

Een gerandomiseerde, open-label fase II-studie van consolidatietherapie met nivolumab en ipilimumab bij beperkt stadium kleincellig longkanker na chemo-radiotherapie

Gepubliceerd: 27-03-2015 Laatste bijgewerkt: 14-04-2024

Het primaire doel van deze studie is om na te gaan of de progressievrije overleving (tijd vanaf de datum van randomisatie tot gedocumenteerde progressie of overlijden, als de progressie niet gedocumenteerd is) en de totale overleving (tijd vanaf de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45134

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase II-studie met nivolumab en ipilimumab bij beperkt stadium SCLC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

beperkt stadium kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, ETOP; het Europees platform voor thoraxoncologie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beperkt stadium ziekte, ipilimumab, kleincellig longkanker, nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten van deze studie zijn de progressievrije overleving volgens de RECIST 1.1-criteria (tijd vanaf de datum van randomisatie tot gedocumenteerde progressie of overlijden, als de progressie niet gedocumenteerd is) en de totale overleving (tijd vanaf de datum van randomisatie tot overlijden, ongeacht de doodsoorzaak) van de patiënten.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

- * Objectieve respons (beste totale respons over alle tijdstippen heen, van randomisatie tot beëindiging van de studiebehandeling) volgens de RECIST 1.1-criteria
- * Tijd tot mislukken van de behandeling (tijd vanaf de datum van randomisatie tot stopzetting van de behandeling voor welke reden ook)
- * Bijwerkingen beoordeeld volgens CTCAE v 4.0.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is verantwoordelijk voor 12% van alle kankergevallen, waarbij 13% kleincellig longkanker is. Meer dan 90% van de patiënten met kleincellig longkanker roken of hebben gerookt. De mediane leeftijd bij diagnose is hoger dan 70 jaar en de meeste patiënten hebben minstens één cardiovasculaire, respiratoire of metabolische comorbiditeit. Op het ogenblik dat de diagnose wordt gesteld, vertoont 30% van de patiënten met kleincellig longkanker beperkt stadium ziekte, stadium I-IIIB genoemd (IASLC). De prognose van beperkt stadium kleincellig longkanker is nog altijd slecht. Met de huidige behandelingsmethoden bedraagt de mediane overleving (d.w.z. dat 50% van de patiënten nog in leven is) 16 tot 24 maanden en slechts 15-25% van de patiënten zal langdurig overleven.

Daar kleincellig longkanker een systemische ziekte is, is en blijft chemotherapie de standaard behandelingsmethode. Adequate lokale therapie, zoals resectie, radiografie op de borst en profylactische hersenbestraling, verbeteren de overleving op lange termijn niettemin significant, indien toegediend tesamen met een systemische behandeling. Echter, zowel uitzaaiingen als lokaal recidief blijft problematisch, zelfs na gelijktijdige chemo-radiotherapie en profylactische hersenbestraling. Vele gerichte therapieën zijn onderzocht bij de behandeling van kleincellig longkanker, maar in tegenstelling tot bij gevorderd niet-kleincellig longkanker was geen enkele van deze therapieën succesvol gebleken.

Meerdere studies bij patiënten met niet-kleincellig longkanker wijzen op een verband tussen een verhoogde infiltratie door immuuncellen in tumoren en een betere overleving. De laatste jaren hebben een betere identificatie van targetantigenen, de toevoeging van immunoadjuvantia en de productie van efficiëntere afgiftesystemen geleid tot efficiëntere vaccins, die een krachtige immuunrespons kunnen opwekken. Immunotherapie is dan ook een fundamenteel nieuwe behandeling geworden bij niet-kleincellig longkanker.

De adaptieve immuunrespons wordt in gang gezet door T-effectorcellen, antigeenpresenterende cellen (APC) en costimulerende signalen die worden gemedieerd door T-celreceptoren zoals CD28. De interactie tussen die signalen leidt tot activering en klonale proliferatie van T-cellen. De T-celproliferatie wordt nauw geregeld om auto-immuniteit te voorkomen. Het evenwicht tussen costimulerende signalen gemedieerd door CD28 en coremmende signalen via zogeheten checkpointreceptoren is cruciaal voor het behoud van zelftolerantie en om de weefsels te beschermen tijdens een normale immuunrespons. Geactiveerde T-cellen brengen de checkpointreceptoren CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4) en PD-1 (programmed cell death protein 1) tot expressie.

