

Een fase 3-, gerandomiseerd, open-label-onderzoek van nivolumab gecombineerd met ipilimumab vergeleken met sunitinib-monotherapie bij proefpersonen met eerder onbehandeld, voortgeschreden of metastatisch niercelcarcinoom

Gepubliceerd: 10-12-2014 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504761-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De coprimaire eindpunten van dit onderzoek zijn de PFS bij proefpersonen met een gemiddeld en met een hoog risico, zoals...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55761

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CA209-214 - CheckMate 214

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb
Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gevorderd niercelcarcinoom, Ipilimumab, Nivolumab, Sunitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vergelijken van de PFS van nivolumab gecombineerd met ipilimumab met sunitinib-monotherapie bij proefpersonen met een gemiddeld risico en proefpersonen met een hoog risico met eerder onbehandeld mRCC, op basis van IRRC-beoordelingen.

Vergelijken van de OS van nivolumab gecombineerd met ipilimumab met sunitinib-monotherapie bij proefpersonen met een gemiddeld risico en proefpersonen met een hoog risico met eerder onbehandeld mRCC.

Secundaire uitkomstmaten

Vergelijken van de PFS van nivolumab gecombineerd met ipilimumab met sunitinib-monotherapie bij proefpersonen met elk risico met eerder onbehandeld mRCC, op basis van IRRC-beoordelingen.

Vergelijken van de OS van nivolumab gecombineerd met ipilimumab met

sunitinib-monotherapie bij

proefpersonen met elk risico met eerder onbehandeld mRCC

Schatten van het objectieve responspercentage (ORR) van nivolumab gecombineerd

met ipilimumab vergeleken met

sunitinib-monotherapie bij proefpersonen met eerder onbehandeld mRCC

(gemiddeld/hoog risico

en elk risico), op basis van IRRC-beoordelingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een fase 3-, gerandomiseerd, open-label-onderzoek van nivolumab (BMS-936558) gecombineerd met ipilimumab vergeleken met sunitinib-monotherapie bij proefpersonen met eerder onbehandeld, geavanceerd of metastatisch niercelcarcinoom (metastatic renal cell carcinoma, mRCC). In de fase 1-setting is gebleken dat nivolumab in combinatie met ipilimumab een aanzienlijk betere klinische activiteit vertoont, zoals gemeten met behulp van het objectieve responspercentage (objective response rate, ORR), dan wanneer een van beide agentia afzonderlijk wordt gebruikt. Gegeven de duurzaamheid van de responsen die in verband worden gebracht met immunotherapie, wordt verondersteld dat nivolumab in combinatie met ipilimumab tot meer klinisch voordeel zal leiden, gemeten aan de hand van de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), totale overleving (overall survival, OS) of beide in vergelijking met sunitinib, een veelgebruikte standaard van zorg in deze patiëntenpopulatie. Dit onderzoek maakt het mogelijk direct PFS en OS van de onderzoeksarmen met elkaar te vergelijken. Geen goedgekeurd geneesmiddel heeft een verbetering aangetoond in PFS of OS vergeleken met sunitinib in de fase 3-setting. Als nivolumab gecombineerd met ipilimumab een aanvaardbaar veiligheidsprofiel heeft en is aangetoond dat het PFS, OS of beide verbetert vergeleken met sunitinib, is het mogelijk dat dit onderzoek de goedkeuring ondersteunt van nivolumab in combinatie met ipilimumab bij proefpersonen met eerder onbehandeld, geavanceerd of metastatisch RCC.

Niercelcarcinoom (RCC) is verantwoordelijk voor ruwweg 3% of alle gevallen van kanker in de VS. Dit vertaalt zich in 58.000 nieuwe gevallen per jaar, met

