

# Een open-label, fase-2b-onderzoek waarin selinexor (KPT-330) wordt vergeleken bij patiënten met gerecidiveerd/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL)

Gepubliceerd: 02-02-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire doelstelling: Het evalueren van de werkzaamheid van selinexor 60 mg in vergelijking met een minimaal werkzaam lager drempelniveau van ORR van 15% bij patiënten met R/R DLBCL  
Secundaire doelstellingen: \* Het bepalen van DOR\* Het bepalen van het...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Lymfomen NEG          |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON46935

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

SADAL: Selinexor tegen diffuus agressief lymfoom

### Aandoening

- Lymfomen NEG

### Synoniemen aandoening

gerecidiveerd/refractair diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL), lymfoom

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Karyopharm Therapeutics, Inc.

**Overige ondersteuning:** industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** diffuus agressief lymfoom, DLBCL, Gerecidiveerd/refractair DLBCL, Selinexor (KPT-330)

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

Objectieve beoordeling van ziekterespons zal worden uitgevoerd conform de herziene criteria voor responsbeoordeling van lymfoom (Cheson, 2014<sup>07</sup>). De gegevens die zijn gebruikt voor de primaire statistische analyse zullen worden gegeven door het centrale beeldvormingslaboratorium.

Het primaire eindpunt van ORR zal worden beoordeeld als de ORR van selinexor 60 mg in vergelijking met een minimaal werkzaam lager drempelniveau van ORR van 15%.

\* De ORR zal worden gedefinieerd als de proportie van patiënten die CR of PR bereiken.

\* Progressie wordt gedefinieerd als het eerste optreden van PD volgens de herziene responscriteria. Klinische ziekteprogressie bij het ontbreken van officiële criteria voor PD dient waar mogelijk radiografisch te worden bevestigd en moet uitgebreid door de behandelende worden gedocumenteerd. Patiënten die klinische ziekteprogressie hebben bij het ontbreken van formele criteria voor PD of radiografische bevestiging zullen gecensureerd worden ten tijde van de laatste niet-PD adequate responsbeoordeling.

- \* DOR wordt gedefinieerd als de tijdsduur vanaf het eerste optreden van CR of PR tot de eerste datum dat ziekteprogressie objectief wordt gedocumenteerd
- \* DCR wordt gedefinieerd als het aantal patiënten die CR, PR of SD bereiken gedurende minimaal 4 weken na randomisatie/aanwerving (d.w.z., ORR + SD)
- \* DOR wordt gedefinieerd als de tijdsduur vanaf randomisatie/aanwerving tot progressie of overlijden door ongeacht welke oorzaak. Er zal ook een gevoeligheidsanalyse worden uitgevoerd voor PFS waarbij overlijden zal worden opgenomen als het redelijkerwijs kan worden toegeschreven aan het onderliggende DLBCL van de patiënt.
- \*OS wordt gedefinieerd als de tijdsduur vanaf randomisatie/aanwerving tot overlijden als gevolg van ongeacht welke oorzaak. Er zal ook een gevoeligheidsanalyse worden uitgevoerd voor OS waarbij overlijden zal worden opgenomen wanneer het redelijkerwijs kan worden toegeschreven aan het onderliggende DLBCL van de patiënten.
- \* TTP op selinexor van elke patiënt in vergelijking met de TTP van zijn/haar meest recente eerdere therapie. TTP wordt gedefinieerd als de tijdsduur vanaf de datum van randomisatie/aanwerving tot de datum van progressie.

#### Veiligheid:

De veiligheid en verdraagbaarheid van selinexor zullen worden geëvalueerd door middel van rapporten met betrekking tot bijwerkingen (AE\*s), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus, lichamelijke onderzoeken, elektrocardiogrammen (ECG's), oogonderzoeken, gelijktijdige geneesmiddelen, vitale lichaamsfuncties en laboratoriumveiligheidsevaluaties.

