

# Een fase 3 onderzoek van BBI-608 in combinatie met 5-Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan (FOLFIRI) bij volwassen patiënten die eerder behandeld zijn voor metastatische darmkanker.

Gepubliceerd: 14-09-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doelstelling van het onderzoek: \* Om de algehele overleving (OS) te vergelijken in de algemene populatie-patiënten behandeld met BBI-608 samen met tweewekelijks FOLFIRI (Arm 1) versus tweewekelijks FOLFIRI (Arm 2)\* Om OS te vergelijken in...

|                             |                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                            |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55360

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CanStem303C

### Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

colorectalkanker, darmkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Boston Biomedical, Inc

**Overige ondersteuning:** Boston Biomedical;Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** BBI-608, FOLFIRI, Metastatische darmkanker, Volwassen patiënten

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt voor de studie:

- \* Algehele overleving in de algemene populatie en de pSTAT3(+) subpopulatie

### Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten voor de studie:

- \* Progressievrije overleving (PFS) in de algemene populatie en de pSTAT3(+) subpopulatie
- \* Ziektecontrole percentage (DCR) in de algemene populatie en de pSTAT3 (+) subpopulatie
- \* Objectieve respons percentage (ORR) in de algemene populatie en de pSTAT3(+) subpopulatie

Andere secundaire eindpunten voor de studie:

- \* Kwaliteit van leven analyse in de algemene populatie en de pSTAT3(+) subpopulatie
- \* Veiligheidsanalyse

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

BBI-608 is een product dat is ontworpen door Boston Biomedical, Inc. (BBI) om zich op CSC\*s te richten. BBI-608 is een klein molecuul dat het zelfvernieuwen blokkeert van, en celdood induceert in, CSC\*s die uit CRC en andere kankertypes zijn geïsoleerd. BBI-608 remt CSC\*s door zich te binden aan CSCP3, een bedrijfseigen CSC-doel dat door wetenschappers bij Boston Biomedical is ontdekt. CSCP3 is geïdentificeerd als STAT3. STAT3 is een bekend oncogen dat abnormaal geactiveerd is in een groot aantal menselijke kankers, waaronder alle belangrijke carcinomen en ook een aantal hematologische tumoren. Met name hebben bijna 200 collegiaal getoetste wetenschappelijke artikelen ontregeling van STAT3-signalering vastgesteld als een belangrijk aspect van menselijke CRC. Bovendien is verhoogde expressie van gefosforyleerd STAT3 door immunohistochemie van gearhiveerde tumormonsters van patiënten in verband gebracht met een slechte prognose [Morikawa 2011].

Bij toediening in xenograftmodellen van muizen doen chemotherapeutica, waaronder 5-FU en irinotecan, de pSTAT3-niveaus toenemen en verrijken de overvloed aan kankerstamcellen. BBI-608 is in staat om de pSTAT3-niveaus in aanzienlijke mate te verlagen en de overvloed aan stamcellen te verminderen, en blokkeert de inductie van pSTAT3 en kankerstamcellen door deze chemotherapeutische middelen. Soortgelijke bemoedigende preklinische gegevens zijn waargenomen wanneer BBI-608 wordt gecombineerd met ofwel oxaliplatine of regorafenib. Behandeling met BBI-608 in vitro, in combinatie met irinotecan of 5-FU, resulteert in een krachtige en synergistische remming van het vormen van kolonies bij meerdere CRC-cellijnen. Bovendien onderdrukt de gecombineerde behandeling met BBI-608 en irinotecan of 5-FU de niveaus van p-STAT3 en  $\beta$ -catenine, terwijl monotherapie met irinotecan of 5-FU leidt tot verhoogde expressie van deze eiwitten. Tumorweefsel van met de combinatie behandelde dieren toont synergie met toename van kankerceldood en afname van proliferatie van tumorcellen.

Deze gegevens verschaffen een sterke reden voor het ontwikkelen van BBI-608 in combinatie met 5-FU en irinotecan voor CRC-behandelingen op basis van remming van STAT3-activiteit.

## Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling van het onderzoek:

- \* Om de algehele overleving (OS) te vergelijken in de algemene populatie-patiënten behandeld met BBI-608 samen met tweewekelijks FOLFIRI (Arm 1) versus tweewekelijks FOLFIRI (Arm 2)
- \* Om OS te vergelijken in de pSTAT3-positieve (pSTAT3(+)) subpopulatiepatiënten behandeld met BBI-608 samen met tweewekelijks FOLFIRI (Arm 1) versus

## tweewekelijks FOLFIRI (Arm 2)

Belangrijkste secundaire doelstellingen van het onderzoek:

- \* Om de progressievrije overleving (PFS) te vergelijken in de algemene populatie-patiënten behandeld met BBI-608 samen met tweewekelijks FOLFIRI versus tweewekelijks FOLFIRI
- \* Om de PFS te vergelijken in de pSTAT3(+) subpopulatiepatiënten behandeld met BBI 608 samen met tweewekelijks FOLFIRI versus tweewekelijks FOLFIRI
- \* Om het ziektecontrole percentage (DCR) te vergelijken in de algemene populatie-patiënten behandeld met BBI-608 samen met tweewekelijks FOLFIRI versus tweewekelijks FOLFIRI
- \* Om het DCR te vergelijken in de pSTAT3(+) subpopulatiepatiënten behandeld met BBI-608 samen met tweewekelijks FOLFIRI versus tweewekelijks FOLFIRI
- \* Om het objectieve response percentage (ORR) te vergelijken in de algemene populatie-patiënten behandeld met BBI-608 samen met tweewekelijks FOLFIRI versus tweewekelijks FOLFIRI
- \* Om de ORR te vergelijken in de pSTAT3(+) subpopulatiepatiënten behandeld met BBI-608 samen met tweewekelijks FOLFIRI versus tweewekelijks FOLFIRI

Andere secundaire doelstellingen:

- \* Om de kwaliteit van leven (QoL), zoals gemeten met behulp van de kwaliteit van leven vragenlijst van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30), te vergelijken in de algemene populatie-patiënten behandeld met BBI-608 samen met tweewekelijks FOLFIRI versus tweewekelijks FOLFIRI
- \* Om de QoL, zoals gemeten met de EORTC-QLQ-C30, te vergelijken in de pSTAT3(+) subpopulatiepatiënten behandeld met BBI-608 samen met tweewekelijks FOLFIRI versus tweewekelijks FOLFIRI
- \* Om het veiligheidsprofiel van BBI-608 dagelijks toegediend samen met tweewekelijks FOLFIRI te evalueren, waarbij de veiligheid wordt beoordeeld volgens de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versie 4.0 in de algemene populatie en de pSTAT3(+) subpopulatie

## Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal multi-center, prospectief, open-label, gerandomiseerd, adaptief ontwerp fase 3 onderzoek van de kanker stamcelroute-inhibitor BBI-608 samen met standaard tweewekelijks FOLFIRI (Arm 1) versus standaard tweewekelijks FOLFIRI (Arm 2 ) bij patiënten met eerder behandelde gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC). De hypothesen in de algemene populatie en de pSTAT3(+) subpopulatie voor OS in de studie zullen worden getest. Er zal een tussentijdse analyse worden uitgevoerd om de beslissingsregels voor futiliteit, populatie- en hypotheseselectie en aanpassing van gebeurtenisstellingen te controleren. Voorafgaand aan de tussentijdse en definitieve analyses hebben de sponsor en de CRO blindelings plannen ingevoerd om de vertekening tot een minimum te beperken.

In dit onderzoek worden volwassen patiënten met metastatische CRC na progressie bij eerstelijns FOLFOX of XELOX met of zonder bevacizumab gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar BBI-608 samen met tweewekelijks FOLFIRI of tweewekelijks FOLFIRI. Toevoegen van bevacizumab aan het FOLFIRI-regime is toegestaan naar keuze van de onderzoeker. Patiënten worden gestratificeerd volgens geografische regio (Noord-Amerika/West-Europa/Australië, vs. Japan/Korea vs. de rest van de wereld); tijd tot progressie vanaf het begin van eerstelijns therapie (< 6 maanden vs. ≥ 6 maanden); RAS-mutatiestatus (mutant vs. wildtype), en bevacizumab als deel van hun behandelingsprotocol (ja vs. nee) en locatie van de primaire tumor (links vs. rechts colon).

Het onderzoek zal verlopen volgens cycli van 14 dagen (2 weken). BBI-608 zal tweemaal daags oraal toegediend worden, met intervallen van ongeveer 12 uur tussen de dosissen. Standaard FOLFIRI wordt tweewekelijks toegediend, op dag 1 van elke cyclus van 14 dagen. Het toedienen van BBI-608 begint 2-5 dagen vóór de eerste infusie met FOLFIRI bij patiënten die naar groep 1 zijn gerandomiseerd. Bij door de onderzoeker geselecteerde patiënten wordt bevacizumab toegediend volgens het etiket en institutionele normen.

