

EEN OPEN-LABEL, MULTICENTRISCH FASE IA/IB-ONDERZOEK MET DOSISESCALATIE VOOR HET EVALUEREN VAN DE VEILIGHEID, FARMACOKINETIEK EN THERAPEUTISCHE ACTIVITEIT VAN RO6874281, EEN IMMUNOCYTOKINE DAT BESTAAT UIT INTERLEUKINE 2 VARIANT (IL-2v) DAT ZICH RICHT OP FIBROBLASTACTIVATIE-EIWIT-* (FAP) BIJ GEBRUIK ALS MONO THERAPIE (DEEL A) OF IN COMBINATIE MET TRASTUZUMAB OF CETUXIMAB (DEEL B OF C)

Gepubliceerd: 30-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstellingenDe primaire doelstelling van dit onderzoek zijn:Deel A: RO6874281 dosis escalatie als monotherapie * De veiligheid en verdraagzaamheid van RO6874281 te bepalen* De maximaal getolereerde dosis (MTD), de optimale biologische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46970

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

1 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTRISCH FASE IA/IB-ONDERZOEK MET DOSISESCALATIE VOOR HET ...
5-05-2025

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Kanker, solide tumoren

Aandoening

solide tumoren (part A), Borstkanker (part B), (plaveiselcarcinoom hoofd/hals (partC)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F. Hoffmann La Roche Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: FIBROBLASTACTIVATIE-EIWIT, INTERLEUKINE 2, SOLIDE TUMOREN

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

VEILIGHEID UITKOMSTMATEN

De veiligheid uitkomstmaten voor dit onderzoek zijn:

- * Incidentie van DLTs
- * De incidentie en de ernst van de bijwerkingen en IRR
- * Incidentie van laboratoriumafwijkingen (hematologie testen, coagulatie, serum chemie, urineonderzoek)
- * Incidentie van anti-antilichamen (ADAs)
- * Lichamelijk onderzoek bevindingen, met name het lichaamsgewicht

- * Triplicate 12-lead ECG
- * X-thorax (of van computertomografie [CT] te scannen
- *GOLD level classificatie: geforceerde expiratoire volume en geforceerde vitale capaciteit voor patiënten met pleura effusie tijdens de baseline (Röntgen) die voldoen aan de toelatingscriteria
- * Vitale functies
- * TTE of MUGA scan

EFFECTIVITEIT UITKOMSTMATEN

De effectiviteit / activiteit meetinstrumenten voor deze studie zijn als volgt:

- * ORR
- * SD
- * DCR, gedefinieerd als RR + SD
- * PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak

Secundaire uitkomstmaten

Voor de farmacokinetische en farmacodynamische uitkomstmaten, zie pagina 16 en 17 in het studieprotocol

VERKENNENDE UITKOMSTMATEN

De experimentele resultaten van dit onderzoek maatregelen omvatten, maar zijn niet beperkt tot:

- * De dichtheid en lokalisatie van immuuncellen wordt vastgesteld aan de hand
- 3 - EEN OPEN-LABEL, MULTICENTRISCH FASE I/II-B-ONDERZOEK MET DOSISESCALATIE VOOR HET ...
- 5-05-2025

van een vers biopt om het immuunsysteem infiltratie te bekijken voorafgaand aan de beschreven behandeling. Indien mogelijk worden vergelijkingen gemaakt tussen de primaire tumor en de metastase

* De dichtheid en activering van immuuncelsubklassen in de tumor zal worden beoordeeld in

biopten die worden genomen vóór en tijdens de behandeling.

* Mogelijke associatie van genetische determinanten van auto-immuniteit (bv KIR-HLA mismatch)

met PD respons en de klinische respons wordt onderzocht.

* De uitgangswaarden en kinetiek van oplosbare markers van immuuncelactivatie (zoals

sCD25) en tumormarkers (zoals oplosbare FAP [sFAP]) zal worden onderzocht. Extra markers kunnen worden gemeten bij een sterke wetenschappelijke reden voor deze analyses