13.000 hiermee geassocieerde sterfgevallen.¹² Metastatische ziekte wordt bij de diagnose gevonden bij 30% van de proefpersonen. Rond de 90-95% van de metastatische ziekte heeft een heldercellige histologie. Er zijn meerdere scoringssystemen beschikbaar voor het karakteriseren van de prognose bij behandelingsnaïef RCC. Twee van de vaakst gebruikte zijn het prognostisch scoringssysteem van het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center [Memorial Sloan-Kettering kankercentrum] (MSKCC) en dat van het International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Elk van deze systemen categoriseert patiënten als patiënten met een gunstig, gemiddeld of hoog risico op basis van het aantal aanwezige ongunstige prognostische factoren (0: gunstig risico, 1-2: gemiddeld risico, 3 of meer: hoog risico). De zes parameters die van belang zijn voor de prognostische scoreclassificatie volgens IMDC, zijn Karnofsky Performance Status (KPS), tijd van diagnose tot behandeling, hemoglobinewaarde, gecorrigeerde calciumconcentratie, absolute neutrofielentelling en trombocytentelling. De vijf parameters die zijn opgenomen in de prognostische score volgens MSKCC, zijn KPS, nefrectomiestatus, hemoglobinewaarde, LDH en gecorrigeerde calciumconcentratie. De tijd vanaf diagnose tot behandeling wordt vaak gebruikt in plaats van de nefrectomiestatus. Bij elk systeem is gebleken dat het totale aantal ongunstige prognostische factoren correleert met de totale overleving. Ongeveer 25% van de patiënten behoort tot de groep met een gunstig risico, 50% behoort tot de groep met een gemiddeld risico en 25% behoort tot de groep met een hoog risico (mOS: ~ 9 maanden). In een analyse van 1.028 patiënten die zijn gescoord met gebruikmaking van het IMDC-systeem, is de mediane OS voor patiënten met een gunstig, gemiddeld of hoog risico respectievelijk 43,2 maanden, 22,5 maanden en 7,8 maanden.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504761-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De coprimaire eindpunten van dit onderzoek zijn de PFS bij proefpersonen met een gemiddeld en met een hoog risico, zoals beoordeeld door een Independent Radiology Review Committee [onafhankelijke radiologietoetsingscommissie] (IRRC) en de OS bij proefpersonen met een gemiddeld en met een hoog risico. De eindanalyse van PFS vindt plaats na 583 voorvallen. De eindanalyse van de OS vindt plaats na ongeveer 639 voorvallen (d.w.z. sterfgevallen). Interimanalyses van de OS vinden plaats ten tijde van de eindanalyse van de PFS en nadat minimaal 479 voorvallen (75% van de beoogde OS-voorvallen nodig voor eindanalyse) zijn opgetreden. De belangrijkste secundaire eindpunten zijn PFS ongeacht prognostische score, OS ongeacht prognostische score en ORR.

Onderzoekopzet

Dit is een fase 3-, gerandomiseerd, open-label-onderzoek van nivolumab 3 mg/kg

gecombineerd met ipilimumab 1 mg/kg elke 3 weken voor 4 doses gevolgd door nivolumab 3 mg/kg elke 2 weken vs. sunitinib-monotherapie met gebruikmaking van de goedgekeurde dosis en het goedgekeurde schema (50 mg per os eenmaal daags gedurende 4 weken gevolgd door 2 weken onderbreking, elke cyclus) bij volwassen (≥ 18 jaar) proefpersonen met eerder onbehandeld geavanceerd of metastatisch RCC. Het onderzoek zal naar verwachting ongeveer 820 proefpersonen randomiseren met een gemiddelde of ongunstige prognose en tot ongeveer 250 proefpersonen met een gunstige prognose volgens de IMDC-criteria. Tumorweefsel van een onresecteerbare of metastatische ziektelocatie moet door de centrale leverancier worden ontvangen om te worden gerandomiseerd. Proefpersonen moeten lijden aan geavanceerd (niet ontvankelijk voor curatieve chirurgie of bestraling) of metastatisch (AJCC-stadium IV) RCC en mogen geen eerdere systemische therapie hebben ondergaan voor de behandeling van geavanceerd of metastatisch RCC. Eerdere adjuvante of neoadjuvante therapie is toegestaan als dergelijke therapie geen agens bevatte dat is gericht op VEGF of VEGF-receptoren en minimaal 6 weken voorafgaand aan randomisatie werd voltooid. De proefpersonen zullen 1:1 worden gerandomiseerd en gestratificeerd naar prognostische score volgens IMDC (0 vs. 1-2 vs. 3-6) en regio (VS vs. Canada/W-Europa/N-Europa vs. rest van de wereld). Dit onderzoek zal bestaan uit drie fasen: screening, behandeling en follow-up. De proefpersonen zullen binnen 28 dagen na de eerste dosis screeningbeoordelingen ondergaan om te bepalen of zij in aanmerking komen. De proefpersonen zullen worden gerandomiseerd aan arm A (nivolumab 3 mg/kg i.v. gecombineerd met ipilimumab 1 mg/kg i.v. elke 3 weken voor 4 doses, gevolgd door nivolumab 3 mg/kg of 240 mg i.v. elke 2 weken of 480 mg om de 4 weken) of arm B (sunitinib met gebruikmaking van de goedgekeurde dosis en het goedgekeurde schema van 50 mg per os per dag gedurende 4 weken, gevolgd door twee weken onderbreking, continu). De proefpersonen zullen worden beoordeeld op respons (RECIST 1.1) door CT of MRI vanaf 12 weken (± 1 week) na randomisatie en daarna elke 6 weken (± 1 week) gedurende de eerste 13 maanden en dan elke 24 weken tot progressie of staken van de behandeling, welk daarvan het laatst plaatsvindt. De behandeling zal voortduren tot ziekteprogressie of staken van de behandeling als gevolg van toxiciteit, terugtrekking van de toestemming voor het onderzoek, of beëindiging van het onderzoek. De proefpersonen zullen na het voltooien van de follow-upbezoeken elke 3 maanden worden gevolgd op overleving. De proefpersonen mogen doorgaan met de onderzoeksbehandeling na initiële door de onderzoeker beoordeelde RECIST 1.1-gedefinieerde progressie indien de onderzoeker van oordeel is dat zij klinisch profijt hebben en het onderzoeksgeneesmiddel verdragen. Dergelijke proefpersonen moeten stoppen met de onderzoeksbehandeling als verdere progressie wordt gedocumenteerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De medische interventies zijn BMS-936558 (nivolumab) gecombineerd met ipilimumab, geleverd door het sponsorbedrijf, en sunitinib. Arm A: Nivolumab moet worden toegediend als een ongeveer 30 minuten durende intraveneuze infusie. Aan het eind van de infusie wordt de lijn doorgespoeld met een voldoende hoeveelheid normale zoutoplossing. Ipilimumab

