oppervlak onder de

plasmaconcentratie-tijdscurve van nul tot het laatst meetbare tijdstip

(AUC_{0-t}), oppervlak onder plasmaconcentratie-tijdscurve van nul tot oneindig

(AUC), schijnbare klaring na orale toediening (CL/F), terminale halfwaardetijd

(t^*), schijnbaar verdelingsvolume (V_z/F) en constante terminale snelheid (k_z).

De farmacokinetiek wordt niet gemeten in deel B.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheid

Beoordeling van bijwerkingen (adverse events, AE's), geclassificeerd volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0, standaard 12-afleidingen-elektrocardiogram (ECG's), lichamelijk onderzoek, lichaamsfuncties (waaronder bloeddruk, hartslag) en beoordeling van laboratoriumparameters (klinische chemie, hematologie en urineanalyse).

Verkenkend

In deel A plasma-eiwitbinding 1 uur na toediening, gebruikt voor het berekenen van vrije C_{max} (C_{max} van ongebonden olaparib), vrije AUC (AUC van ongebonden olaparib) en ongebonden CL/F (CL/F van ongebonden olaparib).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Olaparib (AZD2281, KU-0059436) is een krachtige polyadenosine-5-difosfaatribose- [poly (ADP-ribose)] polymerase(PARP)-remmer (PARP-1, -2 en -3) die wordt ontwikkeld als een orale behandeling, zowel voor monotherapie (inclusief onderhoud) als voor combinatie met chemotherapie en andere middelen tegen kanker. PARP-remming is een nieuwe benadering van het gericht aanpakken van tumoren met deficiënties in de reparatiemechanismen van desoxyribonucleïnezuur (DNA). PARP-enzymen zijn essentieel voor het repareren van enkelvoudige strengbreuken (SSB's). Remmende PARP's leiden tot persistentie van de SSB's, die vervolgens worden omgezet in ernstigere dubbele strengbreuken (DSB's) tijdens het proces van DNA-replicatie. Tijdens het celdelingsproces kunnen DSB's efficiënt worden gerepareerd tot normale cellen door homologe recombinatie. Tumoren met homologe recombinatiedeficiënties (HRD), zoals vormen van eierstokkanker bij patiënten met borstkankergen (BRCA)1/2-mutaties, kunnen niet nauwkeurig de DNA-schade repareren, die dodelijk kan zijn voor cellen als die zich ophoopt. Bij dergelijke tumorvormen kan olaparib een mogelijk werkzame en minder toxische kankerbehandeling bieden in vergelijking met de momenteel beschikbare chemotherapietoeel. Van olaparib is aangetoond dat het geselecteerde tumorcellen remt in vitro en in xenotransplantaten en primaire explantatiemodellen en ook in genetische BRCA-knock-outmodellen, zowel als zelfstandige behandeling als in combinatie

met gevestigde vormen van chemotherapie. Cellen die deficiënt zijn in homologe recombinaat-DNA-factoren, met name BRCA1/2, zijn vooral gevoelig voor behandeling met olaparib.

Doel van het onderzoek

- De primaire doelstelling van dit onderzoek is de farmacokinetiek (PK) te bestuderen van olaparib na een enkelvoudige orale dosis van 300 mg aan patiënten met gevorderde solide tumoren en een lichte of matige leverfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie.
- De secundaire doelstelling is de veiligheid en verdraagbaarheid te bestuderen van enkelvoudige of meerdere orale doses olaparib bij patiënten met gevorderde solide tumoren en een lichte of matige leverfunctiestoornis en bij patiënten met een normale leverfunctie.
- De verkennende doelstelling van dit onderzoek is de veranderingen te onderzoeken bij eiwitbinding van olaparib en de daaropvolgende effecten op de PK ervan bij patiënten met verschillende graden van leverfunctie.

