

Een gerandomiseerd, multicenter open-label fase 3-onderzoek om de werkzaamheid van TAK-788 als eerstelijnsbehandeling te vergelijken met die van op platina gebaseerde chemotherapie bij patiënten met niet-kleincellige longkanker met EGFR-exon-20-insertiemutaties

Gepubliceerd: 14-01-2020 Laatste bijgewerkt: 19-07-2024

Gezien de beperkte werkzaamheid van beschikbare EGFR TKI*s bij patiënten met NSCLC met EGFR-exon-20-insertiemutaties, wordt deze subgroep van de patiëntenpopulatie standaard behandeld met chemotherapie, vergelijkbaar met patiënten zonder driver...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54828

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TAK-788-3001

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, Niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Millenium Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Niet-kleincellige longkanker, TAK-788

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- Vergelijken van de werkzaamheid van TAK-788 als eerstelijnsbehandeling met die van op platina gebaseerde chemotherapie bij patiënten met lokaal gevorderde of metastatische NSCLC van wie de tumoren EGFR-exon-20-insertiemutaties bevatten, zoals aangetoond door progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versie 1.1.
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van TAK-788 in vergelijking met op platina gebaseerde chemotherapie.

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijken van secundaire maten van klinische werkzaamheid van TAK-788 met die van op platina gebaseerde chemotherapie, zoals aangetoond door bevestigd(e) objectief responspercentage (ORR), tijd tot respons, duur van respons, ziektecontrolepercentage (DCR) beoordeeld volgens IRC en de onderzoeksarts, en totale overleving (OS) beoordeeld volgens onderzoeksarts.

- Vergelijken van door patiënt gemeld(e) symptomen (bepaalde kernsymptomen van longkanker), functioneren en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) met de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ)-C30 en de EORTC-longkankermodule, QLQ LC13, tussen patiënten die met TAK 788 zijn behandeld en patiënten die met op platina gebaseerde chemotherapie zijn behandeld.
- Verzamelen van gegevens over farmacokinetiek (PK) van TAK 788 en de actieve metabolieten hiervan, AP32960 en AP32914, om bij te dragen aan populatie-PK- en blootstelling-responsanalyses (alleen TAK-788-groep).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Van de 2 belangrijkste histologische longkankertypes (kleincellige longkanker en niet-kleincellige longkanker [NSCLC]), maakt NSCLC meer dan 85% van alle longkanker uit. De meeste patiënten met NSCLC hebben lokaal gevorderde of metastatische ziekte, waarbij 70% tot 80% van de patiënten potentieel inoperabele ziekte in een later stadium heeft, wat bijdraagt aan een percentage totale overleving (OS) na 5 jaar van ongeveer 15% tot 17%. NSCLC met EGFR (epidermale groeifactorreceptor)-exon-20-insertiemutaties is een levensbedreigende ziekte met zeldzame mutaties waarvoor op dit moment geen goedgekeurde of adequate therapie beschikbaar is en vormt een aparte, duidelijk gedefinieerde patiëntenpopulatie met dringende on vervulde medische behoeften, ongeacht voorafgaande behandelingsgeschiedenis. Er zijn verschillende EGFR TKI*s (bijv. erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib) niet-klinisch en klinisch getest, waarbij beperkt klinisch voordeel werd waargenomen bij patiënten met EGFR-exon-20-insertiemutaties. Gezien de beperkte behandelingsopties zal nieuwe doelgerichte therapie die EGFR-exon-20-insertiemutaties specifiek remt en tegelijkertijd WT EGFR-remming spaart, voor enorm veel hoop zorgen bij deze te weinig geholpen patiëntenpopulatie.

TAK-788 is een irreversibele TKI die een covalente binding vormt met cysteïne 797 in EGFR, wat resulteert in toegenomen selectiviteit/sterkte en aanhoudende remming van EGFR-signalering. TAK-788 is ontworpen om de beperkingen van de huidige EGFR TKI*s aan te pakken. Het middel heeft superieure sterkte tegen

EGFR-exon-20-insertiemutaties, wat met behulp van iteratief, op structuur gebaseerd ontwerp is verbeterd. Het middel werkt sterker tegen mutant EGFR dan tegen WT EGFR, wat is bedoeld om dosisbeperkende, klassegerelateerde toxiciteiten (bijv. huiduitslag en diarree) te verminderen. TAK-788 wordt geëvalueerd in 1 lopend wereldwijd uitgevoerd fase 1/2-onderzoek naar klinische werkzaamheid en veiligheid (onderzoek AP32788-15-101) bij patiënten met NSCLC en in meerdere lopende onderzoeken naar klinische farmacologie.

