

Een gerandomiseerd fase III-onderzoek naar palbociclib met standaard adjuvante endocriene therapie vergeleken met alleen standaard adjuvante endocriene therapie voor hormoonreceptorpositieve (HR+) / humaan epidermale groeifactor receptor 2 (HER2)-negatieve vroege borstkanker.

Gepubliceerd: 08-07-2016 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514841-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Vergelijken van overleving vrij van invasieve ziekte (iDFS, invasive disease-free survival) voor de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47438

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PALLAS

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

HR+/HER2 negatieve vroege borstkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alliance Foundation Trials (AFT) and Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG)

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, HR+/HER2 negatieve vroege borstkanker, Palbociclib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Overleving vrij van invasieve ziekte (iDFS, invasive disease-free survival)

gedefinieerd volgens de STEEP criteria.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

(1) iDFS met uitzondering van tweede primaire invasieve tumoren van niet-mammaire oorsprong.

(2) totale overleving (Overall Survival (OS)).

(3) locoregionale recidievrije overleving (LRRFS locoregional recurrence-free survival) gedefinieerd als de samenstelling van de lokale / regionale ipsilateraal recidief, contralaterale invasieve borstkanker of overlijden door welke oorzaak dan ook.

(4) Verre recidievrije overleving (distant recurrence free survival (DRFS)) volgens de STEEP criteria als de samenstelling van verre recidiviteit of overlijden door welke oorzaak dan ook.

(5) Bijwerkingen.

Eindpunt klinische wetenschap:

(1) Vergelijken van tumorweefsel bij baseline om te bepalen of er sprake is prognostisch en voorspellend nut voor gedefinieerde genomische subtypen (luminaal A, luminaal B en niet-luminaal) met betrekking tot iDFS en OS.

Clinical Science Endpoints:

(1) Therapietrouw gemeten met behulp van een medicatie dagboekje, de Morisky Medication Adherence Scale en vragenlijsten: Medication Adherence en McHorney Brief Estimator.

(2) Het effect van de body mass index (BMI) op het primaire eindpunt (iDFS).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel veel patiënten met HR+/ HER2- borstkanker met optimale lokale en systemische therapie kunnen worden genezen van hun ziekte, zal bij een aanzienlijk aantal patiënten met ziektestadium II en III recidief optreden. Adjuvante endocriene therapie bij borstkanker kan buitengewoon effectief zijn, met name bij voortzetting na 5 jaar, maar er kan ziekterecidief optreden, met een risico verspreid over de decennia na de eerste diagnose. Methoden om de werkzaamheid van endocriene therapie te verbeteren en het begin van resistentie uit te stellen, zijn nodig.

HR+ borstkanker kan biologisch kenmerken vertonen die wijzen op gevoeligheid voor CDK4/6-remming met middelen als palbociclib. Gezien de aangetoonde werkzaamheid en veiligheid van palbociclib bij de eerstelijnsbehandeling van metastatische HR+/ HER2- borstkanker, die de goedkeuring door de FDA ondersteunen, is interessant om na te gaan of de voordelen van CDK4/6-remming ook van toepassing kunnen zijn bij gebruik van adjuvantia. Het doel van het PALLAS-onderzoek is bepalen of de toevoeging van palbociclib aan adjuvante

endocriene therapie leidt tot verbetering van de uitkomsten in vergelijking met alleen endocriene therapie voor HR+/HER2- vroege borstkanker. Er is een beoordeling gepland van verschillende correlatieve analyses, waaronder evaluatie van het effect van palbociclib in genomisch gedefinieerde tumorsubgroepen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514841-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

Vergelijken van overleving vrij van invasieve ziekte (iDFS, invasive disease-free survival) voor de combinatie van ten minste 5 jaar endocriene therapie en 2 jaar behandeling met palbociclib vergeleken met ten minste 5 jaar alleen endocriene therapie bij patiënten met histologisch bevestigde HR+/HER2-invasieve vroege borstkanker (EBC, early breast cancer).

Secundaire doelstellingen:

Vergelijken van de volgende eindpunten:

- iDFS met uitzondering van tweede primaire invasieve tumoren van niet-mammaire oorsprong,
- verre recidiefvrije overleving (DRFS distant recurrence-free survival),
- locoregionale recidiefvrije overleving (LRRFS locoregional recurrence-free survival)
- totale overleving (OS, overall survival).