* Assessment van de TGK (tumor growth kinetics) mogen worden nagegaan door het vergelijken van de on-treatment en post-treatment scans met tenminste twee pretreatment scans van niet ouder dan 12 weken voor cyclus1 dag1 wanneer beschikbaar. De twee pretreatment scans bevatten een pre-studie scan en de studie baseline scan.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Naast andere redenen, ontwikkelt kanker zich omdat het immuunsysteem de kwaadaardige cellen niet ziet en niet uitroeit. Immunotherapie van kanker

verschilt van de traditionele chemotherapie, die zich voornamelijk richt op snel delende cellen, en van gerichte therapieën, die interfereren met belangrijke moleculaire gebeurtenissen in tumorcellen die tumorgroei en invasie drijven. Kanker immunotherapie is bedoeld om te helpen bij de herkenning van kankercellen als vreemd door het immuunsysteem, verminderen van de remming van het immuunsysteem die de tolerantie van de tumor groei of de immuunrespons kan stimuleren en kan worden toegepast op een breed spectrum maligniteiten. Fibroblast activation protein- α -gerichte interleukine 2 variant immunocytokine (FAP-IL2v), ook wel aangeduid als RO6874281 in dit protocol, is ontworpen om immuunreacties bij een tumor vergroten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

De primaire doelstelling van dit onderzoek zijn:

Deel A: RO6874281 dosis escalatie als monotherapie

- * De veiligheid en verdraagzaamheid van RO6874281 te bepalen
- * De maximaal getolereerde dosis (MTD), de optimale biologische dosis (OBD) en/of de aanbevolen dosis voor verdere ontwikkeling van RO6874281 te bepalen
- * Om de enkel- en meervoudige doses farmacokinetiek van RO6874281 te onderzoeken als monotherapie.

Deel B en C: RO6874281 Dosis Escalatie fase, in combinatie met Trastuzumab of Cetuximab.

- * Het bepalen van het veiligheids profiel, de MTD, de OBD en/of de aanbevolen dosis voor verdere ontwikkeling van RO6874281 in combinatie met trastuzumab (deel B) in patiënten met uitgezaaide HER2 positieve borst kanker die progressief zijn op tenminste 2 lijnen van HER2 gerichte antilichamen (de periode tussen de laatste toediening van het tegen HER2 gerichte antilichaam en de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling mag niet langer dan 6 weken zijn), en in combinatie met cetuximab (deel C) in patiënten met uitgezaaide, plaveiselcel carcinoom in het hoofd hals gebied die progressief zijn op een cetuximab onderhoudsbehandeling na een cetuximab bevattende chemotherapie (de periode tussen de laatste cetuximab onderhoudstherapie en de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling mag niet langer zijn dan 6 weken.
- * Het karakteriseren van de farmacokinetiek van RO6874281 en in combinatie met trastuzumab (part B) en in combinatie met cetuximab (part C)

Deel B en Deel C: Extensie fase

- * Het beschrijven van het veiligheid profiel, farmacokinetiek , en therapeutische activiteit van de geselecteerde dosis en regime van RO6874281 in combinatie met trastuzumab in patiënten met uitgezaaide HER2 positieve borst kanker die progressief zijn op tenminste 2 lijnen van HER2 gerichte antilichamen (de periode tussen de laatste toediening van het tegen HER2 gerichte antilichaam en de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling mag niet langer dan 6 weken zijn) (deel B), en in combinatie met cetuximab in patiënten met uitgezaaide, plaveiselcel carcinoom in het hoofd hals gebied die

progressief zijn op een cetuximab onderhoudsbehandeling na een cetuximab bevattende chemotherapie (de periode tussen de laatste cetuximab onderhoudstherapie en de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling mag niet langer zijn dan 6 weken (deel C). Therapeutisch effect word gedefinieerd als het bereiken van controle voer de ziekte.

Secundaire Doelstellingen

Deel A: RO6874281 dosis escalatie als monotherapie

- * Voor de behandeling geïnduceerde farmacodynamische (PD) effecten (proliferatie, activering te onderzoeken, en infiltratie van immuuncellen) van RO6874281 als mono therapie op perifere bloedcellen en in tumor samples. Dit is inclusief het aantal T en NK cellen in het perifere bloed en de dichtheid (cell/mm²) van CD8+ en CD3-/perforin+ cellen in het tumor monster.

- * Om voorlopige anti-tumor activiteit informatie van objectieve algemene responspercentage te verkrijgen (ORR), disease control rate (DCR; gedefinieerd als respons [RR] + stabiele ziekte [SD]), en progressievrije overleving (PFS) volgens Response Beoordelingscriteria in solide tumoren (RECIST) Versie 1.1 criteria en immuun-gerelateerde respons criteria (IRRC) en gemodificeerde RECIST

Deel B en C: RO6874281 Dosis Escalatie fase in combinatie met Trastuzumab of Cetuximab.