Doel van het onderzoek

Gezien de beperkte werkzaamheid van beschikbare EGFR TKI*s bij patiënten met NSCLC met EGFR-exon-20-insertiemutaties, wordt deze subgroep van de patiëntenpopulatie standaard behandeld met chemotherapie, vergelijkbaar met patiënten zonder driver-mutaties (d.w.z. WT EGFR). De voordelen van de standaard chemotherapie zijn echter beperkt en gaan gepaard met de typische veiligheidsproblemen in verband met chemotherapiebehandeling. TAK-788 heeft bij 160 mg QD oraal veelbelovende activiteit vertoont bij refractaire NSCLC met EGFR-exon-20-insertiemutaties in de analyse van deel 1 en 2 (dosisescalatie- en uitbreidingsfase) van onderzoek AP32788-15-101, waarbij sprake was van een verdraagbaar veiligheidsprofiel. De werkzaamheid en veiligheid van TAK-788 als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met NSCLC met EGFR-exon-20-insertiemutaties zal worden onderzocht in dit gerandomiseerde en gecontroleerde onderzoek, waarin de standaardzorg (platina-doublet-chemotherapie) zal worden gebruikt als actief vergelijkingsmiddel.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een open-label, multicenter, gerandomiseerd fase 3-onderzoek met actief vergelijkingsmiddel naar TAK-788 bij volwassen patiënten met NSCLC met EGFR-exon-20-insertiemutaties. De patiëntenpopulatie zal bestaan uit volwassenen die zijn gediagnosticeerd met lokaal gevorderde of metastatische NSCLC van wie de tumoren EGFR-exon-20-insertiemutaties bevatten en die niet eerder systemische behandeling voor lokaal gevorderde of metastatische ziekte hebben gekregen. Naar verwachting zullen er ongeveer 318 patiënten in dit onderzoek worden gerandomiseerd. Bepaling van EGFR-mutatiestatus voor inschrijving zal plaatsvinden op basis van een lokale test; bevestiging van EGFR-mutatiestatus in het tumormonster zal achteraf worden uitgevoerd op basis van een test in het centrale laboratorium die analytisch is gevalideerd voor de detectie van EGFR-exon-20-insertiemutaties en zal niet vereist zijn voor inschrijving. Patiënten van wie niet centraal is bevestigd dat ze EGFR-exon-20-insertiemutaties hebben, kunnen als ze hiervan naar inzicht van de onderzoeker klinisch voordeel hebben en met goedkeuring van de sponsor onderzoeksgeneesmiddel blijven krijgen; deze patiënten zullen met het onderzoek doorgaan en zullen met onderzoeksbeoordelingen doorgaan volgens het schema van gebeurtenissen. Als een patiënt eenmaal aan alle geschiktheidscriteria heeft

voldaan, zal de patiënt in een verhouding van 1:1 worden gerandomiseerd naar TAK-788 oraal (N = 159) of op platina gebaseerde chemotherapie intraveneus (IV) (keuze van onderzoeker tussen pemetrexed/cisplatine of pemetrexed/carboplatine) (N = 159). Patiënten zullen worden gestratificeerd op basis van de aanwezigheid van CZS-metastasen bij baseline (ja vs. nee) en ras (Aziatisch vs. niet-Aziatisch). Elke behandelingscyclus is gedefinieerd als 3 weken (21 dagen). Voor de TAK-788-groep (arm A) zal TAK-788 worden toegediend als 160 mg oraal QD. Patiënten worden met TAK-788 doorbehandeld totdat bij hen sprake is van PD (zoals beoordeeld door de IRC), onverdraagbare toxiciteit of een ander stopzettingscriterium. Behandeling met TAK-788 kan na PD (naar inzicht van de onderzoeker en met goedkeuring van de sponsor) worden voortgezet als er nog steeds aanwijzingen zijn voor klinisch voordeel. Voor de chemotherapiegroep (arm B) zal op platina gebaseerde chemotherapie IV worden toegediend op dag 1 van elke cyclus, wat wordt gevolgd door een rustperiode van 20 dagen. Toediening van pemetrexed/cisplatine of pemetrexed/carboplatine zal gedurende 4 cycli elke 3 weken worden herhaald en zal vervolgens worden gevolgd door onderhoudsbehandeling met pemetrexed op dag 1 van elke 21-daagse cyclus daarna. Behandeling zal doorgaan totdat sprake is van PD (zoals beoordeeld door de IRC), onverdraagbare toxiciteit of een ander stopzettingscriterium. Behandeling met chemotherapie kan na PD naar inzicht van de onderzoeker en met goedkeuring van de sponsor worden voortgezet als er nog steeds aanwijzingen zijn voor klinisch voordeel. Naar inzicht van de onderzoeker en met goedkeuring van de sponsor kunnen patiënten in de chemotherapiegroep overstappen op behandeling met TAK 788 nadat door IRC beoordeelde PD is gedocumenteerd en aan geschiktheidscriteria voor overstappen (paragraaf 8.1.2.1) is voldaan. Alle patiënten die op TAK-788 overstappen moeten tussen behandelingen een uitwasperiode van ten minste 7 dagen hebben en zullen binnen 28 dagen na door IRC beoordeelde PD met TAK-788 beginnen.