Vergelijken van de veiligheid van 2 jaar palbociclib met adjuvante endocriene therapie vergeleken met alleen adjuvante endocriene therapie.

Hoofddoelstelling translationele wetenschap:

Vergelijken van tumorweefsel bij baseline om te bepalen of er sprake is prognostisch en voorspellend nut voor gedefinieerde genomische subtypen (luminaal A, luminaal B en niet-luminaal) met betrekking tot iDFS en OS.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, tweearmig, internationaal, multicenter, gerandomiseerd, open-label fase III-onderzoek ter evaluatie van de toevoeging van 2 jaar palbociclib aan de standaard adjuvante endocriene therapie voor patiënten met HR+/HER2- vroege borstkanker (EBC).

Endocriene adjuvante therapie kan begonnen zijn vóór randomisatie en kan aan de gang zijn op het moment van randomisatie.

Geschikte patiënten krijgen standaard adjuvante endocriene therapie voor HR+/HER 2- vroege borstkanker.

In totaal worden 4600 patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd tussen:
Arm A: palbociclib in een dosis van 125 mg oraal eenmaal daags, dag 1 tot dag 21 gevolgd door 7 dagen geen behandeling in een 28-daagse cyclus gedurende in totaal 2 jaar, naast de standaard adjuvante endocriene therapie gedurende minimaal 5 jaar.

Arm B: standaard adjuvante endocriene therapie gedurende minimaal 5 jaar.

Standaard endocriene therapie (ook wel achtergrondbehandeling genoemd) kan tamoxifen of aromataseremmer zijn met of zonder LHRH-agonist.

Patiënten worden gerandomiseerd binnen strata gedefinieerd door:

- anatomisch stadium (IIA vs. IIB/III) als beoordeeld door pathologische stadiëring of door klinische stadiëring als preoperatieve therapie is gegeven, waarbij het hogere stadium de geschiktheid bepaalt
- neoadjuvante of adjuvante chemotherapie (ja vs. nee)
- leeftijd (≤ 50 vs. > 50 jaar)
- geografische regio (Noord-Amerika vs. Europa vs. Overige)

Naar arm A gerandomiseerde patiënten krijgen door het protocol toegewezen palbociclib-therapie gedurende de geplande duur van 2 jaar of tot diagnose van invasief lokaal, regionaal of ver recidief, diagnose van secundaire invasieve maligniteit (met uitzondering van ductaal carcinoom van de borst, cervixkanker in situ, en niet-metastatische non-melanoma huidkankers), onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming door de patiënt of stopzetting van het onderzoek door de sponsor, afhankelijk van wat het eerst plaatsvindt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patiënten krijgen standaard adjuvante endocriene therapie voor HR+/HER 2-vroege borstkanker. In totaal worden 4600 patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd tussen: Arm A: palbociclib in een dosis van 125 mg oraal eenmaal daags, dag 1 tot dag 21 gevolgd door 7 dagen geen behandeling in een 28-daagse cyclus gedurende in totaal 2 jaar, naast de standaard adjuvante endocriene therapie gedurende minimaal 5 jaar. Arm B: standaard adjuvante endocriene therapie gedurende minimaal 5 jaar.

Inschatting van belasting en risico

HR+ borstkanker de subset van borstkanker die het vaakst wordt vastgesteld en die elk jaar duizenden patiënten treft. Ondanks de werkzaamheid van tot 10 jaar adjuvante endocriene therapie zal een percentage van de patiënten recidief vertonen met ongeneesbare metastatische ziekte, met een risico dat aanhoudt gedurende vele jaren na de eerste diagnose. Het verbeteren van de werkzaamheid van adjuvante endocriene therapie zou daarom van buitengewoon nut zijn voor een groot aantal borstkankerpatiënten, en dit is een on vervulde medische behoefte.

Gegevens van PALOMA-1 hebben een significante verlenging aangetoond van de

mediane progressievrije overleving met de combinatie van palbociclib en letrozol vergeleken met alleen letrozol. Het toxiciteitsprofiel van palbociclib bij de doses en het schema zoals die zullen worden gebruikt in het PALLAS-onderzoek was matig, met neutropenie als het meest frequente behandelingsgerelateerde ongewenste voorval. Het klinische beeld van neutropenie dat wordt gezien bij de combinatie van palbociclib en letrozol in PALOMA-1 is opmerkelijk omdat het snel omkeerbaar, niet-cumulatief en ongecompliceerd is en kan worden behandeld zonder gebruik van groeistimulerende factoren. De op basis van PALOMA-1 gegenereerde gegevens hebben de versnelde goedkeuring door de FDA in de VS van palbociclib in combinatie met letrozol voor gevorderde HR+/HER2- borstkanker ondersteund.

