

Een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenteronderzoek van Olaparib onderhoudsmonotherapie bij patiënten met gBRCA gemuteerde metastatische pancreaskanker bij wie de ziekte geen progressie heeft vertoond bij eerstelijns op platinum gebaseerde chemotherapie

Gepubliceerd: 25-09-2014 Laatst bijgewerkt: 22-04-2024

De primaire doelstelling van dit onderzoek is: - Bepalen van de doeltreffendheid van Olaparib onderhoudsmonotherapie vergeleken met placebo door de progressievrije overleving (progression free survival, PFS). De secundaire doelstellingen van dit...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55810

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D081FC00001 POLO 217674

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Alvleesklier carcinoom, Alvleesklier kanker, Pancreas carcinoom, Pancreas kanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alvleesklierkanker, BRCA, Olaparib, Pancreaskanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van dit onderzoek is:

- Progressievrije overleving (PFS) naar BICR met gebruikmaking van de gewijzigde RECIST 1.1.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten van dit onderzoek zijn:

- Totale overleving (waargenomen en voorspeld met gebruikmaking van waargenomen PFS- en OS-gegevens).
- Tijd van randomisatie tot tweede progressie (PFS2).
- Tijd van randomisatie tot eerste opvolgende therapie of overlijden (TFST).
- Tijd van randomisatie tot tweede opvolgende therapie of overlijden (TSST).
- Tijd van randomisatie tot staken van de onderzoeksbehandeling of overlijden (TDT).
- Objectief responspercentage naar BICR met gebruikmaking van gewijzigde RECIST 1.1 criteria voor beoordeelbare patiënten.
- Ziektecontrolepercentage na 16 weken naar BICR met gebruikmaking van

gewijzigde RECIST 1.1 criteria.

- Aangepaste gemiddelde verandering vanaf de baseline in globale QoL-score uit de EORTC-QLQ-C30 vragenlijst.

De veiligheidsuitkomstmaat van dit onderzoek is:

- Bijwerking (Adverse Event, AE), lichamelijk onderzoek, vitale functies, waaronder bloeddruk (blood pressure, BP), pols, elektrocardiogram (ecg) en laboratoriumbevindingen waaronder klinische chemie en hematologie.

De verkennende uitkomstmaten van dit onderzoek zijn:

- Aangepaste gemiddelde verandering vanaf de baseline op EORTC-QLQ-C30 functioneringsdomeinen (lichamelijk, rolfunctioneren, cognitief, emotioneel, sociaal), op EORTC-QLQ-C30 + PAN26-symptoomschalen en -thema's (pijn, vermoeidheid, misselijkheid, gewichtsverlies (of problemen met gewichtstoename/verlies van eetlust), geelzucht en op de performancestatus gemeten door de ECOG-performancestatus-schaal.
- Aantal, type en reden van ziekenhuisopnamen en ziekenhuisbezoeken, uitgevoerde procedures en duur van ziekenhuisopnamen.
- De health state utility afgeleid uit het HRQL-instrument, de EuroQoL EQ5D.
- Totale overleving aangepast voor de impact van opvolgende PARP-remmers (of andere mogelijk actieve onderzoeksmiddelen (indien van toepassing, ter ondersteuning van vergoedingsvaststellingen).
- BRCA1- en/of BRCA2-mutatiestatus in tumor.
- Geïdentificeerde mogelijke weefselbiomarkers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Protocol v1.0 31-Mar-2014, paragraaf 1.1, pagina's 24 and 28:
Hieronder zijn een aantal kernzinnen geciteerd en vertaald.

[...] Ondanks de ontwikkeling van meer 'actieve' behandelingen voor eerste behandeling van metastatische pancreaskanker in de afgelopen tien jaar, suggereren hun beperkte absolute voordeel en aanzienlijke toxiciteit sterk dat het verbeteren van de resultaten van initiële therapie voor metastatische pancreaskanker een onvervulde medische behoefte is. Bovendien is er tot op heden geen klinische of moleculaire marker die voorspellend zou zijn voor verhoogde waarschijnlijkheid van profijt van systemische behandelingen voor pancreaskanker.

[...]

Fase I en proof-of-concept fase II studies hebben aangetoond dat PARP remmers aanzienlijke activiteit laten zien met beperkte toxiciteit wanneer het wordt gebruikt als enige behandeling voor gBRCA1/2 mutatie-geassocieerde borst, eierstok- en pancreaskanker .

De huidige studie is een belangrijke stap in het definiëren van de rol van Olaparib als een PARP remmer bij patiënten met schadelijke kiembaan BRCA1/2 mutaties en gemetastaseerde pancreaskanker en de strategie van wissel onderhoud ter verlenging van het onder controle houden van de ziekte na een gunstig effect van een op platinum gebaseerde behandeling zoals is gesuggereerd voor gBRCA-gemuteerde eierstokkanker.