Er zullen na randomisatie om de 8 weken beoordelingen van de tumor plaatsvinden tot 6 maanden behandeling en daarna elke 12 weken tot objectieve ziekteprogressie.

Retrospectieve analyse van gearcheeerde tumorweefselmonsters zal worden uitgevoerd ten tijde van de interim-analyse om de pSTAT3-status van gerandomiseerde patiënten te bepalen.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Patiënten worden gerandomiseerd volgens een verhouding van 1:1 met behulp van een procedure voor gepermuteerde blokrandomisatie naar één van de volgende behandelingen: BBI-608 plus standaard tweewekelijks FOLFIRI of standaard tweewekelijks FOLFIRI met een geplande steekproefgrootte van 1250 proefpersonen. Toevoegen van bevacizumab aan het FOLFIRI-regime is toegestaan naar keuze van de onderzoeker. Patiënten worden naar één van de volgende twee groepen gerandomiseerd: Groep Middel(en) Dosis en wijze van toediening Duur 1 BBI-608 240 mg oraal tweemaal daags FOLFIRI Standaard FOLFIRI IV, om de 2 weken 2 FOLFIRI Standaard FOLFIRI IV, om de 2 weken Patiënten kunnen doorgaan met de behandeling volgens het protocol zolang ze geen bijwerkingen hebben ervaren die permanente stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel noodzakelijk maken en geen ziekteprogressie hebben getoond op basis van RECIST 1.1-criteria.

### **Inschatting van belasting en risico**

Zie sectie E9.

## Contactpersonen

### Publiek

Boston Biomedical, Inc

Memorial Drive 640  
Cambridge MA 02139  
US

### Wetenschappelijk

Boston Biomedical, Inc

Memorial Drive 640  
Cambridge MA 02139  
US

## 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)

1.1 Er moet een geschreven, ondertekende toestemming voor deelname aan het onderzoek verkregen worden van de patiënt, op de gepaste wijze volgens van toepassing zijnde ICH-richtlijnen en plaatselijke en regelgevende vereisten en dit voorafgaand aan het uitvoeren van eender welke onderzoeksspecifieke procedure., 1.2 Moeten histologisch bevestigde gevorderde CRC hebben die metastatisch is., 1.3 Moeten niet falen zijn behandeld met één behandeling met alleen fluoropyrimidine en oxaliplatine met of zonder bevacizumab voor