T-cellen die CTLA-4 en PD-1 tot expressie brengen, zijn van cruciaal belang voor het behoud van zelftolerantie, maar zorgen er ook voor dat het immuunsysteem niet reageert op tumorantigenen. Kankercellen onttrekken zich aan de immunologische surveillance door expressie van checkpointreceptoren.

Checkpointremmers dienen niet om het immuunsysteem te activeren zodat het bepaalde doelwitten op tumorcellen gaat aanvallen, maar wel om remmende wegen uit te schakelen die een effectieve antitumorale T-celrespons belemmeren.

Ipilimumab is een monoklonale antistof die zich bindt aan CTLA-4 en zo interacties met de liganden B7.1 en B7.2 remt.

Nivolumab is een monoklonale antistof die gericht is tegen PD-1. Binding van PD-L1 en PD-L2, de natuurlijke liganden van PD-1, aan PD-1 remt de proliferatie en de overleving van T-cellen en de secretie van cytokines door T-cellen.

Nivolumab verhindert die interactie tussen PD-1 en zijn liganden.

De twee antistoffen, nivolumab en ipilimumab, zijn niet alleen gericht tegen verschillende receptoren op immuuncellen, maar regelen ook andere remmende wegen. Hun werkingsmechanismen overlappen elkaar dus niet. Een combinatietherapie van een CTLA-4-antagonist (bijv. ipilimumab) en een PD-1-antagonist (bijv. nivolumab) of een antistof tegen PD-L1 zou een immunogene tumorale micro-omgeving moeten kunnen creëren en zou dus gunstige klinische effecten moeten hebben.

Nivolumab en ipilimumab zullen worden toegediend als een consolidatiebehandeling na voltooiing van een standaardbehandeling bestaande in chemoradiotherapie en profylactische bestraling van de hersenen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is om na te gaan of de progressievrije overleving (tijd vanaf de datum van randomisatie tot gedocumenteerde progressie of overlijden, als de progressie niet gedocumenteerd is) en de totale overleving (tijd vanaf de datum van randomisatie tot overlijden, ongeacht de doodsoorzaak) beter zijn bij patiënten die behandeld worden met chemo-radiotherapie en profylactische hersenbestraling gevolgd door consolidatiebehandeling (nivolumab + ipilimumab) dan bij patiënten die behandeld worden met chemo-radiotherapie en profylactische hersenbestraling zonder consolidatiebehandeling.

Secundaire objectieven zijn:

- * evalueren van secundaire zaken van klinische werkzaamheid zoals objectieve respons rate (beste totale respons over alle tijdstippen heen, van randomisatie tot beëindiging van de studiebehandeling), en tijd tot mislukken van de behandeling (tijd vanaf de datum van randomisatie tot stopzetting van de behandeling voor welke reden ook)
- * nagaan van de veiligheid en verdraagbaarheid van de behandeling in beide groepen.

Onderzoekopzet

Dit is een open-label, gerandomiseerde, internationale, multicentrische fase II klinische onderzoeksstudie met twee groepen met een vroege tussentijdse analyse van de veiligheid in patiënten met radicaal behandeld, beperkt stadium kleincellig longkanker na voltooiing van radiotherapie op de borstkas gelijktijdig met chemotherapie en profylactische hersenbestraling.

De studie bestaat uit de volgende fasen:

- * Screening: de baseline evaluatie dient plaats te vinden binnen 28 dagen voor opname in de studie
- * Chemotherapie: zal starten in de week volgend op opname in de studie en bestaan uit 4 cycli van cisplatine of carboplatine en etoposide, herhaald elke 3 weken ; Radiotherapie op de borstkas: 2 x per dag gedurende 3 weken of 1x per dag gedurende 6 weken, met aanvang op dag 1 van de eerste of tweede chemotherapie cyclus; Profylactische hersenbestraling: aanvang tussen dag 8 en dag 15 van chemotherapie cyclus 4 en einde ten laatste op dag 29 na aanvang van cyclus 4
- * Randomisatie: moet plaatsvinden 5-6 weken na dag 1 van chemotherapie cyclus 4. Enkel patiënten zonder ziekteprogressie kunnen gerandomiseerd worden in één van de twee behandelingsgroepen:
 - ° Groep 1: Nivolumab en Ipilimumab consolidatiebehandeling, bestaande uit een inductiefase (nivolumab en ipilimumab eenmaal om de 3 weken x 4 cycli - aanvang 1-2 weken na randomisatie) en onderhoudsfase (nivolumab eenmaal om de 2 weken gedurende maximum 12 maanden - eerste dosis 3 weken na de laatste dosis van de inductiefase)
 - ° Groep 2: Observatie (geen verdere studiebehandeling)
- * Einde van de behandeling: Groep 1: binnen 30 dagen na de laatste toegediende dosis van de studiebehandeling
Groep 2: binnen 30 dagen na ziekteprogressie of 15 maanden na randomisatie
- Niet gerandomiseerde patiënten:
binnen 30 dagen na ziekteprogressie of binnen 30 dagen na de laatste

chemotherapie cyclus

- * Opvolgingsperiode: Voor ziekte progressie: Gedurende de eerste 18 maanden na randomisatie: samen met de CT scans; nadien elke 12 (+/-) weken tot ziekte progressive gedurende een maximum van 4, 5 jaar na opname van de laatste patient in het onderzoek.
Na ziekte progressie: elke 12 weken in het eerste jaar na randomisatie startend vanaf de datum van progressie; dan elke 6 maanden tot 4,5 jaar na opname van de laatste patiënt in de studie.
- Niet gerandomiseerde patiënten: elke 12 weken in het eerste jaar na randomisatie startend vanaf de datum van progressie;

dan elke 6 maanden tot 4,5 jaar na opname van de laatste patiënt in de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na start van de studie zal de patiënt de standaardbehandeling krijgen voor beperkt stadium kleincellig longkanker, bestaande uit: * Chemotherapie: zal aanvangen in de week volgend op opname in de studie (alternatief, maximum 1 cyclus van chemotherapie mag reeds zijn toegediend voor opname in de studie), en bestaat uit totaal 4 cycli van cisplatine (25 mg/m² i.v. op dagen 1 > 3 of 75 mg/m² op dag 1) of carboplatine (AUC 5-6 i.v. op dag 1), plus etoposide (100 mg/m² i.v. op dagen 1 > 3), herhaald elke 3 weken (+/- 3 dagen zonder cyclus vertraging) * Gelijktijdige radiotherapie op de borstkas: versnelde toediening 2x/dag van 1,5 Gy x 30 over drie weken (voorkeur) of 1x/dag toediening van 2 Gy over 6 weken. Twee opties zijn toegestaan: radiotherapie op de borstkas MOET aanvangen ofwel op dag 1 van cyclus 1 of op dag 1 van cyclus 2. Start op dag 1 van cyclus 3 is enkel toegestaan als de eerste cyclus werd toegediend voor opname in de studie, maar zou uitzonderlijk moeten zijn. * Profylactische hersenbestraling: 25 Gy in 10 fracties met aanvang tussen dag 8 en dag 15 van de chemotherapie cyclus 4 met einde ten laatste op dag 29 na aanvang van cyclus 4. Na randomisatie (moet 5-6 weken na dag 1 van cyclus 4 plaatsvinden): * Groep 1 (Experimentele groep): ° Inductiefase: nivolumab (bij een dosis van 1 mg/kg) + ipilimumab (bij een dosis van 3mg/kg) om de 3 weken x 4 cycli, met aanvang 1-2 weken na randomisatie ° Onderhoudsfase: nivolumab (240 mg) om de 2 weken gedurende maximaal 12 maanden vanaf de start. De eerste onderhoudsdosis van nivolumab zal 3 weken na de laatste dosis van de inductiefase toegediend worden. * Groep 2 (Observatie groep): Observatie

Inschatting van belasting en risico

Bij de start van de studie zullen lichamelijke, radiologische en laboratoriumonderzoeken uitgevoerd worden. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden zal binnen de 7 dagen voor de start van de chemotherapie een zwangerschapstest (op serum of urine) worden uitgevoerd. De test moet herhaald worden binnen de 7 dagen vóór randomisatie en vervolgens om de 6 weken tijdens de consolidatiebehandeling. Een zwangerschapstest moet opnieuw uitgevoerd na ongeveer 30 dagen en ongeveer 70 dagen na het einde van de consolidatiebehandeling.

