

Adjuvant immunotherapie met anti-CTLA-4 monoclonaal antilichaam (ipilimumab) versus placebo na een complete resectie van een hoog-risico stadium III melanoom: een gerandomiseerde, dubbelblinde, fase 3-trial van de EORTC Melanomengroep

Gepubliceerd: 22-07-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Doel van dit onderzoek is het vaststellen van de veiligheid en effectiviteit te bepalen van een behandeling na de operatie met het monoklonaal antilichaam Ipilimumab, om na te gaan of de kans op overleving zonder terugkomend melanoom (recidief-vrije...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47131

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EORTC protocol 18071 (Adjuvant Melanoom studie)

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kanker, melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb

Overige ondersteuning: Bristol Myer Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adjuvant immunotherapie, anti-CTLA-4 monoclonaal antilichaam (ipilimumab), Placebo, stadium III melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het werkzaamheid waarvan Primair eindpunt is Overleving zonder recidief (RFS). De Primaire resultaatmaatregel van Overleving zonder recidief (RFS) zal worden bepaald gebaseerd op de datum van de terugkomen van de ziekte. Dit wordt verstrekt door het onafhankelijk review comité.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Totale overleving (OS)
- Overleving zonder metastasering op afstand (DMFS)
- Bijwerkingen
- Kwaliteit van leven
- Overleving gecorrigeerd voor levenskwaliteit

Het secundaire eindpunt van Overleving zonder metastasering op afstand (DMFS) zal worden bepaald op basis van de 1e dag van metastasering op afstand. Dit wordt verstrekt door de Independent Review Committee.

De secundaire resultatenmaatregel van Totale overleving (OS) wordt gedefinieerd als tijd van de datum van randomisation tot de datum van dood.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ipilimumab als toegevoegde behandeling in vergelijking met een placebo voor stadium III melanoom

Maligne melanoom is een huidkanker en is een agressieve ziekte met een overleving kans van 46% over 5 jaar. Wegens de beperkte effectiviteit (hoe goed de behandeling werkt) en de vaak voorkomende bijwerkingen van de bestaande behandeling (zoals interferon) is er behoefte aan nieuwe geneesmiddelen voor patiënten bij wie de melanoomcellen tijdens een operatie zijn verwijderd (chirurgisch verwijderd melanoom) maar het risico voor terugkeer van melanoom (recidief) hoog is. Immunotherapieën kunnen de overlevingskansen van deze patiënten verbeteren.

Het onderzoek wordt gefinancierd door Bristol-Myers Squibb en wordt uitgevoerd in Europa, de Verenigde Staten, Canada en Australië. De registratie van patiënten begint in de zomer van 2008 in de Verenigde Staten en duurt tot eind 2010

Doel van het onderzoek

Doel van dit onderzoek is het vaststellen van de veiligheid en effectiviteit te bepalen van een behandeling na de operatie met het monoklonaal antilichaam Ipilimumab, om na te gaan of de kans op overleving zonder terugkomend melanoom (recidief-vrije overleving RFS), de totale overleving en de overleving zonder metastasen op afstand (DMFS) in vergelijking met een (nepmiddel) placebo verbetert bij patiënten met een hoog risico met een complete resectie van een melanoom stadium IIIA (metastase van >1mm), IIIB en IIIC (zonder metastasen in-transit).

Dit wordt gedaan bij patiënten die momenteel ziektevrij zijn maar een hoog risico blijven lopen van de terugkeer van melanoom

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblinde, fase III-studie.

Het onderzoek zullen 950 patiënten met stadium III melanoom worden geregistreerd, die van een verhouding van 1:1 worden toegewezen aan ofwel een

behandeling van Ipilimumab of Placebo (nepmiddel).