- * Het onderzoeken van door behandeling geïnduceerde PD effecten (proliferatie en infiltratie van immuun cellen) op perifere bloed cellen en in tumor monsters wanneer RO6874281 wordt gegeven in combinatie met trastuzumab (deel B) of in combinatie met cetuximab (deel C). Dit is inclusief het aantal T, B en NK cellen in het perifere bloed en de dichtheid (cell/mm²) van CD8+ en CD3-/perforin+ cellen in het tumor monster.

- * Het verkrijgen van voorlopige anti tumoractiviteit gegevens van RO6874281 in combinatie met trastuzumab (deel B) en in combinatie met cetuximab (deel C). Deze anti tumoractiviteit wordt gemeten met ORR, DCR (defined as RR+ SD), en PFS volgens RECIST v1.1 criteria en gemodificeerde RECIST bepaald door de onderzoeker voor de gehele studie. Wanneer therapeutische activiteit wordt gezien, mogen RECIST v1.1 en gemodificeerde RECIST ook centraal bepaald worden.

Verkennde Doelstellingen

De experimentele doelen van deze studie zijn als volgt:

- * Om verdere PD duur en de effecten , inclusief ADCC, te verkennen gebaseerd op veranderingen van het immuunsysteem, cel aantallen en gebaseerd op functionele testen waarbij gebruik gemaakt van perifere bloedcellen en tumormonsters

- * Om de relatie tussen blootstelling en biomarker parameters en de klinische onderzoeken

effecten van RO6874281 te onderzoeken

- * Om mogelijke voorspelling van de reactie van markers van bloed en tumor monsters te onderzoeken

- * Om de correlatie tussen genotypen in killer-cell immunoglobuline-like receptor te onderzoeken

(KIR), humaan leukocyten antigeen (HLA), en mogelijk andere immuun factoren en klinische

Reacties

* Het onderzoeken van tumor groei kinetiek (TGK) wanneer de gegevens beschikbaar zijn en de gegevens gebruikt kunnen worden voor analyse.

Onderzoeksopzet

Dit is een first in human, open-label, multicenter, fase 1a/1b adaptieve meervoudige oplopende doses studie. De huidige studie bestaat uit 3 delen als volgt:

Deel A. welke de veiligheid, verdraagzaamheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en voorlopige antitumoractiviteit van RO6874281 als monotherapy beoordeelt in volwassen patiënten met gevorderde en/of uitgezaaide solide tumoren. In dit deel worden de MTD en/of OBD en/of de aanbevolen dosis voor verder ontwikkeling van RO6874281 als monotherapie bepaald.

Deel B welke de veiligheid, verdraagzaamheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en voorlopige antitumoractiviteit van RO6874281 in combinatie met trastuzumab in patiënten met uitgezaaide of terugkerende of lokaal gevorderde HER2 positieve borstkanker die progressief zijn op tenminste 2 lijnen van HER2-gerichte therapieën en de laatste therapie voor de start van de studie moet een HER2 gericht antilichaam bevatten. Verder mag de periode tussen de laatste administratie van het Her2 gerichte antilichaam en de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling niet langer zijn dan 6 weken. Deel B wordt gevolgd door een extensie cohort. In dit deel wordt de MTD en/of OBD en/of de aanbevolen dosis voor verdere ontwikkeling van RO6874281 in combinatie met trastuzumab bepaald

Deel C welke de veiligheid, verdraagzaamheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en voorlopige antitumoractiviteit van RO6874281 in combinatie met cetuximab in patiënten met uitgezaaide of terugkerende of niet opereerbare plaveiselcel carcinomen van het hoofd en hals gebied die progressief zijn op cetuximab onderhoudstherapie na een cetuximab bevattende chemotherapie. Verder mag de periode tussen de laatste administratie van de cetuximab onderhoudstherapie en de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling niet langer zijn dan 6 weken. Deel C wordt gevolgd door een extensie cohort. In dit deel wordt de MTD en/of OBD en/of de aanbevolen dosis voor verdere ontwikkeling van RO6874281 in combinatie met cetuximab bepaald