gemetastaseerde ziekte. Alle patiënten moeten ten minste 6 weken eerstelijnsbehandeling hebben ontvangen die bevacizumab, oxaliplatine en een fluoropyrimidine met of zonder bevacizumab in dezelfde cyclus bevatte. Falen van de therapie wordt gedefinieerd als radiografische progressie tijdens of < 6 maanden na de laatste dosis eerstelijnsbehandeling., 1.4 Behandeling met FOLFIRI is geschikt voor de patiënt en wordt door de onderzoeker aanbevolen., 1.5 Beeldvormingsonderzoeken met inbegrip van CT-/MRI-scan van de borstkas/buik/het bekken of andere scans waar nodig om alle plaatsen van ziekte te documenteren, en dit uitgevoerd binnen 21 dagen voorafgaand aan randomisatie. Patiënten met zowel meetbare ziekte of niet-meetbare ziekte zijn geschikt., 1.6 Patiënten moeten een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status hebben van 0 of 1., 1.7 Moeten \* 18 jaar oud zijn., 1.8 Voor mannelijke of vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen: Moeten akkoord gaan met het gebruik van anticonceptie of moeten maatregelen nemen om zwangerschap te voorkomen tijdens het onderzoek en gedurende 180 dagen na de laatste dosis FOLFIRI bij vrouwelijke en mannelijke patiënten. Patiënten die BBI-608 als enkelvoudig middel ontvangen zonder FOLFIRI moeten akkoord gaan met het gebruik van anticonceptie of moeten maatregelen nemen om zwangerschap te voorkomen tijdens het onderzoek en gedurende 30 dagen na de laatste dosis BBI-608 bij vrouwelijke patiënten en gedurende 90 dagen bij mannelijke patiënten., 1.9 Vrouwen die zwanger kunnen worden (women of child bearing potential, WOCBP) moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben binnen 5 dagen voorafgaand aan randomisatie. De minimale gevoeligheid van de zwangerschapstest moet 25 IE/l zijn of equivalente eenheden van HCG., 1.10 Patiënten moeten een waarde voor alanine transaminase (ALT) hebben van \* 3 x de institutionele bovengrens van het normale (upper limit of normal, ULN) [\* 5 x ULN bij aanwezigheid van levermetastasen] binnen de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie., 1.11 Patiënten moeten een hemoglobinewaarde (Hgb) hebben van \* 9,0 g/dl binnen de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie. Patiënten mogen geen transfusie van rode bloedcellen nodig gehad hebben binnen 1 week voorafgaand aan de baselinebeoordeling voor Hgb., 1.12 Patiënten moeten een totale bilirubinewaarde hebben van \* 1,5 x de institutionele ULN [\* 2,0 x ULN bij aanwezigheid van levermetastasen] binnen de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie., 1.13 Patiënten moeten een totale creatininewaarde hebben van \* 1,5 x de institutionele ULN of creatinineklaring van > 50 ml/min berekend volgens de Cockcroft-Gault-formule (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] vergelijking kan ook gebruikt worden) binnen 14 dagen voor de randomisatie. , 1.14 Patiënten moeten een absoluut neutrofielenaantal hebben van \* 1,5 x 10<sup>9</sup>/L binnen de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie., 1.15 Patiënten moeten een bloedplaatjestelling hebben van \* 100 x 10<sup>9</sup>/L binnen de 14 dagen voorafgaand aan randomisatie. Patiënten mogen geen transfusie van bloedplaatjes nodig gehad hebben binnen 1 week voorafgaand aan de baselinebeoordeling voor bloedplaatjes., 1.16 De voedingsstatus van de patiënt moet voldoende zijn met een body mass index (BMI) van \* 18 kg/m<sup>2</sup> en een lichaamsgewicht van \* 40 kg met serumalbumine van \*3 g / dL, 1.17 Andere laboratoriumbeoordelingen bij de baseline, vermeld in rubriek 5, moeten worden uitgevoerd binnen 14 dagen vóór de randomisatie., 1.18 De patiënt moet

toestemming geven tot het ter beschikking stellen van, en de onderzoeker(s) moet(en) bevestigen dat hij of zij toegang heeft/hebben tot een representatief in formaline gefixeerd paraffineblok met tumorweefsel en ermee akkoord gaan dit in te dienen zodat de specifieke biomarkertests kunnen worden uitgevoerd (rubriek 12.2.1 en rubriek 13.2). , 1.19 Patiënten moeten goedkeuring geven om een bloedmonster af te staan zodat de specifiek voorgeschreven correlatieve markertests kunnen worden uitgevoerd (rubriek 12.2.1)., 1.20 De patiënten moeten toegankelijk zijn voor behandeling en opvolging. , 1.21 De protocolbehandeling moet starten binnen 2 kalenderdagen na randomisering van de patiënt voor patiënten gerandomiseerd voor Arm 1. Patiënten gerandomiseerd voor Arm 2 moeten protocolbehandeling beginnen binnen 7 kalenderdagen na randomisatie., 1.22 De patiënt krijgt geen therapie in een gelijktijdig klinisch onderzoek en de patiënt stemt ermee in niet deel te nemen aan andere interventionele klinische studies tijdens onderzoeksbehandeling gedurende haar of zijn deelname aan deze studie., (Zie het protocol voor meer informatie)