Na ondertekening van het Patiënt Toestemming formulier komen de patiënten binnen een periode van 4 weken en binnen maximaal 6 weken na de resectie van een melanoom stadium III (AJCC 2002) in de screeningsfase, om te beoordelen of ze geschikt zijn voor deelname. Patiënten worden gerandomiseerd binnen een periode van 6 weken en binnen maximaal 12 weken na een complete lymfklierdissectie. De behandeling begint na de operatieve verwijdering van het primaire melanoom en de overige manifestaties van de ziekte (klieren). Ipilimumab wordt toegediend elke 3 weken via een infusie van 90 minuten die in totaal 4 infusies worden gegeven en daarna en daarna elke 12 weken gedurende ten hoogste drie jaar of tot het terugkeren van het melanoom, onaanvaardbare toxiciteit of voortijdige terugtrekking uit het onderzoek. Tijdens de studie worden de patiënten bij elk bezoek een lichamelijk onderzoek ondergaan en worden bloedmonsters genomen. Bij sommige patiënten bezoeken worden urinemonsters genomen, worden gewicht en vitale functies gemeten. Patiënten zullen een elektrocardiogram (ECG) maken en 2 oog onderzoeken zullen ondergaan (Oftalmologische onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eerste dosis en toedieningsschema • Elke patiënt krijgt ipilimumab (10 mg/kg) of een placebo als een enkele dosis via een intraveneuze infusie van 90 minuten (niet als bolus)
Inductiefase • Ipilimumab/placebo in een dosering van 10 mg/kg, als enkele intraveneuze infusie toegediend (indien verdragen) op dag 1, 22, 43 en 64, in totaal vier aparte doses, tot een niet-resectabel lokaal recidief of progressie op afstand, of onaanvaardbare toxiciteit ontstaat of de patiënt zijn deelname beëindigt
Onderhoudsfase • Ipilimumab/placebo in een dosering van 10 mg/kg, als enkele intraveneuze infusie toegediend (indien verdragen) om de 12 weken (3 maanden) te beginnen in week 24, tot een niet-respectabel lokaal recidief of progressie op afstand, of onaanvaardbare toxiciteit ontstaat of de patiënt zijn deelname beëindigt, met een maximale duur van 3 jaar

Inschatting van belasting en risico

Dit middel kan de volgende bijwerkingen hebben

A) Bijwerkingen die samenhangen met het infuus zoals, hypotensie(lage bloeddruk), koorts, koude rillingen, misselijkheid en/of braken of rood aanlopen, vermoeidheid, diarree, huiduitslag, jeuk, buikpijn, verlies van eetlust, reactie op de plaats van injectie, hoofdpijn.

B) Bijwerkingen betreffende de afweer die samenhangen met de toediening van ipilimumab:

- De meest voorkomende maag-darmbijwerking is diarree, constipatie, bloed in de ontlasting of buikpijn
- Rode vlekken op de huid en/of jeuk.

- Ontsteking in een van de onderdelen van het oog, of veranderingen in het pigment (de kleur) in de retina (een dunne laag weefsel die de binnenkant van het oog aan de achterzijde bekleedt). In uitzonderlijke gevallen deed zich dubbelzicht voor als gevolg van spierzwakte
- Ernstige problemen met een bepaalde klier (een klier is een groep cellen of een orgaan dat een stof produceert), zoals de hypofyse, de schildklier of de bijnieren. Verschijnselen van problemen met de hypofyse of de bijnieren zijn onder andere vermoeidheid, verwardheid, gewichtsvermindering, impotentie (onvermogen om seksueel te presteren) en hoofdpijn. .
- Een ontsteking van de lever die acuut leverfalen met dood als gevolg kan veroorzaken.

C) Risico's van de onderzoeksprocedures zoals:

- Het afnemen van bloed of het inbrengen van een naald in een ader kan een blauwe plek, bloeding, infectie of flauwvallen veroorzaken.
- Tijdens een CT- en een MRI-scan kan een overgevoeligheidsreactie op het contrastmiddel ontstaan zoals jeuk en rode vlekken, of moeite met ademen en een gevaarlijke daling van de bloeddruk en andere algemene verschijnselen.

D) Mannen, Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven want het is niet bekend of de studiemedicatie schade aanricht aan het sperma, de foetus of baby.

E) In zeldzame gevallen zijn bij patiënten die Ipilimumab gebruikten problemen ontstaan zoals

- In meer dan één orgaansysteem tegelijk, lever, nieren, hart, spieren, bloedvaten en longen.
- Meningitis (een ontsteking van het vlies dat het ruggenmerg en de hersenen omgeeft). Deze aandoening kan hoofdpijn, misselijkheid en braken, nekstijfheid en overgevoeligheid van de ogen voor licht veroorzaken.
- Een ontsteking van de zenuwen die de spieren controleren
- Ontsteking van de nieren (Nefritis)
- Vitiligo, een aandoening waarbij delen van de huid hun pigment kwijtraken en wit worden. Blaasvorming en vervellen van de opperhuid, gelijkend op ernstige brandwonden, zijn uitzonderlijk gemeld
- Verschijnselen die samenhangen met afweerreacties ontstaan tegen andere delen van het lichaam, zoals de gewrichten.