Onderzoeksproduct en/of interventie

RO6874281 wordt beschouwd als een onderzoeksgeneesmiddel en zal worden toegediend als een IV infusie. In Deel A zal RO6874281 gegeven worden als monotherapy. Het uitgangspunt van het doseringsschema van RO6874281 zal 5 mg zijn, toegediend QW. Verschillende doseringsregimes (bijvoorbeeld Q2W) kunnen worden onderzocht in parallel, indien dat gerechtvaardigd is, op basis van de veiligheid en PK profielen van RO6874281. In Deel B

krijgt de patient trastuzumab en RO6874281 (eerste 4 weken wekelijks) via IV volgens een Q2W schema. Bij het eerste infuus trastuzumab krijgt de patient een loading dose van 6mg/kg. De daaropvolgende doseringen zullen 4mg/kg zijn. De start dosering van RO6874281 zal 10 mg zijn. Verschillende doseringsregimes (bijvoorbeeld Q3W) kunnen worden onderzocht in parallel, indien dat gerechtvaardigd is, op basis van de veiligheid en PK profielen van RO6874281 in combinatie met trastuzumab in Deel C krijgt de patient cetuximab en RO6874281 (eerste 4 weken wekelijks) via IV volgens een Q2W schema. Bij het eerste infuus cetuximab krijgt de patient een loading dose van 400mg/m². De daaropvolgende doseringen zullen 250 mg/m² zijn. De start dosering van RO6874281 zal 10 mg zijn. Verschillende doseringsregimes (bijvoorbeeld Q3W) kunnen worden onderzocht in parallel, indien dat gerechtvaardigd is, op basis van de veiligheid en PK profielen van RO6874281 in combinatie met cetuximab

Inschatting van belasting en risico

Zie E9

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446GR
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)

- Leeftijd > 18 jaar
- Radiologisch meetbare en klinisch evalueerbare ziekte
- De levensverwachting van 12 weken
- Ten minste 1 tumor lesie welke geschikt is om veilig een biopt van af te nemen, en toestemming patient om bij aanvang en tijdens de studie een biopt af te nemen voor biomarker analyse.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-1
- Patiënten met unilaterale pleurale effusie (anders dan met de indicatie niet kleincellige longkanker) moeten voldoen aan de Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) classificatie level 0-1 en de New York Health Association (NYHA) classificatie 1 criteria voor long en hart functies.
- Voldoende cardiovasculaire, hematologische, lever- en nierfunctie
- Alle acute toxische effecten van voorafgaande radiotherapie, chemotherapie of chirurgische ingreep moeten zijn tot graad 1, met uitzondering van alopecia (elke graad) en Grade 2 perifere neuropathie
- Negatieve serum zwangerschapstest binnen 7 dagen voorafgaand aan de behandeling bij premenopauzale vrouwen en vrouwen na 12 maanden na de menopauze;
- Voor vrouwen die niet postmenopauzaal zijn en geen chirurgische sterilisatie hebben ondergaan: overeenkomst abtinent te blijven of gebruik te maken van twee adequate niet hormonale anticonceptiemiddelen, waaronder ten minste een methode met een fout percentage van 1% per jaar, tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel RO6874281 en voor tenminste 7 maanden na de laatste dosis trastuzumab. For cetuximab verwijzen wij u naar de plaatselijke voorschrijfinformatie voor cetuximab.
- Voor mannen: akkoord gaan met abtinent blijven of gebruik van contraceptieve maatregelen en af te zien van het doneren van sperma tijdens de behandeling en gedurende ten minste gedurende minstens 2 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of onderzoeksbehandeling;
- Patiënten met het syndroom van Gilbert's komen in aanmerking voor het onderzoek;
- Alleen voor deel A (RO6874281 monotherapie), Bevestigd gevorderde en / of metastatische solide tumor, met ten minste één tumorlaesie locatie toegankelijk biopsie per klinisch oordeel van de behandelend arts, en bevestigde progressie bij baseline; voor wie geen effectieve standaard therapie bestaat die klinisch voordeel oplevert voor de patient.
- Alleen voor deel B (RO6874281 in combinatie met trastuzumab), patiënten met gemetastaseerde of terugkerende of lokaal gevorderde HER2-positieve borst kanker, zoals

gedefinieerd door de College of American Pathologist HER2 testing guidelines, die op progressie hebben gehad op tenminste 2 lijnen van op HER2 gerichte therapieën in de gemetastaseerde setting en de laatste therapie voor start van de studie moet een op HER2 gerichte anilichaam bevatten.

- Baseline LVEF van $\geq 50\%$ (gemeten met een echocardiografie) voor de dosering op cyclus 1 dag 1.

- Alleen voor deel C (RO6874281 in combinatie met cetuximab), Patienten met terugkerende, inoperabele of gemetastaseerde plaveiselcel carcinoom van hoofd en hals. De patient mogen eerder behandeld zijn volgens met standaard of experimentele therapie, waaronder radiotherapie, chemotherapie, immunotherapie (behalve IL-2 stoffen).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Snel vorderende ziekte progressie, of bedreiging van vitale organen of kritische plekken (zoals ademhalings problemen door tumordruk, druk op ruggengraat) welke urgente alternatieve behandeling behoeven.