Tijdens de eerste fase van het onderzoek (chemoradiotherapie) en tijdens de inductie fase (1ste deel van de consolidatiebehandeling) zullen de patiënten om de 3 weken op bezoek komen bij de studiearts. Tijdens de onderhoudsfase (2de deel van de consolidatiebehandeling) zullen de patiënten om de 2 weken op bezoek komen bij de studiearts.

Ook zullen er bloedmonsters worden afgenomen (1 koffielepel (5ml)) voor of tijdens de opname in de studie, op randomisatie, 9 weken na de randomisatie, 18 weken na de randomisatie en op het ogenblik de tumor opnieuw zou beginnen groeien. Dit alles om de serum concentratie van biomerkers te bepalen en circulerende antilichamen op te sporen. Additioneel, kan er om bloedmonsters (0.5-10 koffielepels (2.5-50 ml)) voor toekomstig onderzoek worden gevraagd voor

of tijdens de opname in de studie, op randomisatie, 9 weken na de randomisatie en 18 weken na de randomisatie.

Radiologische onderzoeken zullen uitgevoerd worden om de toestand van de ziekte en het effect van de behandeling te evalueren. Bij opname in de studie zal mogelijk een FDG-PET-CT-scan uitgevoerd worden, die niet tot de routine behoort. Voor dit onderzoek zal de patiënt minstens 6 uur nuchter moet blijven (water drinken is toegestaan). Na inspuiten van een radioactieve stof in een bloedvat, moet de patiënt ongeveer één uur wachten en dan begint de scanningssessie die tot 30 minuten kan duren. Een CT-scan van de borstkas en bovenbuik zal uitgevoerd worden na afloop van de standaardbehandeling en daarna om de 9 weken (tot 18 maanden), om de 12 weken (tot twee jaar), om de 6 maanden (jaar drie en vier) en op week 260 (op vijf jaar). Deze onderzoeken maken deel uit van de medische routine. Verder kan de arts ook nog andere onderzoeken aanvragen als dit nodig is, zoals een CT-scan van de hersenen, een PET-CT van het hele lichaam, botscans en een MRI. Als de tumor opnieuw groeit, kan een biopsie uitgevoerd worden, als de patiënt er op dat moment mee instemt.

Eerdere klinische onderzoeken suggereren dat de combinatie nivolumab en ipilimumab zou kunnen zorgen voor een verhoogde doeltreffendheid bij een groot aantal kankers, waaronder kleincellig longkanker. Ipilimumab is reeds goedgekeurd door de gezondheidsautoriteiten in Europa, de Verenigde Staten en Zwitserland voor de behandeling van kwaadaardig melanoom (een vorm van huidkanker), maar op dit moment niet voor de behandeling van kleincellig longkanker. Nivolumab werd goedgekeurd voor de behandeling van kwaadaardig melanoom door de gezondheidsautoriteiten in Europa, de Verenigde Staten en Japan, maar niet in Zwitserland. Onlangs werd het ook goedgekeurd voor de behandeling van kleincellig longkanker in de Verenigde Staten (sinds maart 2015) en in Europa (sinds juli 2015). Consolidatietherapie bestaande uit een combinatie van nivolumab en met ipilimumab na de standaardbehandeling kan mogelijks de totale overleving bij patiënten met kleincellig longkanker verlengen.

De meeste bijwerkingen van nivolumab en ipilimumab zijn immuun gerelateerd en kunnen over het algemeen behandeld worden met plaatselijke en/of systemische immunosuppressiva. Speciale aandacht zal besteed worden aan een mogelijke toename van longtoxiciteit door behandeling met nivolumab en ipilimumab. Een evaluatie van de veiligheid zal gemaakt worden 12 weken nadat de eerste 30 patiënten werden gerandomiseerd in de experimentele arm (totaal van 60 patiënten, 30 in de nivolumab + ipilimumab groep en 30 in de observatiegroep).