PK- en PDn-beoordelingen:

PK en PDn zullen op verschillende tijdstippen na toediening van selinexor worden bepaald.

Te evalueren PK-eindpunten zullen maximale plasmaconcentratie (C<sub>max</sub>) en tijd-tot-piekplasmaconcentratie omvatten.

De PDn-eindpunten zullen bestaan uit:

- \* Het moleculaire subtype van DLBCL van elke patiënt, (GCB of niet-GCB), met behulp van gen-expressie- en/of eiwitprofilering, DNA-sequentiëring en FISH
- \* Veranderingen in transcripten of spiegels of activering van relevante oncogene, fenotype-gerelateerde eiwitten en XPO1-targets

### **Secundaire uitkomstmaten**

Zie hierboven

## **Toelichting onderzoek**

### **Achtergrond van het onderzoek**

DLBCL is een agressieve vorm van kanker die zonder behandeling een mediane overleving heeft van minder dan 6 maanden. Met de huidige immunochemotherapie, is 60 tot 65% van de patiënten na 2 jaar progressievrij en is ~30% van de patiënten met DLBCL na 10 jaar na de eerste diagnose vrij van de ziekte. De resterende patiënten hebben een slechte prognose met ziekte die resistent is tegen beschikbare middelen, inclusief chemotherapie in hoge doses met stamceltransplantatie. Er blijft een zeer duidelijke onbeantwoorde nood bestaan voor patiënten met R/R DLBCL.

Selinexor is een oraal biologisch beschikbare SINE-verbinding die specifiek exportine 1 (XPO1) blokkeert. In Fase 1 onderzoeken die patiënten met zwaar voorbehandelde DLBCL omvatten, vertoonde het enkelvoudige middel oraal selinexor een totaal responspercentage (ORR) van 32% (41 evalueerbare patiënten). Werking werd bij zowel de GCB- als niet-GCB-subtypes van DLBCL waargenomen. Patiënten met respons hadden een verbeterde totale overleving (OS) versus de patiënten die een stabiele ziekte (SD) of PD hadden (Karyopharm Oral Lymphoma Presentation, 2015 International Conference on Malignant Lymphoma).

Het huidige onderzoek is opgezet om de werking van selinexor met R/R DLBCL te bevestigen bij patiënten die ten minste 2 maar maximaal 5 eerdere systemische regimes hebben gehad en komen niet in aanmerking komen voor chemotherapie in hoge doses met stamcelredding ten tijde van aanvang van het onderzoek. Een vooraf geplande tussentijdse futiliteitsanalyse (die in totaal 63 patiënten omvatte die vóór 01 november 2016 werden opgenomen op protocol Versie 6.0 die geschikt waren voor responseevaluatie) toonde aan dat de 60 mg dosis een significant lagere bijwerkingenbelasting had met minder terugtrekkingen als gevolg van toxiciteiten, terwijl door middel van een centrale beoordeling beoordeelde ORR (~28%) equivalent aan de hogere dosis, maar met een langere responsduur (DOR) en langere OS werd geboden. Op basis van deze resultaten zal vanaf protocol Versie 7.0 worden gestopt met de 100 mg arm en zal het onderzoek worden voltooid met alleen een 60 mg arm op basis van in maart 2017 verstrekte feedback van de Food and Drug Administration

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doelstelling:

Het evalueren van de werkzaamheid van selinexor 60 mg in vergelijking met een minimaal werkzaam lager drempelniveau van ORR van 15% bij patiënten met R/R DLBCL

Secundaire doelstellingen:

- \* Het bepalen van DOR
- \* Het bepalen van het ziektecontrolepercentage (DCR)
- \* Het bepalen van het veiligheidsprofiel van selinexor

Onderzoekende werkzaamheidsdoelstellingen:

- \* Het bepalen van de mediane progressievrije overleving (PFS) en mediane OS
- \* Het maken van een voorlopige vergelijking van PFS, ORR, DOR, DCR, kwaliteit van leven (QoL) en OS bij patiënten met GCB en niet-GCB DLBCL
- \* Het bepalen van QoL met 1) de Functional Assessment of Cancer Therapy \* Lymphoma (Functionele beoordeling van kankertherapie \* lymfoom) (FACT-Lym) vragenlijst en 2) de EuroQoL 5 dimensies op 5 niveaus (EQ-5D-5L) vragenlijst met betrekking tot de gezondheid.
- \* Het maken van een voorlopige vergelijking van PFS, ORR, DOR, DCR, QoL en OS bij patiënten met DH-DLBCL, inclusief translocaties die worden geïdentificeerd door middel van cytogenetische analyse tijdens onderzoeksscreening of overexpressie van zowel MYC als BCL2 of BCL6 en bij niet-DH-DLBCL
- \* Het maken van een voorlopige vergelijking van PFS, ORR, DOR, DCR, QoL en OS bij patiënten met \*zeer goed\*, \*goed\* en \*slecht\* Revised International Prognostic Index (R-IPI) (Herziene internationale prognostische index)
- \* Het maken van een voorlopige vergelijking van PFS, ORR, DOR, DCR, QoL en OS op basis van de respons op de laatste eerdere DLBCL therapie (volledige respons [CR] of partiële respons [PR] versus alle andere).
- \* Het vergelijken van de tijd tot progressie (TTP) van elke patiënt op selinexor met de TTP van de meest recente eerdere behandeling van de patiënt

Onderzoekende farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PDn) doelstellingen:

PK-onderzoeken:

- \* Voor het verder beschrijven van PK-eigenschappen van selinexor bij patiënten met R/R DLBCL

PDn-onderzoeken in perifeer bloed en/of tumorbipten:

- \* Voor het definiëren van het DLBCL moleculaire subtype van elke patiënt, inclusief GCB of niet-GCB, met behulp van gen-expressieprofilering, immunofenotypering, desoxyribonucleïnezuur (DNA)-sequentiëring en fluorescentie in situ hybridisatie (FISH) analyse

- \* Het evalueren van messenger ribonucleïnezuur (mRNA), eiwitspiegels en cellulaire lokalisatie van tumorsuppressor en oncogene eiwitten evenals microribonucleïnezuur (miRNA) na behandeling met selinexor, over het algemeen, en als gerelateerd aan respons

## Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, open-label Fase 2b onderzoek naar de selectieve remmer van nucleaire export (SINE) selinexor (60 mg) oraal gegeven aan patiënten met gerecidiveerd en/of refractair (R/R) diffuus grootcellig B-cellymfoom (DLBCL) die geen therapeutische opties van aangetoond klinisch voordeel hebben.

De primaire analysepopulatie zal alle patiënten omvatten die voldoen aan geschiktheidscriteria en die zijn ingedeeld bij de 60 mg Arm onder protocol Versie\* 6.0 (voor diegenen die zijn opgenomen onder protocol Versie 7.0. of hoger, moeten patiënten ook tenminste 1 dosis selinexor krijgen). Deze populatie bestaat uit ~130 patiënten met R/R DLBCL.

DLBCL-histologie, DLBCL-subtype (kiemcentrum B-cel [GCB] of niet-GCB) en "double hit" DLBCL (DH-DLBCL)-status zullen bij alle patiënten bevestigd/bepaald worden.

De planning is dat ten minste 50% van de ~130 patiënten het GCB-subtype of DLBCL zullen hebben. De resterende patiënten kunnen DLBCL of hetzij het GCB- of het niet-GCB-subtype hebben.

Patiënten zullen twee keer per week (BIW) oraal worden behandeld met een vaste milligramdosis van 60 mg selinexor.

Personeel in het onderzoekscentrum zal alle scans die voor beoordeling van de ziekte tijdens het onderzoek worden uitgevoerd aan het centrale beeldvormingslaboratorium en alle radiologierapporten aan Karyopharm Therapeutics Inc. (Karyopharm) leveren.