In het PALLAS-onderzoek wordt van alle onderzoeksdeelnemers verwacht dat zij adequate initiële lokale behandeling voor hun borstkanker hebben ondergaan, waaronder chirurgische resectie, met of zonder adjuvante radiotherapie. Er wordt eveneens van de deelnemers verwacht dat zij een passend plan voor systemische therapie hebben gekozen, met of zonder chemotherapie, en hebben beslist om endocriene therapie te krijgen. Alle patiënten, ongeacht de randomisatiearm, zullen standaard adjuvante endocriene behandeling krijgen volgens de normen van de instelling. Er wordt niet verwacht dat toxiciteit van palbociclib zal leiden tot lagere therapietrouw bij de endocriene behandeling.

Zoals hierboven beschreven, zijn er geen duidelijke verschillen in het klinische en laboratoriumveiligheidsprofiel tussen patiënten die palbociclib gedurende minder dan 12 maanden gebruiken vergeleken met patiënten die het geneesmiddel gedurende 12 maanden of langer gebruiken, op basis van de gegevens die tot nu toe in klinische onderzoeken zijn verzameld. Er wordt geconcludeerd dat de beschikbare gegevens niet wijzen op veiligheidsproblemen bij langdurige toediening van palbociclib. Gezien het toenemende gebruik van langdurige endocriene therapie en de bekende verlenging van het risico van kankerrecidief tot veel meer dan 5 jaar zal palbociclib daarom 2 jaar lang worden toegediend

Daarnaast hebben patiënten die aan het huidige onderzoek deelnemen een kleine extra belasting als gevolg van de onderzoeken die nodig zijn voor deelname aan het onderzoek (bv. extra bezoeken aan het centrum, extra bloedonderzoeken en invullen van vragenlijsten). De mogelijkheid om een behandeling te krijgen die een potentieel significante verbetering van iDFS biedt bij deze populatie wordt echter gezien als compensatie voor de onzekerheden van het toxiciteitsprofiel van palbociclib en de bijkomende belasting van de onderzoeken in het kader van het klinische onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Alliance Foundation Trials (AFT) and Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG)

Nussdorfer Platz 8
Vienna 1190
AT

Wetenschappelijk

Alliance Foundation Trials (AFT) and Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSG)

Nussdorfer Platz 8
Vienna 1190
AT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- (1) Ondertekend toestemmingsformulier verkregen vóór de onderzoeksspecifieke beoordelingen en procedures.
- (2) Leeftijd ≥ 18 jaar (of volgens nationale richtlijnen).
- (3) Premenopauzale en postmenopauzale vrouwen of mannen met vroege invasieve borstkanker stadium II (stadium IIA beperkt tot een maximum van 1000 patiënten) of stadium III volgens de AJCC Breast Cancer Staging version 7 /UICC. Stadiëring bij baseline om de afwezigheid van metastatische ziekte te documenteren is niet vereist, maar wordt geadviseerd als bepaald door de praktijk van het ziekenhuis.
- (4) Patiënten met multicentrische en/of multifocale en/of bilaterale vroege invasieve borstkanker waarvan de histopathologisch onderzochte tumoren allemaal voldoen aan de pathologische criteria voor ER+ en/of PR+ en HER2-.
- (5) Patiënten moeten histologisch bevestigd hormoonreceptorpositieve (ER+ en/of

PR+), HER2-, vroege invasieve borstkanker hebben. ER-, PR- en HER2-metingen moeten worden uitgevoerd volgens de richtlijnen van het ziekenhuis, in een door de CLIA goedgekeurde instelling in de VS of gecertificeerde laboratoria voor regio's buiten de VS. Grenswaarden voor positieve/negatieve kleuring moeten in overeenstemming zijn met de huidige richtlijnen van ASCO/CAP (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists)⁵⁵. Patiënten met dubbelzinnige resultaten voor in-situhybridisatie van HER2 volgens de huidige richtlijnen van ASCO/CAP komen in aanmerking, zolang ze geen anti-HER2-behandeling hebben gekregen of hiervoor gepland zijn. Testen kunnen plaatsvinden op tumorweefsel verkregen door middel van een diagnostische naaldbiopsie of een operatie.