Samengevat biedt de combinatie nivolumab en ipilimumab een significant overlevingsvoordeel voor patiënten met ver gevorderd melanoom en ook in gerandomiseerde studies in andere soorten tumoren, inclusief kleincellig longkanker, werd dit aangetoond. Deze bevindingen, samen met een veiligheidsprofiel dat beheersbaar is mits zorgvuldige opvolging en behandeling van immuun gemedieerde toxiciteit, suggereren een gunstige baten/risico

verhouding.

Contactpersonen

Publiek

European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

ETOP c/o IBCSG Coordinating Centre, Effingerstrasse 40
Bern 3008
CH

Wetenschappelijk

European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

ETOP c/o IBCSG Coordinating Centre, Effingerstrasse 40
Bern 3008
CH

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)

Bij de start van de studie:

- * histologisch of cytologisch bevestigd kleincellig longkanker
- * onbehandelde (met uitzondering van 1 cyclus chemotherapie toegediend voor opname in de studie), beperkt stadium tumor, stadium I-IIIB volgens de 7e TNM-classificatie (IASLC-

classificatie voorstel voor kleincellig longkanker). M0 bewezen door

a) een FDG-PET-CT-scan van het hele lichaam met inbegrip van een CT-scan met contrast van de borstkas en de bovenbuik (incl. lever, nieren, bijnieren);

OF een CT-scan met contrast van de borstkas en de bovenbuik (incl. lever, nieren, bijnieren) en een botscan;

EN

b) MRI van de hersenen (of een CT-scan van de hersenen met contrast)

* minder dan 28 dagen voor de start van de chemotherapie

* leeftijd $\geq$ 18 jaar

* ECOG prestatie status 0-1

* goede hematologische, nier-, lever- en longfunctie

* longfunctie FEV1 van 1.0 L of $\geq$ 40% van de voorspelde waarde en DLco $\geq$ 40% van de voorspelde waarde; Bij randomisatie:

* chemo-radiotherapie voltooid volgens het protocol: 4 cycli chemotherapie, 85% van het geplande doelvolumen bij radiotherapie op de borstkas en voltooide verplichte profylactische hersenbestraling

* geen ziekteprogressie na chemo-radiotherapie en profylactische hersenbestraling

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Bij de start van de studie:

* patiënt met gemengde histologische kenmerken van kleincellig en niet-kleincellig longkanker

* patiënt met een bewezen kwaadaardige pleura- of pericarduitstorting

* gedocumenteerde geschiedenis van ernstige auto-immuunziekte of immunologisch gemedieerde symptomatische aandoening waarvoor een langdurige (langer dan 2 maanden) systemische behandeling met immunosuppressiva (bijv. steroïden) vereist was, zoals colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, reumatoïde artritis, progressieve systemische sclerose (sclerodermie), systemische lupus erythematosus of auto-immune vasculitis (bijv. granulomatose van Wegener)

* patiënten met een auto-immuun paraneoplastisch syndroom die gelijktijdige behandeling met immunosuppressiva vereisen.

* interstitieel longlijden of longfibrose

* zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven

* patiënten die nog een andere systemische kankertherapie krijgen (met uitzondering van chemotherapie cyclus 1)

* infectie met HIV, hepatitis B-virus of hepatitis C-virus

* patiënten die de laatste 5 jaar nog een vorige of gelijktijdige kanker hebben gehad MET UITZONDERING van een goed behandeld baso- of spinocellulair carcinoom van de huid, carcinoma in situ van de baarmoederhals of de blaas, ductaal carcinoom in situ van de borst (die geen behandeling met radiotherapie vereiste)

* vroegere radiotherapie op de borstkas (voor inclusie), inclusief radiotherapie voor borstkanker

* geplande gemiddelde longdosis $\geq$ 20 Gy of V20 $\geq$ 35 %

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-11-2015
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Yervoy
Generieke naam:	Ipilimumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-07-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	20-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2013-002609-78-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02046733
CCMO	NL51751.029.15