Contactpersonen

Publiek

i3 Research

Chausse de la Hulpe 185
Brussels B-1170
BE

Wetenschappelijk

i3 Research

Chausse de la Hulpe 185
Brussels B-1170
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd minstens 18 jaar
2. Geen mucosaal of oculair melanoom, of een melanoom met een onbekende primaire localisatie
3. Complete resectie van een melanoom stadium III (AJCC R0) met een histologisch bevestigde metastasering van een cutaan melanoom naar een lymfklier, geclassificeerd als (AJCC, 2002): stadium IIIA met een metastase > 1mm; elk stadium IIIB of IIIC (geen metastasen in transit)
4. Adequate resectie van stadium III-lymfklieren volgen de Criteria voor adequate chirurgische procedures voor een complete lymfklierdissectie (CLND), zoals gedocumenteerd in het operatieverslag en het verslag van de patholoog; patiënten zonder documentatie van een adequate resectie komen niet in aanmerking voor deelname
 - Hoofd en hals
 - Tenminste 15 histologisch onderzochte klieren
 - Gezicht, oor en voorste deel hoofdhuid: parotidectomie plus een gemodificeerde radicale halsdissectie

- Achterste deel hoofdhuid: gemodificeerde radicale halsdissectie plus suboccipitale klieren suboccipital nodes
 - Bovenste extremiteit
 - Tenminste 10 histologisch onderzochte klieren
 - Okselklierdissectie, waarbij minimaal 10 klieren van niveau I en II zijn weggenomen
 - Dissectie van klieren van niveau III indien deze klinisch waren aangedaan
 - Doornemen of opofferen van de musculus pectoralis minor
 - Onderste extremiteit
 - Tenminste 5 histologisch onderzochte klieren
 - Dissectie van de oppervlakkige liesklieren uitgevoerd wegens niet-palpabele afwijkingen in deze klieren
 - Indien de klier van Cloquet positief was is een dissectie van de diepe liesklieren uitgevoerd
 - Lymfklierdissectie wegens tumorrecidief in de klieren
 - Recidief in de regionale klieren was behandeld middels passende lymfadenectomie zoals hierboven beschreven
 - Diagnose van recidief in de regionale klieren was gesteld door middel van aspiratie met een dunne naald om contaminatie van de regio met tumor te voorkomen, gevolgd voor passende lymfadenectomie zoals hierboven beschreven
- 5.Een complete lymfadenectomie moet binnen 12 weken (84 dagen) voorafgaand aan de randomisatie worden uitgevoerd.
- 6.De ziekte-toestand voor de uitgangsbeoordeling na de operatie moet worden gedocumenteerd door middel van een complete CT-scan en/of een MRI-scan van de thorax/het abdomen/het bekken met een CT-scan en/of een MRI-scan van de hals (bij primaire tumoren van hoofd en hals) en een volledig klinisch onderzoek na het geven van informed consent en voorafgaand aan de randomisatie.
- 7.De complete serie radiologische beelden die als uitgang dienen moeten voorafgaand aan de randomisatie beschikbaar zijn en alle beelden moeten van voldoende kwaliteit zijn.
- 8.Geen tekenen van ziekte (geen locoregionaal recidief of metastasering op afstand); geen aanwijzingen voor hersenmetastasen
- 9.Geen bestraling na de operatie van het gebied waar de lymfklierdissectie heeft plaatsgevonden
- 10.Geen voorafgaande behandeling van melanomen behalve chirurgische resectie van primaire melanomen; patiënten die eerder IFN hebben gekregen komen niet in aanmerking voor deelname
- 11.Geen voorafgaande of concomitante behandeling met anti-kankermiddelen, immunosuppressieve middelen, andere experimentele anti-kankerbehandelingen of chronisch gebruik van systemische corticosteroïden (voor de behandeling van kanker of ander aandoeningen die geen relatie hebben met kanker)
- 12.Er mag geen ander niet-oncologisch vaccin voor de preventie van infectieziekten worden gebruikt binnen een periode van (maximaal) 4 weken voorafgaand en na de toediening van een dosis van ipilimumab of een placebo
- 13.Geen voorafgaande behandeling met een CD137-agonist of een CTLA-4-remmer of -agonist
- 14.Geen eerdere deelname aan een andere klinische trial met ipilimumab (MDX-010)
- 15.Geen behandeling met andere experimentele middelen binnen een periode van 4 weken voorafgaand aan de randomisatie voor dit onderzoek
- 16.Een ECOG performance status van 0 of 1

17. Een adequate hartfunctie (NYHA-klasse II of minder)

18. Een adequate functie van het hematologische systeem, de nieren en de lever, blijkend uit de uitkomsten van laboratoriumonderzoek dat binnen 4-6 weken voor de randomisatie is uitgevoerd