Symptomatische of onbehandelde CZS metastasen.

Geschiedenis van behandelde CZS metastase welke onder de volgende criteria vallen:

Metastasen in de hersenstam, middenbrein, pons, medulla, het cerebellum, of binnen 10 mm van oogzenuwen en optisch chiasma

Geschiedenis van

intracraniële bloeding of ruggemergbloeding

Gebrek aan radiografische aantoonbare verbetering na voltooiing van CZS-gerichte therapie en bewijs van tussentijdse progressie tussen de voltooiing van op het CZS gerichte therapie en de radiologische basislijnstudie

- o Aanhoudende nood voor dexamethason als therapie voor CZS-ziekte; anticonvulsiva met een stabiele dosering zijn toegestaan

- o Stereotactische straling of volledige hersenstraling binnen 28 dagen vóór de toediening van de behandelingsbehandeling

- o Laatste radiostudie van het CZS <4 weken sinds de voltooiing van de radiotherapie en <2 weken sinds het staken van de behandeling met corticosteroïden

- o CZS-metastasen behandeld door neurochirurgische resectie of hersenbiopsie uitgevoerd binnen 28 dagen vóór de toediening van de behandelingsbehandeling

- Patiënten met een actieve tweede maligniteit

- Bewijs van significante, ongecontroleerde bijkomende ziekten die van invloed kunnen zijn op de naleving van het protocol of de interpretatie van de resultaten, met inbegrip van diabetes mellitus, geschiedenis van relevante longaandoeningen, en de bekende auto-immuunziekten of andere ziekte met aanhoudende fibrose

- Patiënten (alle indicaties) met bevestigde bilaterale pleurale effusie en NSCL patiënten met een door Röntgen foto bevestigde uni- of bilaterale effusie zijn niet toegestaan

- Aanzienlijke cardiovasculaire / cerebrovasculaire vaatziekten binnen 6 maanden voorafgaand aan dag 1 van de studie geneesmiddeltoediening

- Actieve of ongecontroleerde infecties

- Bekende HIV, HBV of hepatitis C (HCV) virus infectie

- Positieve serologie voor hepatitis B (alleen voor deel B en C)
- Bekende actieve bacteriële, virale, schimmel, myco bacteriele, parasiet, of andere infecties of een ernstige episode van infecties die behandeling met een intraveneuze antibiotica of een ziekenhuis opname verijzen binnen 4 weken voor de start van het toedienen van de onderzoeksbehandeling.
- Geschiedenis van chronische leverziekte of het bewijs van levercirrose
- Eventuele andere ziekten, metabole stoornissen, lichamelijk onderzoek vinden, of klinisch laboratorium bevinding waarbij een redelijk vermoeden bestaat van een ziekte of aandoening die een contra indicatie zijn voor het gebruik van een geneesmiddel voor onderzoek
- Grote operatie of belangrijke traumatisch letsel 28 dagen voor de eerste RO6874281 infusie (exclusief biopsies) of wel de noodzaak van grote operatie tijdens onderzoeksbehandeling
- Dementie of veranderde mentale status die geïnformeerde toestemming zou verbieden
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- Bekende overgevoeligheid voor één van de componenten van RO6874281
- Gelijktijdige behandeling met een ander onderzoeksmiddel
- Immunomodulerende middelen
- Radiotherapie in de laatste 4 weken voor aanvang van de studie behandeling met geneesmiddelen, met uitzondering van het beperkte gebied palliatieve radiotherapie
- Geschiedenis van progressieve multifocale leuko-encefalopathie
- Ernstige dyspnoe tijdens rust veroorzaakt door complicaties van gevorderde maligniteit of het nodig hebben van een zuurstof therapie.
- Alleen voor deel B. Bekende over gevoeligheid voor één van de bestanddelen van trastuzumab
- Alleen voor deel C. Bekende over gevoeligheid voor één van de bestanddelen van cetuximab
- Voor deel A, B en C de geschiktheid van patiënten die een bloed transfusie nodig hebben voor en na de start van de onderzoeksbehandeling moeten worden besproken met de sponsor en onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-12-2015
Aantal proefpersonen: 20
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Herceptin
Generieke naam: Trastuzumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: NVT
Generieke naam: Cetuximab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-09-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 17-12-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 14-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 06-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 21-09-2016
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2015-002251-97-NL
CCMO	NL54808.031.15

Resultaten