Het centrale beeldvormingslaboratorium zal alle scans beoordelen die tijdens het onderzoek zijn uitgevoerd voor ziektebeoordeling, om de ziekterespons en tijd van progressieve ziekte (PD) te beoordelen.

Patiënten dienen door te gaan met de onderzoeksbehandeling tot de beoordeling van PD door het centrale beeldvormingslaboratorium is verkregen (tenzij medisch gecontra-indiceerd).

- \* Patiënten bij wie PD door het centrale beeldvormingslaboratorium is bevestigd

zullen stoppen met de onderzoeksbehandeling en worden gevolgd voor overleving.

\* Voor patiënten met ziekteprogressie op beeldbeoordeling, als ziekteprogressie niet duidelijk ondubbelzinnig is en/of de patiënt duidelijk klinisch voordeel ondervindt, na bespreking met de Karyopharm Medical Monitor, kan de onderzoeker ervoor kiezen de patiënt in het onderzoek te houden en de beeldvorming binnen 4 tot 8 weken te herhalen voor bevestiging of negatie van PD.

\* Bij patiënten bij wie PD is beoordeeld door de behandelende arts die niet wordt bevestigd door het centrale beeldvormingslaboratorium dient de onderzoeksbehandeling te worden voortgezet (tenzij medisch gecontra-indiceerd). Wanneer de behandelende arts besluit te stoppen met de onderzoeksbehandeling bij deze patiënten, zullen zij stoppen met de onderzoeksbehandeling en worden gevolgd voor overleving.

Eerdere protocolversies:

Voor protocolversies \*3.0 was toediening van selinexor samen met lage dosis dexamethason (12 mg met elke dosis selinexor) nodig. Vanaf Versie 4.0 hoeft dexamethason niet langer samen met selinexor te worden gegeven. Bovendien werden de inclusiecriteria in protocol Versie 6.0 geüpdatet. In protocol Versie 7.0 en hoger werden de inclusiecriteria verder geüpdatet en werd de hoge (100 mg) dosisarm verwijderd. Bijzonderheden voor de statistische analyse van de verschillende protocolpopulaties worden gegeven in de subparagraaf Statistische Methoden.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Selinexor zal in een orale dosis met vast aantal milligrammen (mg) van 60 mg op Dag 1 en 3 (bijv. maandag en woensdag of dinsdag en donderdag enz.) van Week 1 tot 4 van elke cyclus van 4 weken (in totaal 8 doses per cyclus) worden gegeven. Patiënten die een partiële remissie of beter bereiken zullen overstappen op onderhoudsdosering. De onderhoudsdosis van selinexor zal 60 mg oraal QW (eens per week) zijn. Patiënten van wie de dosis zodanig is verlaagd dat de totale wekelijkse dosis <60 mg is zal doorgaan op die getolereerde dosis. Als een patiënt een daarop volgende verhoging in ziektelast ondervindt, of naar inzicht van de HO, kan de dosis selinexor worden verhoogd tot 60 mg oraal BIW, na discussie met de Medische Monitor. Patiënten die werden behandeld onder de Versies 2.0 tot 6.0 van het protocol kunnen gerandomiseerd zijn naar de 100 mg arm waarin selinexor gegeven kan zijn in een vaste orale milligram (mg) dosis van 100 mg op Dag 1 en 3 (bijv. maandag en woensdag of dinsdag en donderdag, enz.) van Week 1 tot 3 (Versies 2.0 tot 4.0) of Week 1 tot 4 (Versies 5.0 en 6.0) van elke cyclus van 4 weken (totaal van 8 doses per cyclus). De 100 mg arm is verwijderd in Versie 7.0. Bij patiënten die in eerdere versies van het protocol in de 100 mg arm zijn gerandomiseerd en nog in behandeling zijn op doses >60 mg BIW (d.w.z. 120 mg selinexor per week) zal hun dosisregime onmiddellijk worden verlaagd tot een maximale dosis van 120 mg per week. Indien, naar de mening van de onderzoeker, de dosis van de patiënt niet onmiddellijk dient te worden verlaagd, zal voortzetting van een dosis > 60 mg BIW (> 120 mg per week) alleen worden toegestaan na goedkeuring van de Karyopharm Medical Monitor.