Patiënten die zonder door IRC beoordeelde PD permanent met onderzoeksgeneesmiddel stoppen, zullen in de follow-upfase na behandeling doorgaan met werkzaamheidsbeoordelingen. De follow-upfase na behandeling zal doorgaan totdat sprake is van door IRC beoordeelde PD, start van nieuwe antikankertherapie, intrekking van toestemming voor verdere ziektebeoordelingen, uit beeld raken voor follow-up, overlijden, zwangerschap of beëindiging van het onderzoek door de sponsor. Na de follow-upfase na behandeling kunnen patiënten ofwel overstappen op TAK-788 (als ze oorspronkelijk naar de chemotherapiegroep zijn gerandomiseerd, door IRC beoordeelde PD is gedocumenteerd en aan geschiktheidscriteria voor overstappen wordt voldaan) ofwel beginnen aan de fase met overlevingsfollow-up. Patiënten die met onderzoeksgeneesmiddel stoppen, beginnen aan de follow-upfase na behandeling (als patiënt zonder door IRC beoordeelde PD is gestopt) om door te gaan met werkzaamheidsbeoordelingen of aan de fase voor overlevingsfollow-up om m.b.t. overleving te worden gevolgd; volgende antikankertherapie; volgende ziektebeoordelingsuitkomst tot aan de eerste ziekteprogressie tijdens een volgende antikankertherapie; en door patiënt gemelde gezondheidstoestand (EQ-5D-5L) tot aan overlijden, uit beeld raken voor follow-up, intrekking van toestemming voor overlevingsfollow-up, of het einde van het onderzoek.

Er zullen radiologische evaluaties (computertomografie [CT] of beeldvorming met magnetische resonantie [MRI] met contrastmiddel, tenzij contrastmiddel gecontra-indiceerd is) worden ingezet om de status van de onderliggende ziekte van de patiënt te beoordelen. Er zullen laboratoriumwaarden, vitale lichaamsfuncties, elektrocardiogrammen (ecg*s) en AE*s worden geregistreerd om de veiligheid en verdraagbaarheid van onderzoeksgeneesmiddel te evalueren. AE*s zullen worden geëvalueerd volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), versie 5.0, van kracht vanaf 27 november 2017 [34]. Er zullen bloedmonsters voor PK van TAK-788 en actieve metabolieten hiervan (inclusief, maar niet beperkt tot AP32960 en AP32914) op vooraf gespecificeerde tijdstippen worden afgenomen voor patiënten in de TAK-788-groep, zoals beschreven in het schema van gebeurtenissen (Bijlage A). Er zal op de primaire of een metastatische locatie tumorweefsel worden geoogst en er zullen bloedmonsters worden afgenomen voor centrale bevestiging van EGFR-mutatiestatus en/of voor moleculaire profilering en verkennende biomarkeronderzoeken, zoals beschreven in het schema van gebeurtenissen (Bijlage A). PRO*s zullen worden verzameld door afname van papieren vragenlijsten of door afname van vragenlijsten via een interactief spraakgestuurd systeem of andere elektronische methode (paragraaf 9.4.8) op vooraf gespecificeerde tijdstippen volgens het schema van gebeurtenissen (Bijlage A).

Onderzoeksproduct en/of interventie

TAK-788-groep (arm A): TAK-788 160 mg QD met of zonder een vetarme maaltijd
Chemotherapiegroep (arm B): Keuze van onderzoeker bestaande uit 1 van de volgende 2 opties : • Pemetrexed/cisplatine: pemetrexed (500 mg/m²) plus cisplatine (75 mg/m²), op dag 1 van een 21-daagse cyclus. • Pemetrexed/carboplatine: pemetrexed (500 mg/m²) plus carboplatine, in een dosis waarvan is berekend dat deze een oppervlak onder de curve (AUC) van 5 mg·min/ml oplevert, op dag 1 van een 21-daagse cyclus. Dezelfde berekende AUC dient te worden gebruikt voor carboplatine-doses. Toediening van pemetrexed/cisplatine of pemetrexed/carboplatine zal gedurende 4 cycli elke 3 weken worden herhaald en zal vervolgens worden gevolgd door onderhoudsbehandeling met pemetrexed (500 mg/m²), op dag 1 van een 21-daagse cyclus daarna.