- Aantal witte bloedcellen $\geq 2,5 \times 10^9/l$
 - Absolute aantal neutrofielen $\geq 1 \times 10^9/l$
 - Aantal trombocyten $\geq 75 \times 10^9/l$
 - Hemoglobine $\geq 5,6$ mmol/l
 - Creatinine $\leq 2,5$ maal de bovengrens van de normaalwaarde
 - Totaal bilirubine in het serum, ASAT, ALAT, alkalische fosfatase en LDH ≤ 2 maal de bovengrens van de normaalwaarde ;
19. Geen ongecontroleerde infectieziekte; negatieve uitkomst van testen op HIV, HBV en HCV

20. Geen auto-immuunziekte: patiënten met een gedocumenteerde voorgeschiedenis van een inflammatoire darmziekte, waaronder colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn, zijn uitgesloten van deelname aan dit onderzoek, evenals patiënten met een voorgeschiedenis met symptomatische ziekte (bijv. reumatoïde artritis, auto-immuun thyreoiditis (bijv. ziekte van Hashimoto), auto-immuun hepatitis, systemische progressieve sclerose (sclerodermie), systemische lupus erythematosus, auto-immuun vasculitis (bijv. granulomatose van Wegener)

21. Patiënten mogen geen immunodeficiëntie hebben, of een splenectomie of bestraling van de milt hebben ondergaan

22. Geen tweede maligniteit gedurende de laatste 5 jaar, met uitzondering van curatief geopereerd carcinoma in situ van de cervix en een basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid

23. Als vrouw in de vruchtbare leeftijd (VOVL) wordt elke vrouw beschouwd die de menarche heeft gehad en geen succesvolle chirurgische sterilisatie heeft ondergaan (hysterectomie, bilaterale tubaligatie of bilaterale oöphorectomie) en niet in de postmenopauze is [gedefinieerd als amenorroe >12 achtereenvolgende maanden, of vrouwen die hormonale substitutietherapie krijgen met een gedocumenteerde concentratie van follikelstimulerend hormoon van >35 IU/l]. Vrouwen die orale, implanteerbare of injecteerbare hormonale contraceptiva of mechanische producten als een spiraaltje of barrièremethoden (diafragma, condoom, spermicide middelen) gebruiken om zwangerschap te voorkomen, die abstinentie toepassen of wiens partner steriel is (bijv. na vasectomie) worden beschouwd als vrouwen in de vruchtbare leeftijd

- VIVL moeten een negatieve zwangerschapstest met serum (minimale gevoeligheid 25 IU/l of equivalente HCG-eenheden) voordat ze worden gerandomiseerd en binnen 72 uur voor de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie. Het is de verantwoordelijkheid van de onderzoekers om de zwangerschapstest te herhalen als de start van de behandeling is uitgesteld

- Niet in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek komen VOVL die niet bereid of niet in staat zijn om een acceptabele methode ter voorkoming van zwangerschap toe te passen gedurende de gehele tijd dat het onderzoek loopt en gedurende maximaal 8 weken na de toediening van de laatste infusie, vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, vrouwen met een positieve zwangerschapstest ten tijde van de inclusie of voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksmedicatie, en seksueel actieve mannen van wie de partners VIVL zijn, tenzij ze een adequate methode voor contraceptie toepassen.

24. Patiënten mogen geen onderliggende medische of psychiatrische aandoening hebben die,

volgens de onderzoeker, de toediening van de onderzoeksmedicatie gevaarlijk kan maken of de beoordeling van bijwerkingen of de werkzaamheid kan bemoeilijken, zoals in geval van een aandoening die gepaard gaat met frequente diarree

25. Gedetineerden of patiënten die onvrijwillig zijn opgenomen voor de behandeling van een psychiatrische of lichamelijke (bijv. een besmettelijke ziekte) aandoening mogen niet worden gerandomiseerd voor dit onderzoek

26. Er mogen geen psychologische, familiale, sociologische of geografische problemen zijn ten gevolge waarvan de patiënten zich moeilijk kunnen houden aan het onderzoeksprotocol en het follow-up schema; dit moet met de patiënt worden besproken voordat hij/zij wordt geïnccludeerd in de trial

27. Schriftelijk informed consent is vereist voor deelname aan een klinische trial, inclusief informed consent voor alle screeningsprocedures die moeten plaatsvinden om na te gaan of de persoon in aanmerking komt voor deelname aan de trial, volgens de ICH/EU GCP- en de nationale voorschriften

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Dit wordt vermeld in de Inclusiecriteria

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-12-2010
Aantal proefpersonen:	60

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Ipilimumab

Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-10-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2009

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-01-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2007-001974-10-NL
CCMO	NL24415.078.09