## **Inschatting van belasting en risico**

In andere klinische onderzoeken met KPT-330 zijn de volgende bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel gemeld:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (op 100 mensen die selinexor kregen, hadden meer dan 10 mensen):

- \* Misselijkheid
- \* Braken
- \* Diarree
- \* Verminderde eetlust
- \* Hyponatremie of laag natrium
- \* Dehydratie
- \* Wazig zien
- \* Trombocytopenie \* daling in aantal bloedplaatjes die helpen het bloed te stollen
- \* Anemie \* daling in rode bloedcellen
- \* Neutropenie - Vermindering in neutrofielen - een type witte bloedcel dat helpt bij het bestrijden van infectie
- \* Leukopenie - Vermindering in witte bloedcellen
- \* Vermoeidheid
- \* Gewichtsafname
- \* Dysgeusie \* verandering van smaak
- \* Duizeligheid
- \* Constipatie
- \* Dyspnoe \* kortademigheid
- \* Asthenie \* verlies van energie; zwakte

Vaak voorkomende bijwerkingen (op 100 mensen die selinexor kregen, hadden ongeveer 1 tot 10 mensen):

- \* Droge mond
- \* Toegenomen creatinine in het bloed \* toename van creatinine in het bloed door een vermindering van de nierfunctie , vaak gerelateerd met dehydratie
- \* Verergering van reeds bestaande staar
- \* Febriele neutropenie \* koorts door onvoldoende reactie van witte bloedcellen wat kan betekenen dat u een infectie heeft
- \* Syncope - flauwvallen
- \* Verward zijn
- \* Longontsteking
- \* Sepsis- potentieel levensbedreigende complicatie van een infectie
- \* Cognitieve stoornis

Weinig voorkomende bijwerkingen (op 1000 mensen die selinexor kregen, hadden ongeveer 1 tot 10 mensen):

- \* Gewijzigd gedrag

\* Tumor lysis syndroom \* potentieel levensbedreigende bijwerking die veroorzaakt wordt door een snelle afbraak van de kankercellen. Dit syndroom kan leiden tot een onregelmatige hartslag, nierfalen of afwijkingen in het bloed zoals een verhoogd urinezuur, verhoogd kalium en fosfor en een verlaagd calcium

Zeer weinig voorkomende bijwerkingen (op 10.000 mensen die selinexor kregen, hadden ongeveer 1 tot 10 mensen):

\* Acuut cerebellair syndroom \* symptomen kunnen een plotseling verlies van coördinatie, evenwicht of onduidelijk spreken omvatten

Ernstige bijwerkingen (3 of meer gevallen gerapporteerd als gerelateerd door de hoofdonderzoeker):

\* Acute nierschade

\* Verhoogd Aspartaat-aminotransferase - verhoogd leverenzymniveau

\* Bacteriëmie - bacteriële infectie in het bloed

\* Delirium - toestand van acute verwarring

\* Encefalopathie \* hersenziekte, -schade of -storing, die verschillende symptomen kan vertonen die variëren van mild, zoals geheugenverlies of subtiele persoonlijkheidsveranderingen, tot ernstig, zoals dementie, toevallen of coma.

\* Algemene achteruitgang van de lichamelijke gezondheid

\* Hyperglycemie - verhoogde bloedsuikerspiegel

\* Hypotensie - lage bloeddruk

\* Longembolie - longembolie treedt op wanneer een klomp materiaal, meestal een bloedstolsel, vast komt te zitten in een slagader in uw longen.

\* Pyrexia - koorts

\* Septische shock

\* Bovenste luchtweginfectie

## Contactpersonen

### Publiek

Karyopharm Therapeutics, Inc.