Inschatting van belasting en risico

Op dit moment vindt klinisch onderzoek naar het mogelijke voordeel van TAK-788 plaats via een uitgebreid en wereldwijd ontwikkelingsplan waar onderzoek AP32788-15-101 deel van uitmaakt (zie paragraaf 4.1.3.2). In de huidige onderzoekersbrochure wordt het bekende veiligheidsprofiel van TAK-788 beschreven. Het bekende veiligheidsprofiel geeft aan dat de bij TAK-788 gemelde soorten ongewenste voorvallen (AE*s) over het algemeen beheersbaar en reversibel zijn. Hoewel sommige van deze potentiële toxiciteiten ernstig kunnen zijn, kunnen ze worden beheerst door klinische controle en standaard medische interventie of dosisaanpassingen. Over het geheel genomen zal de

baten-risicobeoordeling voor TAK-788 op basis van de beschikbare ervaring naar verwachting gunstig zijn.

Contactpersonen

Publiek

Millenium Pharmaceuticals

Landsowne street 40
Cambridge, MA 02139
US

Wetenschappelijk

Millenium Pharmaceuticals

Landsowne street 40
Cambridge, MA 02139
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Mannelijke of vrouwelijke volwassen patiënten (van 18 jaar of ouder, of zoals gedefinieerd volgens lokale regelgeving).
- Histologisch of cytologisch bevestigde lokaal gevorderde niet plaveiselcel, voor definitieve therapie ongeschikte, recidiverende of metastatische (stadium

IV) NSCLC.