(6) Patiënten moeten een adequate (definitieve) borstoperatie hebben ondergaan voor de huidige maligniteit.

(7) Een in formaline gefixeerd in paraffine ingebed (FFPE, formalin-fixed paraffin-embedded) tumorweefselblok moet naar een centrale monsterbank worden verzonden en vóór randomisatie moet er een bevestiging van ontvangst beschikbaar zijn. .

(8) Functionele status volgens ECOG 0-1.

(9) Patiënten moeten in staat en bereid zijn orale medicatie in te slikken en binnen te houden zonder een aandoening die de darmresorptie zou verstoren.

(10) Er moet een negatieve serum- of urine-zwangerschapstest worden uitgevoerd binnen 7 dagen na randomisatie bij vrouwen die kinderen kunnen krijgen. Een zwangerschapstest hoeft niet te worden uitgevoerd bij patiënten van wie wordt aangenomen dat ze postmenopauzaal zijn vóór randomisatie, als bepaald aan de hand van de plaatselijke praktijk of die bilaterale oöforectomie, totale hysterectomie, of bilaterale tubaligatie hebben ondergaan. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en mannelijke patiënten gerandomiseerd naar behandelingsarm A of B moeten adequate anticonceptie gebruiken tijdens de protocolbehandeling en gedurende 6 maanden na de laatste behandeling met palbociclib als ze in arm A zijn ingedeeld. Bovendien dienen patiënten die standaard adjuvante endocriene therapie (arm A en arm B) krijgen, adequate anticonceptie te gebruiken in overeenstemming met de specifieke medicatie-eisen (bijvoorbeeld SmPC)Bijzonderheden m.b.t. eerdere behandeling(11) Patiënten kunnen wel of geen neoadjuvante of adjuvante therapie hebben gekregen, maar moeten de laatste dosis chemotherapie en/of biologische therapie hebben gekregen en bijwerkingen moeten naar het oordeel van de arts op het moment van randomisatie voldoende verdwenen zijn.

(12) Patiënten kunnen wel of geen radiotherapie van de borst/oksel/borstwand post-mastectomie hebben gekregen, maar moeten de laatste dosis radiotherapie hebben gekregen en bijwerkingen moeten naar het oordeel van de arts op het moment van randomisatie voldoende verdwenen zijn.

(13) Alle bijwerkingen van operaties moeten na de laatste operatie van de patiënt naar het oordeel van de arts voldoende verdwenen zijn, zonder actieve wondgenezingscomplicaties op het moment van randomisatie.

(14) Patiënten moeten ofwel op het punt staan te beginnen of al begonnen zijn met adjuvante hormonale behandeling. Patiënten kunnen al begonnen zijn met de endocriene therapie op het moment van randomisatie, maar randomisatie moet

