

Gerandomiseerd fase IIb onderzoek naar biomarkers bij een eerstelijns behandeling van gevorderde tripel negatieve borstkanker met carboplatin-cyclofosfamide in vergelijking met paclitaxel met of zonder bevacizumab (TRIPLE-B studie);Titel na amendement van 12 augustus 2017:

Gerandomiseerd fase IIb onderzoek naar biomarkers bij een eerstelijns behandeling van gevorderde tripel negatieve borstkanker met carboplatin-cyclofosfamide in vergelijking met paclitaxel met of zonder atezolizumab (TRIPLE-B

Gepubliceerd: 18-04-2013 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516202-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Oorspronkelijk geformuleerde doelstellingen van de studie: Primair: 1. Prospectieve analyse of VEGFR2 plasmaspiegels bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52986

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRIPLE-B studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker; tripel negatieve borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BOOG Study Center

Overige ondersteuning: Financiering door de BOOG; die unrestricted grants van farmaceuten krijgt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: atezolizumab, bevacizumab, borstkanker, tripel negatief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Oorspronkelijke primaire variabelen::

Gezamenlijke primaire onderzoekvariabelen (2x2 factorial design):

- Interactie test van sVEGFR2 vs. treatment [eerstelijns palliatieve chemotherapie (CC of paclitaxel) met bevacizumab vs. eerstelijns (CC of paclitaxel) alleen].
- Interactie test van BRCA1-achtige status vs. behandeling (CC vs. paclitaxel (beide armen met of zonder bevacizumab)).

Primaire variabelen volgens het in augustus 2017 geamendeerde protocol:

- Interactie test van BRCA1-achtige status vs. behandeling (CC vs. paclitaxel (beide armen met of zonder atezolizumab)).

Secundaire uitkomstmaten

.Oorspronkelijke secundaire onderzoeksvariabelen:

- PFS winst door de toevoeging van bevacizumab.
- Voorspellende biomarkers voor PFS winst door de toevoeging van bevacizumab..
- Bewijs van betere drug access door bevacizumab.
- PFS van de twee eerstelijns chemotherapieschema's, onafhankelijk van bevacizumab ja of nee.
- Totale overleving. • Klinisch relevante toxiciteit.

Secundaire variabelen volgens het nu (september 2024) geamendeerde protocol:

- Welke chemotherapie-backbone (carboplatin-cyclophosphamide of paclitaxel) beter is i.c.m. atezolizumab met betrekking tot PFS
- Toegevoegde waarde van atezolizumab + carboplatin-cyclophosphamide/paclitaxel in patiënten met een PD-L1 CPS score van ≥ 10 .
- PFS winst door de toevoeging van atezolizumab.
- PD-L1 status en PFS
- Mate van CD8 + TIL aanwezigheid in de tumor en PFS
- Moleculaire subtypes en PFS
- Voorspellende biomarkers voor PFS winst.
- PFS van de twee eerstelijns chemotherapieschema's, onafhankelijk van atezolizumab ja of nee

- Totale overleving.
- Bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Oorspronkelijk geformuleerde achtergrond van de studie:

Tripel negatieve borstkanker(TNBC) is elke borstkanker waarbij geen genen aanwezig zijn voor de oestrogeen-, de progesteron- en de HER2/neu-receptor. TNBC is moeilijk te behandelen en heeft een slechte overleving. In ca. 40% van de gevallen metastaseert de ziekte en deze patiënten hebben een mediane overleving van 1 jaar. TNBC wordt onderverdeeld in minimaal 2 moleculaire entiteiten: BRCA-achtig en niet BRCA-achtig. Meer dan 30% van TNBC heeft een verhoogd aantal VEGFA kopieën. In preklinisch onderzoek wordt door de toevoeging van bevacizumab aan chemotherapie de tumor toegankelijker voor het geneesmiddel. Bij de mens doet monotherapie met bevacizumab de bloedvoorziening van de tumor normaliseren. Het is onbekend welk moleculaire subtype door de toevoeging van bevacizumab aan eerstelijns chemotherapie een progressievrije overlevingswinst (PFS) boekt. Er zijn aanwijzingen dat patiënten met hoge VEGFA en/of VEGFR-2 bloedspiegels het meeste voordeel hebben. In deze studie willen wij onderzoeken of er een moleculaire subgroep bestaat die een PFS voordeel haalt uit de toevoeging van bevacizumab aan eerstelijns chemotherapie. Er zijn aanwijzingen dat BRCA-achtige TNBC meer gevoelig is voor bifunctionele alkylerende en platinum middelen dan niet BRCA-achtigen en dat ze relatief ongevoelig zijn voor taxanen. Daarom verwachten we, omdat TNBCs in zijn algemeenheid veel winst van taxanen hebben, dat niet BRCA-achtigen extreem gevoelig zijn voor taxanen.