Onderzoeksopzet

Dit is een onderzoek in 2 delen bij patiënten met gevorderde solide tumoren. Deel A onderzoekt de PK van olaparib bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. In deel B krijgen patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis of een normale leverfunctie blijvend toegang tot olaparib na de PK-fase; deel B levert aanvullende veiligheidsgegevens op. Patiënten met een normale leverfunctie en een lichte leverfunctiestoornis worden geworven vóór patiënten met een matige leverfunctiestoornis. Farmacokinetische gegevens en veiligheidsgegevens over ten minste 3 maanden van ten minste 3 patiënten met een lichte leverfunctiestoornis zal worden beoordeeld voordat patiënten met een matige leverfunctiestoornis zullen worden geworven voor het onderzoek, eerst in deel A en daarna in deel B. Als de veiligheid, verdraagbaarheid en PK-gegevens van de 3 patiënten met een lichte leverfunctiestoornis die continu olaparib gedurende 3 maanden krijgen veiligheidscomplicaties aan het licht brengen met betrekking tot de continue toediening aan patiënten met een matige leverfunctiestoornis, dan zullen patiënten met een matige leverfunctiestoornis niet meedoen aan het onderzoek.

De planning is dat ongeveer 30 patiënten zullen worden opgenomen met ten minste 24 beoordeelbare patiënten die deel A moeten afronden (8 patiënten met een normale leverfunctie, 8 met een lichte leverfunctiestoornis [Child-Pugh A] en 8 met een matige leverfunctiestoornis [Child-Pugh B]). Een beoordeelbare patiënt wordt gedefinieerd als een patiënt met een volledige PK-monstername tot 96 uur na toediening van olaparib. Groepen worden geworven zodat, indien mogelijk, ten minste 3 patiënten van ieder geslacht in elke groep zitten.

Deel A is een open-label PK-onderzoek met parallelle groepen. Elke patiënt

krijgt een enkelvoudige dosis olaparib 300 mg (gegeven in tabletvorm). Patiënten komen naar het ziekenhuis op dag -1, de avond voor de toediening (dag 1), blijven er opgenomen tot 24 uur na de toediening van olaparib (dag 2) en komen vervolgens terug naar het ziekenhuis op dag 3 (48 uur), dag 4 (72 uur) en dag 5 (96 uur).

Bloedmonsters voor het vaststellen van olaparib worden verzameld tijdens deel A.

Na afronding van deel A kunnen patiënten worden opgenomen in deel B en de tabletten olaparib blijven innemen (300 mg tweemaal daags [bd]) als zij en de onderzoeker het erover eens zijn dat dit passend is, op voorwaarde dat de veiligheidsbeoordelingen op baseline voor deel B overeenstemmen met de inclusie- en exclusiecriteria van het onderzoek.

Patiënten moeten binnen 2 weken (minimaal 5 dagen, maximaal 14 dagen) na toediening in deel A beginnen met deel B. Gedurende de eerste 4 weken brengen de patiënten wekelijks een bezoek aan het ziekenhuis; daarna zijn bezoeken om de 4 weken. Deel B duurt 12 maanden vanaf de datum waarop de laatste patiënt aan dit deel van het onderzoek gaat meedoen.

Tijdens en na deel B kunnen patiënten olaparib blijven innemen, als zij en de onderzoeker vinden dat dit passend is, tot het moment waarop hun ziekte verergert, de onderzoeker vindt dat ze niet langer klinisch voordeel ervan hebben of ze stoppen met het innemen van olaparib om een andere reden. Na het eind van deel B worden patiënten gecontroleerd volgens het normale klinische standaardschema en er worden geen klinische gegevens verzameld, behalve ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE's).

Patiënten komen terug naar het ziekenhuis voor follow-up beoordelingen 30 dagen (± 7 dagen) na hun laatste dosis in de laatste behandelperiode in deel A of 30 (± 7 dagen) na stopzetting van olaparib in deel B. Als een patiënt stopt met het onderzoeksproduct (investigational product, IP) tijdens deel B, komt hij/zij ook naar een bezoek om de onderzoeksbehandeling stop te zetten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deel A krijgt elke patiënt een enkele orale dosis van 300 mg olaparib (toegediend als 2 tabletten van 150 mg). In deel B krijgen patiënten 300 mg olaparib (toegediend als 2 tabletten van 150 mg) bd voor de duur van hun deelname.