wordt dan toegediend als een ongeveer 30 minuten durende intraveneuze infusie. Tijdens cycli 1-2 worden nivolumab en ipilimumab tweemaal gegeven, elke 3 weken voor 4 doses op dag 1 week 1 en dag 1 week 4. Vanaf cyclus 3 wordt nivolumab aan de patiënt gegeven als een 60 minuten durende infusie elke 2 weken op dag 1 week 1, dag 1 week 3 en dag 1 week 5. Arm B: 50 mg sunitinib wordt oraal ingenomen gedurende 4 weken gevolgd door 2 weken onderbreking continu. Er zijn voor nivolumab geen dosisverhogingen of -verlagingen toegestaan. Dosiswijzigingen voor sunitinib zijn toegestaan volgens het etiket van het goedgekeurde product. Maximaal 2 dosisverminderingen van sunitinib in stappen van 12,5 mg zijn toegestaan. Een behandelingscyclus wordt bepaald als 6 weken in beide armen A en B.

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek wordt van de patiënten verwacht dat zij meerdere bezoeken aan het centrum brengen, waar zij lichamelijke onderzoeken zullen ondergaan, meting van de vitale functies waaronder zuurstofsaturatieniveaus, bloedtests voor veiligheidsbeoordeling, zwangerschapstests (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en monitoring op bijwerkingen. Bovendien zullen de patiënten elke 6 weken (vanaf week 12) radiografische beoordelingen ondergaan van hun tumor(en) (met CT of MRI) gedurende de eerste 13 maanden en dan elke 24 weken tot progressie of staken van de behandeling, welk van beide het laatste plaatsvindt.

Voor onderzoeksdoeleinden zullen bij bepaalde bezoeken bloedmonsters worden afgenomen, waaronder biomarkermonsters.

De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek wordt uitgevoerd, zou in het algemeen worden beschouwd als hoger dan de standaard van zorg. Deze procedures worden uitgevoerd door geoefende medische professionals en er zal alles aan worden gedaan om eventuele risico's of ongemak voor de patiënt zo veel mogelijk te beperken. Behandeling voor kanker heeft vaak bijwerkingen, waarvan sommige levensbedreigend zijn. Vanwege de mogelijkheid van klinisch belangrijke aan nivolumab en ipilimumab gerelateerde bijwerkingen (adverse events, AE) waarvoor vroege herkenning en prompt interventie zijn vereist, zijn

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
NL

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd Uxbridge Business Park, Sanderson Road
Uxbridge UB8 1DH
NL