Bevacizumab en paclitaxel werken synergistisch in preklinische modellen. Daarom verwachten we dat de toevoeging van bevacizumab aan paclitaxel tot een wezenlijke PFS-winst leidt bij niet BRCA-achtige patiënten. Deze hypothesen willen wij graag testen in een prospectieve klinische studie.

Achtergrond van de studie volgens het in augustus 2017 geamendeerde protocol:

Tripel negatieve borstkanker(TNBC) is elke borstkanker waarbij geen genen aanwezig zijn voor de oestrogeen-, de progesteron- en de HER2/neu-receptor. TNBC is moeilijk te behandelen en heeft een slechte overleving. In ca. 40% van de gevallen metastaseert de ziekte en deze patiënten hebben een mediane overleving van 1 jaar. TNBC wordt onderverdeeld in minimaal 2 moleculaire entiteiten: BRCA-achtig en niet BRCA-achtig.

Er zijn aanwijzingen dat BRCA-achtige TNBC meer gevoelig is voor bifunctionele alkylerende en platinum middelen dan niet BRCA-achtigen en dat ze relatief ongevoelig zijn voor taxanen. Daarom verwachten we, omdat TNBCs in zijn algemeenheid veel winst van taxanen hebben, dat niet BRCA-achtigen extreem gevoelig zijn voor taxanen. TNBCs hebben een relatief hoge mutatielast, wat

leidt tot de vorming van neoantigenen. Dit maakt deze tumorsoort een aantrekkelijk doelwit voor immunomodulatoren.

Atezolizumab, is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, gericht op humaan PD-L1. Van atezolizumab is activiteit bij TNBC aangetoond. Het is onze hypothese dat de toevoeging van atezolizumab aan paclitaxel of carboplatin-cyclofosfamide de antitumorwerking van deze schemata zal doen toenemen. Dit kan mogelijk leiden tot duurzame responses in een subgroep van patiënten. Het is onbekend of de toevoeging van atezolizumab aan eerstelijns chemotherapie bij TNBC beter werkt dan de toevoeging van dit antilichaam aan een tweedelijns behandelingschema. Daarom en vanwege de slechte resultaten bij patiënten met gevorderde TNBC met ziekteprogressie na eerstelijns palliatieve chemotherapie, zal aan patiënten die in de TRIPLE B studie gerandomiseerd werden naar een arm met uitsluitend chemotherapie, de kans geboden worden om bij ziekteprogressie over te stappen naar het andere chemotherapieschema plus atezolizumab.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516202-39-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Oorspronkelijk geformuleerde doelstellingen van de studie:

Primair:

1. Prospectieve analyse of VEGFR2 plasmaspiegels bij baseline een voorspellende waarde hebben voor winst in PFS door toevoeging van bevacizumab aan eerstelijns palliatieve chemotherapie bij TNBC.
2. Valideren dat de BRCA-achtige test de verschillen in PFS voorspelt bij eerstelijns alkylerende en platinum middelen in vergelijking met paclitaxel bij TNBC.