Inschatting van belasting en risico

Preklinische en naar boven komende klinische verdraagbaarheidsgegevens van patiënten wijzen erop dat olaparib over het algemeen goed wordt verdragen door patiënten met gevorderde kanker (zie de IB voor details). Hoewel patiënten in eerste instantie misschien geen voordeel hebben van deelname aan deel A van het onderzoek vanwege de korte toedieningsperiode, kan er wel voordeel worden behaald in deel B. De gegevens die in dit onderzoek worden verzameld ondersteunen de verdere ontwikkeling van olaparib voor de behandeling van kanker. De baten-risicobalans voor het uitvoeren van dit onderzoek naar

olaparib bij patiënten is acceptabel.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Louis pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Louis pasteurlaan 5
Zoetermeer 2719 EE
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)

Voor opname in het onderzoek als een patiënt met een leverfunctiestoornis:

1. Patiënten moeten een stabiele matige leverfunctiestoornis hebben (zoals gedefinieerd door de classificatie van Child-Pugh) gedurende ten minste 1 maand voor de start van het onderzoek of stabiele matige leverinsufficiëntie (zoals gedefinieerd door Child-Pugh indeling)

ten minste 2 weken voor het begin van de studie, zie paragraaf 6.2.1.1.

Patienten met levermetastasen en/of HCC kunnen aan de study deelnemen, mits de metastasen of HCC niet de enige reden zijn voor veranderingen in leverfunctie zodat ze voldoen aan de criteria voor milde of matige leverstoornis zoals gedefinieerd door de Child Pugh criteria.

Patienten moeten algemeen verminderde leverfunctie hebben om aan de studie te kunnen deelnemen.

Voor opname in het onderzoek als een patiënt met een normale leverfunctie moet aan het volgende criteria worden voldaan:

2. Negatief resultaat op hepatitis-B-oppervlakteantigeen en hepatitis-C-antilichaam in het serum.
3. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ de institutionele bovengrens van normaal (ULN), albumine en protrombinetijd binnen de normale grenzen en geen ascites (behalve wanneer het gerelateerd is aan de bestudeerde aandoening) of encefalopathie.
4. Aspartaataminotransferase of serumglutamaatoxaalacetaattransaminase (AST), alanineaminotransferase of serumglutamaatpyruvaattransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ de institutionele ULN behalve wanneer er levermetastases zijn in welk geval dit $\leq 5 \times$ ULN moet zijn.

Alle patiënten moeten aan de volgende criteria voldoen:

5. Verstrekken van schriftelijke toestemming voor eventuele onderzoeksspecifieke procedures.
6. Patiënten moeten ≥ 18 jaar oud zijn.
7. Een histologisch of, indien van toepassing, cytologisch bevestigde kwaadaardige solide tumor die refractair of resistent is voor standaardbehandeling of waarvoor geen passende werkzame standaardbehandeling bestaat. In geval van HCC, histologische of cytologische bevestiging is niet vereist in de volgende situaties, volgens de internationale richtlijnen van de wetenschappelijke verenigingen European Society for Medical Oncology (ESMO) en Amerikaanse Vereniging voor de Studie van Liver Diseases (AASLD):
 - Nodules > 2 cm met een typisch kenmerk van HCC op een dynamische imaging techniek of knobbeltje geassocieerd met α -foetoproteïne (AFP) concentratie > 400 ng / ml of stijgende AFP op sequentiële bepalingen, is biopsie niet nodig, maar moet worden beschouwd als bewezen HCC (Jelic et al 2010).
 - Nodules > 1 cm gevonden op echografie screening van een levercirrose moet verder worden onderzocht met hetzij 4-phase multi-detector CT scannen of dynamisch contrast versterkte MRI. Als de verschijningen zijn typische HCC (dwz hyper-vasculaire in de arteriële fase verdwijnen in de portale veneuze of vertraagde fase), dient de laesie worden behandeld HCC. Als de bevindingen zijn niet kenmerkend of vasculaire profiel is niet typisch, een tweede contrastenhanced studie met de andere beeldvormende modaliteit moet zijn uitgevoerd, of de laesie moet worden biopsie (level II) (BRUIX et al 2011).
8. Normale orgaan- en beenmergfunctie gemeten binnen 28 dagen voorafgaand aan toediening van het onderzoeksproduct zoals hieronder gedefinieerd:
 - * Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl, zonder bloedtransfusies in de voorgaande 28 dagen
 - * Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
 - * Witte bloedcellen (WBC) $> 3 \times 10^9/l$
 - * Aantal bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/l$
 - * Serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ institutionele ULN
9. Berekende serumcreatinineklaring > 50 ml/min (met de formule van Cockcroft-Gault of met