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

2.1 Antikanker chemotherapie of biologische behandeling indien toegediend voorafgaand aan de eerste geplande dosis onderzoeksmedicatie (BBI-608 of FOLFIRI) binnen de tijdspanne die overeenstemt met de gebruikelijke cyclusbijwerking van het regime. Er wordt een uitzondering gemaakt voor orale fluoropyrimidines (bijv. capecitabine, S-1), waarbij er minimaal 10 dagen moeten verstreken zijn sinds de laatste dosis voorafgaand aan de eerste geplande dosis onderzoeksmedicatie., 2.2 Meer dan één eerdere behandeling met chemotherapie die voor gemetastaseerde ziekte is toegediend., 2.3 Zware operatie binnen 4 weken vóór randomisatie., 2.4 Patiënten met bekende hersen- of leptomeningeale metastasen worden uitgesloten, zelfs wanneer ze behandeld worden., 2.5 Vrouwen die zwanger zijn of vrouwen die borstvoeding geven. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven terwijl ze de onderzoeksbehandeling nemen en gedurende 4 weken na de laatste dosis van BBI-608 of terwijl ze worden behandeld met FOLFIRI en gedurende 180 dagen na de laatste dosis van FOLFIRI., 2.6 Maagdarmsletselaandoening(en) die, naar het oordeel van de bevoegde/hoofdonderzoeker, de absorptie van een oraal middel in belangrijke mate kan belemmeren (bijv. actieve ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, uitgebreide resectie van maag en dunne darm)., 2.7 Niet in staat of bereid zijn om dagelijks capsules BBI-608 in te slikken., 2.8 Eerdere behandeling met BBI-608 of overgevoeligheid voor BBI-608 of één van de hulpstoffen inclusief de azokleurstoffen sunset geel en allura rood. , 2.9 Niet-gecontroleerde intercurrente ziekten, waaronder, maar niet beperkt tot, lopende of actieve infectie, klinisch significante niet-helende of helende wonden, symptomatisch congestief hartfalen, onstabiele angina pectoris, klinisch significante cardiale aritmie, significante pulmonaire aandoening (kortademigheid bij rust of lichte inspanning), niet-gecontroleerde infectie of psychiatrische



aandoening/sociale omstandigheden die een hinderpaal kunnen vormen bij het zich houden aan de onderzoeksvereisten.

a. Bekend met HIV infectie en/of actieve infectie met hep B of hep C

b. Patiënten met klinisch significante ascites of pleurale effusies, 2.10

Bekende overgevoeligheid voor 5-fluorouracil/leucovorine., 2.11 Bekend gebrek aan dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD)., 2.12 Bekende overgevoeligheid voor irinotecan., 2.13 Abnormale glucuronidatie van bilirubine, bekend als Gilbert's syndroom., 2.14 Patiënten met QTc-interval > 470 milliseconden., 2.15 Voor patiënten die zullen worden behandeld met bevacizumab: zie Protocol, 2.16 Patiënten met een voorgeschiedenis van andere maligniteiten, behalve: voldoende behandelde niet-melanome huidkanker, genezend behandelde in-situ ziekte, of andere solide tumoren die genezend behandeld zijn zonder bewijs van ziekte sinds \* 3 jaar., 2.17 Een actieve aandoening die de behandeling volgens het protocol gevaarlijk kan maken of het vermogen van de patiënt om volgens het protocol te worden behandeld, kan beletten., 2.18 Elke omstandigheid (bijv. psychologisch, geografisch, enz.) die het naleven van het protocol niet toestaat.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Geneesmiddel            |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 16-02-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 49                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                                      |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                                         |
| Merknaam:       | BBI608                                                               |
| Generieke naam: | napabucasin                                                          |
| Soort:          | Geneesmiddel                                                         |
| Merknaam:       | Benda-5 FU 50 mg/ml oplossing voor injectie                          |
| Generieke naam: | 5-Fluorouracil                                                       |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering               |
| Soort:          | Geneesmiddel                                                         |
| Merknaam:       | Bendafofin 10mg/ml, oplossing voor injectie                          |
| Generieke naam: | Folinezuur/Leucovorine                                               |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering               |
| Soort:          | Geneesmiddel                                                         |
| Merknaam:       | Irinotecan Bendalis 20mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie |
| Generieke naam: | Irinotecan                                                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering               |

## Ethische beoordeling

|                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 14-09-2016             |
| Soort:              | Eerste indiening       |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 10-11-2016             |
| Soort:              | Eerste indiening       |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 20-01-2017             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 25-01-2017             |

|                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 03-02-2017             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 07-02-2017             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 30-03-2017             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 05-04-2017             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 25-09-2017             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 27-09-2017             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 20-02-2018             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 26-03-2018             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 11-05-2018             |

|                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 12-07-2018             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 16-08-2018             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 19-09-2018             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 12-10-2018             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 22-10-2018             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 15-11-2018             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 21-11-2018             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 29-04-2019             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 08-05-2019             |

|                     |                        |
|---------------------|------------------------|
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 25-09-2019             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 01-10-2019             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 31-12-2019             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 15-01-2020             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 11-05-2020             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 13-05-2020             |
| Soort:              | Amendement             |
| Toetsingscommissie: | METC Brabant (Tilburg) |
| Goedgekeurd WMO     |                        |
| Datum:              | 10-05-2021             |
| 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            | EUCTR2016-001627-31-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02753127            |
| CCMO               | NL58412.028.16         |