Secundair:

1. Valideren dat toevoeging van bevacizumab aan eerstelijns palliatieve chemotherapie een PFS verbetering geeft.
2. Evalueren of een betere drug access t.g.v. de toevoeging van bevacizumab zichtbaar gemaakt kan worden door vergelijking van de effectiviteit van de toevoeging van bevacizumab bij BRCA-achtige patiënten met carboplatin/cyclofosfamide en bij niet BRCA-achtige patiënten met paclitaxel.
3. Evalueren of er een verschil bestaat tussen de effectiviteit (PFS) van aan chemotherapie toegevoegde bevacizumab bij wel en niet BRCA-achtige TNBC.
4. Evalueren of een alkylerend-platinum regime effectiever is dan paclitaxel als eerstelijns chemotherapie m.b.t. PFS bij BRCA-achtige TNBC.
5. Evalueren of paclitaxel effectiever is dan een alkylerend-platinum regime als eerstelijns chemotherapie m.b.t. PFS bij niet BRCA-achtige TNBC.
6. Evalueren in een post-hoc analyse of patiënten met een hoog aantal VEGFA kopieën meer winst halen uit bevacizumab dan patiënten die dit niet hebben.
7. Definiëren van biomarkers die een PFS voordeel kunnen voorspellen van de toevoeging van bevacizumab.
8. Definiëren van biomarkers die een PFS voordeel kunnen voorspellen van carboplatin-cyclofosfamide

9. Definiëren van biomarkers die een PFS voordeel kunnen voorspellen van paclitaxel.
10. Evaluatie van totale overleving voor alle (sub)groepvergelijking die ook voor PFS zijn gespecificeerd.
11. Evaluatie van toxiciteit.

Doelstellingen van de studie volgens het nu (september 2024) geamendeerde protocol:

Primair:

1. Valideren dat de BRCA1-achtige test de verschillen in progressievrije overleving (PFS) voorspelt bij eerstelijns alkylerende en platinum middelen in vergelijking met paclitaxel bij TNBC

Secundair:

1. Welke chemotherapie-backbone (carboplatin-cyclophosphamide of paclitaxel) beter is i.c.m. atezolizumab met betrekking tot PFS.
2. Toegevoegde waarde van atezolizumab + carboplatin-cyclophosphamide/paclitaxel in patiënten met een PD-L1 CPS score van ≥ 10 .
3. Test de winst in PFS van de toevoeging van atezolizumab aan chemotherapie
4. Prospectief analyseren of de PD-L1 status intumorcellen of in tumorinfiltrerende immuuncellen een voorspellende waarde heeft voor potentiële verschillen in PFS winst van de toevoeging van atezolizumab aan eerste lijns palliatieve chemotherapie
5. Analyseren of de mate van intratumoraal CD8 en TIL een voorspellende waarde heeft voor verschillen in PFS winst van de toevoeging van atezolizumab aan eerste lijns palliatieve chemotherapie bij TNBC
6. Evalueren of een alkylerend-platinum regime effectiever is dan paclitaxel als eerstelijns chemotherapie m.b.t. PFS bij BRCA-achtige TNBC.
7. Evalueren of paclitaxel effectiever is dan een alkylerend-platinum regime als eerstelijns chemotherapie m.b.t. PFS bij niet BRCA-achtige TNBC
8. Definiëren of verschillende TNBC moleculaire subtypes -gebaseerd op de analyse van de RNA-expressie- een voorspellende waarde heeft voor verschillen in PFS winst van de toevoeging van atezolizumab aan eerste lijns palliatieve chemotherapie bij TNBC
9. Definiëren of de LDH waarde voor behandeling een voorspellende waarde heeft voor verschillen in PFS winst van de toevoeging van atezolizumab aan eerste lijns palliatieve chemotherapie bij TNBC
10. Definiëren van biomarkers die een voorspellende waarde hebben voor een PFS winst van carboplatin-cyclofosfamide als eerste lijns palliatieve chemotherapie bij TNBC
11. Definiëren van biomarkers die een voorspellende waarde hebben voor een PFS winst van paclitaxel als eerste lijns palliatieve chemotherapie bij TNBC
12. Definiëren van biomarkers die een voorspellende waarde hebben voor een winst van van de toevoeging van atezolizumab aan eerste lijns palliatieve chemotherapie bij TNBC
13. Evaluatie van de PFS na de overstap naar het andere chemotherapieschema met atezolizumab (PFS2)