verzameling van urine gedurende 24 uur)

10. Functionele status *2 op de schaal van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

11. Patiënten moeten een levensverwachting hebben van *8 weken.

12. Bewijs van afwezigheid van zwangerschap bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen of postmenopauzale status: negatieve urine- of serumzwangerschapstest in de 28 dagen voorafgaand aan onderzoeksbehandeling, bevestigd voor de behandeling op dag 1 van de eerste behandelperiode in deel A

Postmenopauzaal wordt gedefinieerd als:

* Amenorroeïsch gedurende 1 jaar of langer na stopzetten van exogene hormoonbehandelingen

* Niveaus van luteïniserend hormoon en follikelstimulerend hormoon in het postmenopauzale bereik voor vrouwen jonger dan 50 jaar

* Door bestraling geïnduceerde ovariëctomie met de laatste menstruatie >1 jaar geleden

* Door chemotherapie geïnduceerde menopauze met een periode van >1 jaar sinds de laatste menstruatie

* Operatieve sterilisatie (bilaterale ovariëctomie of hysterectomie).

13. Patiënten zijn bereid en in staat om het protocol te volgen gedurende het onderzoek, waaronder het ondergaan van de behandeling en geplande afspraken en onderzoeken.

14. Patiënten moeten een stabiel regime van gelijktijdig gebruikte medicatie volgen (met uitzondering van electrolyte supplementen), gedefinieerd als geen veranderingen in de medicatie of dosis in de 2 weken voor het begin van de toediening van olaparib, met uitzondering van bisfosfonaten, denosumab en corticosteroiden die stabiel moeten zijn gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan het begin van de toediening van olaparib.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten dienen niet opgenomen te worden in het onderzoek als aan een van de volgende exclusiecriteria wordt voldaan:

1. Betrokkenheid bij de planning en/of uitvoering van het onderzoek (geldt voor de medewerkers van AstraZeneca, vertegenwoordigers van AstraZeneca en/of medewerkers van de onderzoeksinstelling).

2. Eerdere deelname aan het huidige onderzoek.

3. Behandeling met een onderzoeksproduct (investigational product, IP) gedurende de afgelopen 14 dagen (of een langere periode afhankelijk van de gedefinieerde kenmerken van het gebruikte middel).

4. Behandeling in de voorgaande 3 maanden voor toediening in dit onderzoek van een geneesmiddel waarvan bekend is dat het een duidelijk gedefinieerd potentieel heeft voor hepatotoxiciteit (bijv. halothaan).

5. Patiënten die een systemische chemotherapie of radiotherapie krijgen (behalve om palliatieve redenen) in de 2 weken voor onderzoeksbehandeling. De patiënt mag een stabiele dosis bisfosfonaten of denosumab voor botmetastases krijgen voor en tijdens het onderzoek wanneer deze ten minste 4 weken voor de behandeling zijn gestart.

6. Patiënten die CYP3A4-remmers of -inductoren hebben gekregen of krijgen in de wash-outperiode (zie rubriek 5.6 voor richtlijnen en wash-outperioden).