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. Ondertekende schriftelijke informatie- en toestemmingsverklaring
 - a) Proefpersonen moeten een door de IRB/METC goedgekeurd, schriftelijk informatie- en toestemmingsformulier hebben ondertekend en gedateerd in overeenstemming met de richtlijnen van de regelgevende instanties en van de instelling. Dit moet worden verkregen voorafgaand aan de uitvoering van protocolgerelateerde procedures die geen deel uitmaken van de normale zorg voor de proefpersoon.
 - b) De proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om zich te houden aan geplande bezoeken, het behandelingsschema, laboratoriumtests, en andere eisen van het onderzoek.
2. Doelpopulatie
 - a) Histologische bevestiging van RCC (renal cell carcinoma [niercelcarcinoom]) met een heldercellige component.
 - b) Geavanceerd (niet ontvankelijk voor curatieve chirurgie of bestralingstherapie) of metastatisch (AJCC-stadium IV) RCC
 - c) Zonder voorgaande systemische therapie voor RCC, maar met de volgende uitzondering:
 - i) Een eerdere adjuvante of neoadjuvante therapie voor volledig resecteerbaar

RCC, indien deze

therapie geen werkzame stof bevatte met als doel VEGF of VEGF-receptoren en indien

de terugkeer pas ten minste zes maanden na de laatste dosis adjuvante of neoadjuvante

therapie optrad.

d) KPS (Karnofsky Performance Status [Karnofsky prestatiestatus]) van minimaal 70%

e) Meetbare ziekte in overeenstemming met RECIST v1.1 f) Tumorweefsel (FFPE-archief of recent verkregen) moet worden ontvangen door de centrale leverancier (blokje of ongekleurde glaasjes) zodat de proefpersoon voor de onderzoeksbehandeling kan worden gerandomiseerd.

(Opmerking: Aspiratie met fijne naald [Fine Needle Aspiration, FNA] en monsters van botmetastasen kunnen niet worden geaccepteerd voor indiening).

g) Patiënten uit de risicocategorieën gunstig, gemiddeld of ongunstig komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek. De patiënten moeten bij de registratie in categorieën worden onderverdeeld, in overeenstemming met hun risicostatus gunstig, gemiddeld of ongunstig.

Om in aanmerking te komen voor indeling in het cohort gemiddeld, moet ten minste aan een van de volgende prognostische factoren in overeenstemming met de International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC [Internaal metastatische niercelkanker-database consortium])-criteria, worden voldaan:

i) KPS gelijk aan 70%

ii) Minder dan 1 jaar verstreken tussen diagnose en randomisatie

iii) Hemoglobine lager dan de ondergrens van de normaalwaarden (lower limit of normal, LLN)

iv) De gecorrigeerde calciumconcentratie is hoger dan de bovengrens van de normaalwaarden (upper limit of normal, ULN)

v) De absolute neutrofielentelling is hoger dan de bovengrens van de normaalwaarden (ULN)

vi) De trombocytentelling is hoger dan de bovengrens van de normaalwaarden (ULN)

Indien aan geen van bovenstaande criteria wordt voldaan, komt de proefpersoon alleen in aanmerking voor het cohort gunstig risico. Het aantal inschrijvingen voor het cohort gunstig risico is mogelijk eerder bereikt dan het aantal inschrijvingen voor de cohorten gemiddeld risico en ongunstig risico.

3. Leeftijd en vruchtbaarheidsstatus

a) Mannen en vrouwen, leeftijd ≥ 18 jaar

b) Bij vrouwen die zwanger kunnen worden (women of childbearing potential, WOCBP) moet een zwangerschapstest (op serum of urine) worden uitgevoerd (minimale sensitiviteit 25 IE/l of equivalente eenheden HCG) binnen 24 uur voorafgaand aan het starten met het onderzoeksgeneesmiddel.

c) Vrouwen mogen geen borstvoeding geven

d) Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten bereid zijn om een geschikte anticonceptiemethode(n) te gebruiken gedurende 30 dagen (duur van de ovulatiecyclus) plus het aantal dagen dat nodig is voordat het geneesmiddel vijf halfwaardetijden heeft doorlopen. De terminale halfwaardetijd van nivolumab is tot 25 dagen en van ipilimumab tot 18 dagen. De terminale

halfwaardetijd van de actieve metaboliet van sunitinib is tot 110 uur.