14. Evaluatie of het % patiënten dat vrij van progressie is op 6 en 12 maanden na de crossover naar een regime met atezolizumab
15. Evaluatie of de toevoeging van atezolizumab aan chemotherapie in de eerste lijn werkzaam is dan de toevoeging in de tweede lijn (PFS1+PFS2)
16. Evalueren van de overall survival voor alle (sub)group vergelijkingen, die van tevoren gespecificeerd zijn voor PFS
17. Evalueren van de klinisch relevante toxiciteit van alle studieschemata
18. Evaluatie van de voorlopige werkzaamheid middels PFS en OS in subgroepen van patiënten van voor het amendement 3
19. Evaluatie van de voorspellende waarde van de BRAF-achtige status in diverse subgroepen voor het amendement 3

Onderzoeksopzet

Oorspronkelijke studieopzet:

Gerandomiseerd multicenter nationaal fase IIb onderzoek. Randomisatie naar

A. I.v. carboplatin AUC5 (in 250 NaCl 0,9% of glucose 5% in 30-60 min) plus cyclofosfamide 600 mg/m² (in 100 ml NaCl 0,9% in 20 min) elke 4 weken, tot progressie of onacceptabele toxiciteit.

of

B. I.v. paclitaxel 90 mg/m² (in 250 ml NaCl 0,9% in 60 min) week 1, 2 en 3 van elke kuur tot progressie of onacceptabele toxiciteit.

Beide armen plus of min bevacizumab 10 mg/kg (in 100 ml NaCl 0,9% in 90, dan 60, dan 30, dan 15 min) elke 2 weken.

Behandeling met bevacizumab tot progressie of onacceptabele toxiciteit.

304 patiënten.

Studieopzet volgens het in augustus 2017 geamendeerde protocol:

Gerandomiseerd multicenter nationaal fase IIb onderzoek. Randomisatie naar

A I.v. carboplatin plus cyclofosfamide op dag 1 van elke kuur van 4 weken. Bij progressie paclitaxel + atezolizumab

B I.v. carboplatin plus cyclofosfamide op dag 1 van elke kuur van 4 weken + atezolizumab op dag 1, 15 van elke kuur van 4 weken. Bij progressie behandeling naar keuze van de onderzoeker.:

C I.v. paclitaxel op dag 1, 8, 15 van elke kuur van 4 weken. Bij progressie: carboplatin plus cyclofosfamide + atezolizumab

D. I.v. paclitaxel op dag 1, 8, 15 van elke kuur van 4 weken atezolizumab op dag 1, 15 van elke kuur van 4 weken. Bij progressie behandeling naar keuze van de onderzoeker.

304 proefpersonen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Oorspronkelijke interventie:: Behandeling met carboplatin/cyclofosfamide of paclitaxel plus of min bevacizumab Interventie volgens het in augustus 2017 geamendeerde protocol:

Behandeling met carboplatin/cyclofosfamide (groep A) of paclitaxel (groep C) plus

atezolizumab (groep B,D); bij progressie: paclitaxel plus atezolizumab (groep A) of carboplatin/cyclofosfamide plus atezolizumab (groep C) of behandeling volgens keuze van de onderzoeker (groep B,D).

Inschatting van belasting en risico

In vergelijking met de standaard eerstelijns behandeling voor gemetastaseerde borstkanker is er haast geen extra belasting door deelname aan dit onderzoek. Alle therapieschema's, behalve die met atezolizumab, zijn bekende en veilige schema's voor de behandeling van kanker. De eerste resultaten van studies die de atezolizumab bevattende schema's onderzoeken, zoals een door het studieteam eerdere uitgevoerde fase Ib studie naar carboplatin/cyclofosfamide en atezolizumab, laten zien dat de combinaties veilig kunnen worden gegeven. De BRCA1-test zal gedaan worden op gearchiveerd tumorweefsel. Het is verplicht voor patiënten om voorafgaand aan deelname aan de studie 9 buisjes bloed te laten afnemen en een biopsie te ondergaan in een immunohub (inclusief de reis erheen en terug).

Optionele verrichtingen zijn:

1. bloedafname voor biomarkeronderzoek: 6 buisjes bloed eenmalig tijdens en eenmalig na de studiebehandeling.
2. tumorbiopsie voor biomarkeronderzoek: eenmalig tijdens en eenmalig na de studiebehandeling.
3. Bewaren van het restmateriaal gedurende 15 jaar (toekomstig onderzoek).
4. Genetic counseling: verwijzing naar klinisch geneticus of toestemming om gegevens van reeds uitgevoerde counseling op te mogen vragen.