7. Toxiciteiten (*CTCAE graad 2) veroorzaakt door eerdere behandeling van kanker, met uitzondering van alopecia.
8. Patiënten met symptomatische ongecontroleerde hersenmetastases. Een scan om de afwezigheid van hersenmetastases uit te sluiten is niet vereist. Patiënten met asymptomatische hersenmetastases of met symptomatische, maar stabiele hersenmetastases kunnen een stabiele dosis corticosteroïden krijgen voor en tijdens het onderzoek wanneer deze ten minste 4 weken voor de behandeling waren gestart.
9. Grote operatie in de 2 weken voor het starten van onderzoeksbehandeling, en patiënten moeten hersteld zijn van alle gevolgen van een grote operatie.
10. Patiënten die geacht worden een slecht medisch risico te hebben vanwege een ernstige ongecontroleerde medische aandoening, niet-maligne systemische ziekte, ongecontroleerde epileptische aanvallen of actieve ongecontroleerde infectie. Voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, ongecontroleerde ventriculaire aritmieën, recent (binnen 3 maanden) myocardinfarct, ongecontroleerde grote epileptische aanvallen, instabiele ruggenmergcompressie, vena-cava-superiorsyndroom, uitgebreide bilaterale interstitiële longaandoening op een computertomografiescan van hoge resolutie (HRCT-scan) of een psychiatrische aandoening die het niet toelaat geïnformeerde toestemming te verkrijgen.
11. Patiënten met een geschiedenis van hartfalen of disfunctie van de linkerventrikel.
12. Patiënten die maagkanker, gastro-oesofageale kanker of slokdarmkanker hebben.
13. Patiënten die oraal toegediende medicatie niet kunnen doorslikken en patiënten met maag-darmstelselaandoeningen of patiënten waarbij een aanzienlijk deel van het maag-darmkanaal is verwijderd die waarschijnlijk de absorptie van de olaparib beïnvloed.
14. Vrouwen die borstvoeding geven.
15. Immuungecompromitteerde patiënten, bijv. patiënten van wie bekend is dat ze seropositief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).
16. Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor olaparib of een van de hulpstoffen van het product.
17. ECG in rust met een meetbare QTC >470 msec op 2 of meer tijdstippen in een periode van 24 uur of familiale voorgeschiedenis van lange-QT-syndroom.
18. Klinische beoordeling door de onderzoeker dat de patiënt niet dient mee te doen aan het onderzoek.

Naast exclusiecriteria 1 tot 18 dienen patiënten met een normale leverfunctie niet aan het onderzoek mee te doen als aan het volgende exclusiecriterium wordt voldaan:

19. Geschiedenis of aanwezigheid van leveraandoening waarvan bekend is dat die de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van olaparib beïnvloedt.

Naast exclusiecriteria 1 tot 18 dienen patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis niet aan het onderzoek mee te doen als aan de volgende exclusiecriteria wordt voldaan:

20. Patiënten met levermetastases of leverencefalopathie (zoals beschreven in het classificatiesysteem van Child-Pugh, zie rubriek 6.2.1.1).
21. Een schommelende of snel verslechterende leverfunctie zoals aangegeven door sterk variërende of verslechtering van klinische en/of laboratoriumtekens van een leverfunctiestoornis in de screeningsperiode (bijv. gevorderde ascites, koorts, actieve maag-darmbloedingen).
22. Verandering in het doseringsschema van medisch vereiste medicatie in de laatste 2 weken voor screening en/of het gebruik van niet-toegestane gelijktijdige medicatie in de 3 weken voor opname in het ziekenhuis.

- 23. Aanwezigheid van hepatocellulair carcinoom of een acute leverziekte die wordt veroorzaakt door geneesmiddeltoxiciteit of een infectie.
- 24. Ernstige portale hypertensie of operatieve portosystemische shunts.
- 25. Obstructie van de galwegen of andere oorzaken van een leverfunctiestoornis die niet gerelateerd zijn aan een parenchymstoornis en/of leverziekte.
- 26. Oesofageale varicesbloeding in de afgelopen 2 maanden.
- 27. Antistollings behandeling met warfarin of gerelateerde coumarins.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 13-03-2014

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Olaparib

Generieke naam: AZD2281

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-08-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	01-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2013-002246-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01894243
CCMO	NL45320.068.13