i) Vrouwen die zwanger kunnen worden en, die zijn gerandomiseerd voor de behandeling met nivolumab + ipilimumab moeten een geschikte anticonceptiemethode gebruiken gedurende 23 weken (30 dagen plus de tijd die voor

nivolumab nodig is om vijf halfwaardetijden te doorlopen) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

ii) Vrouwen die zwanger kunnen worden, die zijn gerandomiseerd voor de behandeling met sunitinib moeten een geschikte anticonceptiemethode gebruiken gedurende 8 weken (30 dagen plus de tijd die nodig is voor de actieve metaboliet van sunitinib om vijf halfwaardetijden te doorlopen)

e) Mannen die seksueel actief zijn met een vrouw in de vruchtbare leeftijd, moeten bereid zijn de instructies op te volgen voor gebruik van anticonceptiemethode(n) gedurende 90 dagen (duur van de levenscyclus van sperma) plus de tijd die nodig is voor het onderzoeksgeneesmiddel om vijf halfwaardetijden te doorlopen. De terminale halfwaardetijd van nivolumab is tot 25 dagen en van ipilimumab tot 18 dagen. De terminale halfwaardetijd van de actieve metaboliet van sunitinib is tot 110 uur.

i) Niet van toepassing volgens herziene protocol 04: Mannen die zijn gerandomiseerd voor de behandeling met nivolumab gecombineerd met ipilimumab, die seksueel actief zijn met een vrouw in de vruchtbare leeftijd, moeten anticonceptie blijven gebruiken gedurende 31 weken (90 dagen plus de tijd die nodig is voor nivolumab om vijf halfwaardetijden te doorlopen) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

ii) Mannen die zijn gerandomiseerd voor de behandeling met sunitinib, die seksueel actief zijn met een vrouw in de vruchtbare leeftijd, moeten anticonceptie blijven gebruiken gedurende 16 weken (90 dagen plus de tijd die nodig is voor de actieve metaboliet van sunitinib om vijf halfwaardetijden te doorlopen) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

f) Mannen met azoöspermie en vrouwen die zwanger kunnen worden, die aanhoudend niet-heteroseksueel actief zijn, hoeven niet te voldoen aan de anticonceptie-eisen. Deze vrouwen moeten echter wel een zwangerschapstest ondergaan, zoals deze werd beschreven in dit gedeelte. De onderzoekers moeten vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met vrouwen in de vruchtbare leeftijd, informeren over het belang van het voorkomen van zwangerschap en over de implicaties die een onverwachte zwangerschap heeft. De onderzoekers moeten de vrouwen in de vruchtbare leeftijd en mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met vrouwen in de vruchtbare leeftijd, informeren over het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethoden. Zeer effectieve anticonceptiemethoden hebben een percentage van < 1% kans op een mogelijke zwangerschap indien consequent en correct gebruikt. De proefpersonen moeten overeenkomen minimaal twee anticonceptiemethoden uit de volgende lijst te zullen gebruiken, waarbij geldt dat een van de methoden zeer effectief moet zijn en de tweede methode zeer effectief of minder effectief mag zijn:

ZEER EFFECTIEVE ANTICONCEPTIEMETHODEN

- Mannencondoom met zaaddodend middel
- Hormonale anticonceptiemethoden, inclusief de gecombineerde anticonceptiepil, vaginale hormoonring, prikpil, hormoonstaafje en spiraaltje (intrauterine device, IUD) zoals Mirena® voor gebruik door de vrouw in de vruchtbare leeftijd of door de vrouwelijke partner in de vruchtbare leeftijd van de mannelijke proefpersoon. Vrouwelijke partners van mannelijke proefpersonen mogen een hormonaal anticonceptiemiddel gebruiken als een van de acceptabele methoden van anticonceptie, daar zij geen onderzoeksgeneesmiddel zullen krijgen
- Niet-hormonale spiraaltjes zoals ParaGard*
- Tubaligatie
- Vasectomie
- Volledige onthouding*

*Volledige onthouding wordt gedefinieerd als volledige vermijding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap en is een acceptabele vorm van anticonceptie voor alle onderzoeksgeneesmiddelen. Proefpersonen die voor volledige onthouding kiezen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

zie punt j

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 05-01-2015
Aantal proefpersonen: 22
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Opdivo
Generieke naam: Nivolumab
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Sutent
Generieke naam: Sunitinib (malate)
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Yervoy
Generieke naam: Ipilimumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-12-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 04-03-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 20-03-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 29-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	CTIS2023-504761-23-00
EudraCT	EUCTR2014-001750-42-NL
CCMO	NL49608.031.14