Indien patiënten behandeld worden in de cross-over zijn de bloedafname en het biopsie voorafgaand aan de cross-over behandeling verplicht voor de patiënten die in een immunohub behandeld worden.

Contactpersonen

Publiek

BOOG Study Center

Moreelsepark 1
Utrecht 3511 EP
NL

Wetenschappelijk

BOOG Study Center

Moreelsepark 1

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)

- Histologisch bevestigde gemetastaseerde of lokaal gevorderde ongeneeselijke tripel negatieve borstkanker. Zie protocol sectie 5.2 voor meer details.
- Histologische bevestiging van tripel negatieve borstkanker van een metastase wordt aanbevolen.
- Histologische of cytologische bevestiging van gemetastaseerde borstkanker is vereist in geval van normale CA 15.3 waarden BRCA-like onderzoek. Uitzondering: zie protocol hoofdstuk 5.2, voor details.
- Weefsel van primaire tumor of metastase naar NKI-AVL gezonden voor BRCA1-like testing
- Histologische biopsie uit metastase van voor de behandeling voor translationeel onderzoek (tumorweefsel van botmetastase niet bruikbaar). Uitzondering: zie protocol hoofdstuk 5.2, voor details.
questions (tumor tissue from bone metastases cannot be used).
- Geen eerdere cytotoxische therapie voor gemetastaseerde ziekte
- Ziektevrij interval van minimaal 12 maanden na beëindiging van (neo)adjuvante behandeling met paclitaxel of (neo)adjuvant platinumbevattend middel
- Ziektevrij interval van minimaal 6 maanden na beëindiging van (neo)adjuvante behandeling met docetaxel
- Meetbare of evalueerbare ziekte volgens RECIST V1.1
- WHO performance status 0 of 1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Receptorconversie naar HR positief (gedefinieerd als $\geq 10\%$ ER positieve tumorcellen) of HER positief
- Andere antitumor behandelingen in de laatste 21 dagen behalve recent gestarte hormoontherapie. De patiënt moet hormoontherapie gestopt zijn voor start studiebehandeling.
- Radiotherapie met palliatief doel in de 7 dagen voor start studiemedicatie (zie protocol 5.3 voor details)
- Bekende CNS ziekte, behoudens behandelde hersenmetastasen (zie protocol 5.3 voor details)
- Bestaande perifere neuropathie $>$ graad 1 (NCI-CTC AE (versie 4.03) bij inclusie)
- Gebruik van denosumab is niet toegestaan. Zie protocol sectie 5.3 voor details.
- Ernstige infectie in de laatste 4 weken.
- Antibiotica in de laatste 2 weken.
- Autoimmuunziekte in de anamnese. Zie protocol sectie 5.3 voor details.
- Eerdere stamcel- of orgaantransplantatie
- Anamnese van longziekten, zoals ideopathische longfibrose, pneumonitis. Zie protocol sectie 5.3 voor meer details.
- Infectie waarvoor parenterale antibiotica nodig zijn.
- Postitieve test voor hepatitis B, C, HIV. Zie protocol sectie 5.3 voor meer details.
- Actieve tuberculose.
- Levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken voor randomisatie.
- Eerdere behandeling met vaccins tegen kanker of behandeling met immuun checkpoint blokkade, met inbegrip van anti-CTLA-4, CD137 agonist, OX40 agonist, anti-PD-1 of anti-PD-L1 therapeutische antilichamen.
- Behandeling met systemische immunostimulatoren, systemische corticosteroïden en andere immunosuppressieve geneesmiddelen. Zie protocol sectie 5.3 voor details.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	10-10-2013
Aantal proefpersonen:	304
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avastin
Generieke naam:	bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	carboplatin
Generieke naam:	carboplatin
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Endoxan
Generieke naam:	cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxol
Generieke naam:	paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tecentriq
Generieke naam:	atezolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2020
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:	18-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2024

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
Ander register	clinicaltrials.gov; NCT01898117.
CTIS	CTIS2024-516202-39-00
EudraCT	EUCTR2013-001484-23-NL
CCMO	NL44403.031.13