- Een gedocumenteerde EGFR in-frame exon-20-insertiemutatie soms ook wel duplicatie genoemd (inclusief A763_Y764insFQEA, V769_D770insASV [ASV duplicatie], D770_N771insNPG, D770_N771insSVD [SVD duplicatie], H773_V774insNPH [NPH duplicatie] of elke andere in-frame exon-20-insertiemutatie) die is beoordeeld door een door Clinical Laboratory Improvements Amendment gecertificeerde locatie (in de Verenigde Staten) of een erkend lokaal laboratorium (buiten de VS). De lokale moleculaire testrapporten kunnen door de sponsor worden opgevraagd om de exon-20-insertiemutatiestatus te bevestigen. De EGFR-exon-20-insertiemutatie kan alleen of in combinatie met andere EGFR- of HER2-mutaties aanwezig zijn, met uitzondering van EGFR-mutaties waarvoor goedgekeurde EGFR-tyrosinekinaseremmers bestaan (d.w.z. exon 19 del, L858R, T790M, L861Q, G719X of S768I, waarbij X een ander aminozuur is).
- Beschikbaarheid van adequaat tumorweefsel (van primaire of metastatische locaties) voor bevestiging van EGFR in-frame exon-20-insertiemutatie door centraal laboratorium. Opmerking: bevestiging van positiviteit via centrale test is niet vereist vóór randomisatie.
- Ten minste 1 meetbare laesie volgens RECIST-versie 1.1. Eerder bestraalde laesies kunnen niet worden gebruikt als doellaesies, tenzij er sprake is van eenduidige radiologische progressie na radiotherapie.
- Functionele status van 0 tot 1 volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).
- Adequate orgaanfunctie en hematologische functie, zoals bepaald door het volgende:
 - Bloedtransfusies zijn toegestaan met een aanbevolen wash-outperiode van ≥ 14 dagen voordat bloedmonsters worden genomen voor Cyclus 1 Dag 1 laboratoriumevaluatie. Deze uitwas periode kan worden verkort indien dit medisch noodzakelijk wordt geacht door de hoofdonderzoeker (maar dit mag niet < 7 dagen zijn).
 - Alanine-aminotransferase/aspartaat-aminotransferase $\leq 2,5$ keer de bovengrens van het normale bereik (ULN; ≤ 5 keer de ULN is aanvaardbaar als levermetastasen aanwezig zijn).
 - Totaal serumbilirubine $\leq 1,5$ keer de ULN ($\leq 3,0$ keer de ULN voor patiënten met syndroom van Gilbert of als levermetastasen aanwezig zijn).
 - Geschatte creatinineklaring ≥ 45 ml/min (berekend met behulp van de Cockcroft-Gault-vergelijking).
 - Serumalbumine ≥ 2 g/dl.
 - Serumlipase $\leq 1,5$ keer de ULN.
 - Serumamylase $\leq 1,5$ keer de ULN, tenzij de verhoogde serumamylaseconcentratie het gevolg is van iso-enzymen in speeksel.
 - Absolute neutrofielentelling $\geq 1500/\mu\text{l}$.
 - Bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{l}$.
 - Hemoglobine ≥ 9 g/dl.
 - Serumelektrolyten binnen normale waarden (dwz calcium, magnesium, kalium en natrium) op basis van lokale laboratoriumtesten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Heeft eerdere systemische behandeling gekregen voor lokaal gevorderde of metastatische ziekte (met onderstaande uitzondering):
Neoadjuvante of adjuvante chemotherapie/immunotherapie voor stadium I tot III of gecombineerde behandeling met chemotherapie/bestraling voor lokaal gevorderde ziekte is toegestaan als deze >6 maanden vóór de ontwikkeling van metastatische ziekte is afgerond.
- Heeft ≤14 dagen vóór randomisatie radiotherapie gekregen of is niet hersteld van radiotherapie-gerelateerde toxiciteiten. Palliatieve bestraling buiten de borstkas en hersenen, stereotactische radiochirurgie en stereotactische lichaamsbestraling tot 7 dagen vóór randomisatie zijn toegestaan.
- Heeft een matige of sterke cytochroom P450 (CYP)3A-remmer of een matige of sterke CYP3A-inductor gekregen binnen 10 dagen vóór randomisatie.
- Heeft zware operatie ondergaan binnen 28 dagen vóór randomisatie. Kleine chirurgische ingrepen zoals katheterplaatsing of minimaal invasieve biopsieën zijn toegestaan.
- Is gediagnosticeerd met een andere primaire maligniteit dan NSCLC, met uitzondering van adequaat behandelde huidkanker zonder melanomen of cervixkanker in situ; definitief behandelde niet-metastatische prostaatkanker; of patiënten met een andere primaire maligniteit die definitief recidief-vrij zijn, waarbij ten minste 3 jaar zijn verstreken sinds de diagnose van de andere primaire maligniteit.
- Heeft bekende actieve hersenmetastasen (heeft niet eerder behandelde intracraniële metastasen in het centrale zenuwstelsel [CZS] of eerder behandelde intracraniële CZS-metastasen met radiologisch gedocumenteerde nieuwe of verergerende CZS-laesies). Hersenmetastasen zijn toegestaan als ze met chirurgie en/of bestraling zijn behandeld en binnen 7 dagen vóór randomisatie stabiel zijn geweest zonder dat corticosteroïden nodig waren om de symptomen onder controle te houden en als er geen aanwijzingen zijn voor nieuwe of groter wordende hersenmetastasen.
- Huidige ruggenmergcompressie (symptomatisch of asymptomatisch en gedetecteerd via radiografische beeldvorming) of leptomeningitis (symptomatisch of asymptomatisch).
- Huidige behandeling met medicatie waarvan bekend is dat deze gepaard gaat met de ontwikkeling van torsades de pointes.
- Huidige of voorgeschiedenis van interstitiële longziekte, bestralingspneumonitis die steroïdbehandeling vereiste, of geneesmiddel-gerelateerde pneumonitis.
- Aanhoudende of actieve infectie inclusief waarbij (onder andere) behoefte bestaat aan intraveneuze antibiotica, of een bekende voorgeschiedenis van hiv. Bij afwezigheid van voorgeschiedenis hoeft niet op hiv te worden getest.
Opmerking: Hepatitis B-oppervlakte-antigeen-positieve patiënten mogen worden ingeschreven als hepatitis B-virus-DNA in het plasma onder 1000 kopieën/ml is. Patiënten die positief zijn voor antihepatitis C-virus-antilichaam mogen worden

ingeschreven, maar mogen geen detecteerbaar hepatitis C-virus-RNA in het plasma hebben.

- Heeft een levend vaccin ontvangen binnen 4 weken voor de randomisatie per SmPCs voor pemetrexed, cisplatin en carboplatin.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-02-2022
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Alimta
Generieke naam:	Pemetrexed
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatine - Carbosin
Generieke naam:	Carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Cisplatine
Generieke naam:	Cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TAK-788
Generieke naam:	TAK-788

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2019-001845-42-NL
CCMO	NL72252.028.19
Ander register	WHO UTN: U1111-1232-6059