Wells Avenue 85  
Newton MA 02459  
US

### Wetenschappelijk

Karyopharm Therapeutics, Inc.

Wells Avenue 85  
Newton MA 02459  
US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten, leeftijd  $\geq 18$  jaar oud, met pathologisch bevestigde of getransformeerde DLBCL bij wie de ziekte R/R is, met gedocumenteerd bewijs van ziekteprogressie (volgens de herziene criteria voor responsebeoordeling van lymfoom (Cheson, 2014)<sup>1</sup> en die naar de mening van de onderzoeker geen kandidaat zijn voor chemotherapie in hoge doses met autologe stamcelredding, kunnen in overweging worden genomen voor opname. Er moeten minimaal 14 weken zijn verstreken sinds Als de meest recente systemische anti-DLBCL behandeling een PR of CR induceerde bij de patiënt, moeten er ten minste 60 dagen sinds het einde van die behandeling verstreken zijn; anders moeten er ten minste 14 weken (98 dagen) verstreken zijn sinds het einde van hun meest recente systemische anti-DLBCL behandeling. Patiënten moeten ten minste 2 maar maximaal 5 eerdere systemische regimes hebben gehad voor de behandeling van hun DLBCL inclusief ten minste 1 chemokuur op anthracyclinebasis hebben ontvangen (tenzij absoluut gecontra-indiceerd als gevolg van hartfunctiestoornissen, in welk geval andere werkzame middelen zoals etoposide, bendamustine of gemcitabine gegeven moeten zijn) en ten minste 1 kuur met anti-CD20 immunotherapie (bijv., rituximab), tenzij gecontra-indiceerd als gevolg van ernstige toxiciteit. Patiënten die ongeschikt werden geacht voor standaard immunochemotherapie met meerdere middelen moeten ten minste 2 (maar maximaal 5) eerdere systemische regimes hebben ontvangen inclusief ten minste 1 kuur met anti-CD20 antilichamen en moeten worden goedgekeurd door de medische monitor. Eerdere stamceltransplantatie is toegestaan; inductie, consolidatie, stamcelafname, voorbereidend regime en transplantatie  $\pm$  onderhoud worden gezien als een enkele behandelingslijn. Patiënten dienen bij aanvang van het onderzoek een geraamde levensverwachting te hebben van meer dan 3 maanden.

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

Patiënten met mucosa-associated lymphoid tissue [MALT] (lymfoïde weefsel in verband met slijmvliezen) lymfoom, composiet lymfoom (hodgkinlymfoom [HL] + non-hodgkinlymfoom [NHL]), of DLBCL getransformeerd uit andere ziekten dan indolente NHL worden van dit onderzoek uitgesloten. Primair mediastinaal thymisch) grootcellig B-cellymfoom (PMBL) en centraal zenuwstelsel lymfoom, worden ook uitgesloten. Patiënten mogen niet geschikt zijn voor chemotherapie in hoge doses met autologe stamceltransplantatie en men dient documentatie voor ongeschiktheid te verstrekken. Patiënten met hemoglobine <10,0 g/dl , circulerende lymfocyten telling >50,000/\*L of die binnen 14 dagen vóór en inclusief Cyclus 1 Dag 1 een rode-bloedceltransfusie hebben gehad worden uitgesloten

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 20-07-2016            |
| Aantal proefpersonen:   | 10                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                                                                   |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                                                                      |
| Merknaam:       | Selinexor                                                                                         |
| Generieke naam: | (Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-N'-(pyrazin-2-yl)acrylohydrazide |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 02-02-2016         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 01-07-2016         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 09-02-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 11-04-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 12-04-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 21-06-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 23-06-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 23-10-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-02-2018         |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 26-02-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-03-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 27-03-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 03-08-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 09-10-2018         |
| 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

EudraCT  
ClinicalTrials.gov  
CCMO

### ID

EUCTR2014-001977-15-NL  
NCT02227251  
NL56132.029.16