plaatsvinden binnen 12 maanden na de datum van de histologische diagnose en binnen 6 maanden na het begin van de standaard adjuvante endocriene therapie. Patiënten die neoadjuvante endocriene therapie hebben gekregen komen in aanmerking, zolang ze binnen 12 maanden na de eerste histologische diagnose en na het voltooien van niet meer dan 6 maanden adjuvante endocriene therapie worden gerandomiseerd. Patiënten kunnen tamoxifen of aromataseremmer krijgen (AI: letrozol, anastrozol of exemestaan). Voor premenopauzale patiënten en voor mannen is gelijktijdig gebruik van LHRH-agonisten toegestaan en dit mag ook aan de gang zijn op het moment van randomisatie. Als een LHRH-agonist werd gebruikt voor de bescherming van de eierstokken tijdens neo / adjuvante chemotherapie, is dit toegestaan en wordt hier geen rekening mee gehouden bij het berekenen van de standaard adjuvante endocriene therapie van 6 maanden. Bijzonderheden m.b.t. de lichaamsfuncties bij baseline (15) Absolute neutrofielentelling $\geq 1500/\text{mm}^3$
 (16) Bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$
 (17) Hemoglobine $\geq 10 \text{ g/dl}$
 (18) Totaal serumbilirubine $\leq \text{ULN}$; of totaal bilirubine $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ met directe bilirubine binnen het normale bereik bij patiënten met gedocumenteerd gilbertsyndroom.
 (19) Aspartaataminotransferase (AST of SGOT) en alanineaminotransferase (ALT of SGPT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ van de instelling.
 (20) Serumcreatinine onder de bovengrens van het normale bereik (ULN) van de instelling of creatinineklaring (of glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $\geq 60 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2$ voor patiënten met serumcreatininewaarde boven de ULN van de instelling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- (1) Gelijktijdige therapie met andere experimentele geneesmiddelen.
- (2) Eerdere therapie met een CDK-remmer.
- (3) Patiënten met borstkanker stadium I of IV komen niet in aanmerking. Stadiëring bij baseline om de afwezigheid van metastatische ziekte te documenteren is niet vereist, maar wordt geadviseerd als bepaald door de praktijk van het ziekenhuis.
- (4) Voorgeschiedenis van allergische reacties toegeschreven aan verbindingen met een chemische of biologische samenstelling die vergelijkbaar is met palbociclib.
- (5) Patiënten die binnen 7 dagen na randomisatie medicatie of stoffen krijgen die krachtige remmers of inductoren van CYP3A-isoenzymen zijn.
- (6) Niet onder controle gebrachte intercurrente ziekte, waaronder lopende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, instabiele angina pectoris, hartritmestoornis, diabetes of psychiatrische ziekte/sociale situaties die het in acht nemen van de onderzoeksvereisten zouden beperken. Het vermogen om te voldoen aan onderzoeksvereisten moet worden beoordeeld door elke

onderzoeker op het moment van screening voor deelname aan het onderzoek.

(7) Zwangere vrouwen of vrouwen die kinderen kunnen krijgen zonder een negatieve zwangerschapstest (serum of urine) binnen 7 dagen vóór randomisatie, ongeacht de gebruikte anticonceptiemethode, worden uitgesloten van dit onderzoek omdat het effect van palbociclib op een zich ontwikkelende foetus onbekend is. Borstvoeding moet worden stopgezet vóór toelating tot het onderzoek.

(8) Patiënten met een voorgeschiedenis van een maligniteit komen niet in aanmerking, met uitzondering van de volgende omstandigheden:

- Patiënten met een voorgeschiedenis van een maligniteit anders dan invasieve borstkanker komen in aanmerking als zij gedurende ten minste 5 jaar ziektevrij zijn en door de onderzoeker worden geacht een laag risico te hebben op recidief van de maligniteit.
- Patiënten met de volgende tumoren komen in aanmerking, zelfs als gediagnosticeerd en behandeld in de afgelopen 5 jaar: ductaal carcinoom in situ van de borst, cervixkanker in situ en niet-metastatische non-melanoma huidkanker.

(9) Patiënten komen niet in aanmerking als ze eerder endocriene therapie hebben gekregen binnen 5 jaar vóór de diagnose van de huidige maligniteit. Het gaat hierbij om gebruik om profylactische redenen, waaronder behandeling van osteoporose of kankerpreventie met tamoxifen, raloxifen of AI. Patiënten kunnen gelijktijdig bisfosfonaten of rank-ligandremmers krijgen tijdens dit onderzoek indien nodig voor behandeling of preventie van osteopenie of osteoporose.

(10) Patiënten met antiretrovirale combinatietherapie, d.w.z. degenen die hiv-positief zijn, komen niet in aanmerking vanwege de mogelijkheid van farmacokinetische interacties of verhoogde immuunsuppressie met palbociclib.

(11) Patiënten met een klinisch significante voorgeschiedenis van chronische leverziekte, waaronder chronische / actieve virale of andere bekende hepatitis, huidig alcoholmisbruik of cirrose, enz.

(12) Patiënten die gelijktijdige exogene hormoontherapie (hormonale substitutietherapie, orale of andere hormonale anticonceptiva zoals hormonale anticonceptiespiraal, enz.) krijgen, komen niet in aanmerking, maar topicale vaginale oestrogeentherapie is toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 18-05-2017
Aantal proefpersonen: 30
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ibrance
Generieke naam: Palbociclib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-07-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-12-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-07-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-09-2017
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	18-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-11-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-02-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
CTIS	CTIS2024-514841-12-00
EudraCT	EUCTR2014-005181-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02513394/IND126003
CCMO	NL57161.100.16