[...]

Als het onderzoek succesvol is zal het patiënten een relatief niet-toxische orale therapie geven die progressie zal vertragen na het stoppen met eerstelijns op platinum gebaseerde chemotherapie.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit onderzoek is:

- Bepalen van de doeltreffendheid van Olaparib onderhoudsmonotherapie vergeleken met placebo door de progressievrije overleving (progression free survival, PFS).

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Bepalen van de doeltreffendheid van Olaparib onderhoudsmonotherapie vergeleken met placebo.
- Beoordelen van het effect van Olaparib op de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (Health-related Quality of Life, HRQoL), zoals gemeten door de EORTC QLQ-C30 global QoL schaal.

De veiligheidsdoelstelling van dit onderzoek is:

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van Olaparib onderhoudsmonotherapie.

De verkennende doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Beoordelen van het effect van Olaparib op het functioneren, zoals gemeten door de EORTC QLQ-C30 functioneringsdomeinen (lichamelijk, rolfunctioneren, cognitief, emotioneel en sociaal).
- Beoordelen van het effect van Olaparib op pancreaskankersymptomen zoals gemeten door de EORTC QLQ-PAN26 thema's en schalen.
- Beoordelen van klinisch relevante symptomen zoals gemeten door de EORTC QLQ-C30 en PAN26, waaronder pijn, vermoeidheid, misselijkheid, gewichtsverlies (of problemen met gewichtstoename/verlies van eetlust), geelzucht.
- Beoordelen van verandering in performancestatus zoals gemeten door de ECOG-performancestatus-schaal.
- Onderzoeken van de gezondheidseconomische impact van behandeling en de ziekte op het ziekenhuisgerelateerde gebruik van middelen en health state utility.
- Verkennen van methoden voor het schatten van de algehele overleving (overall survival, OS) met een aanpassing voor de impact van de controlegroep die daaropvolgend polyadenosine 5'difosforibose [poly (ADP-ribose)] polymerase (PARP)-remmers krijgt of verstoringen van het evenwicht tussen de behandelingsgroepen voor andere mogelijk actieve middelen.
- Bepalen van de frequentie en beschrijven van de aard van BRCA-mutatie(s) in tumormonsters en vergelijken daarvan met de germline BRCA-mutatiestatus.
- Identificeren van op tumorweefsel gebaseerde biomarkers (inclusief maar niet beperkt tot somatische BRCA1/2-mutaties, BRCA-methylatie en/of andere HRD biomarkers) die gebruikt zouden kunnen worden voor het sturen van toekomstige patiëntsegmentatiebenaderingen voor ontwikkeling
- Toekomstig verkennend onderzoek naar factoren die van invloed zouden kunnen zijn op de ontwikkeling van kanker en/of de reactie op de behandeling (waar de reactie breed is gedefinieerd, zodat deze ook doeltreffendheid, verdraagbaarheid of veiligheid omvat) kan worden uitgevoerd op de afgenomen en opgeslagen tumormonsters (indien beschikbaar), bloedmonsters op dag 1 en op de ziekteprogressie of op het overgebleven weefselmateriaal dat is afgenomen als onderdeel van het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenteronderzoek ter beoordeling van de doeltreffendheid van Olaparib onderhoudsmonotherapie bij patiënten met metastatische pancreaskanker met gBRCA-mutaties [gedocumenteerde mutatie in gBRCA1 of gBRCA2] waarvan wordt voorspeld dat deze schadelijk of vermoedelijk schadelijk is (bekend of voorspeld is dat deze schadelijk is/leidt tot verlies van functie) en waarvan de tumoren geen progressie hebben vertoond na minimaal 16 weken op eerstelijns op platinum gebaseerde chemotherapie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten zullen in een verhouding van 3:2 (Olaparib:placebo) (met gebruik van een IVRS) worden gerandomiseerd aan de behandelingen zoals hieronder gespecificeerd: > Olaparib tabletten per os. 300 mg tweemaal daags > Placebotabletten tweemaal daags
Onderzoeksproduct, dosering en wijze van toediening Olaparib is verkrijgbaar als groene filmomhulde tablet die 150 mg of 100 mg Olaparib bevat. De patiënten worden oraal onderzoeksbehandeling toegediend in een dosis van 300 mg tweemaal daags (bid). De geplande dosis van 300 mg bid zal bestaan uit twee 150 mg tabletten bid waarbij 100 mg tabletten worden gebruikt voor het uitvoeren van dosisverminderingen. Placebo zal beschikbaar zijn als groene filmomhulde tabletten die er net zo uitzien als de Olaparib tabletten. Deze dienen te worden ingenomen volgens de instructies voor Olaparib tabletten.

Inschatting van belasting en risico

Met ingang van 2 oktober 2013 zullen naar schatting 2.103 patiënten met een ovarium-, borst-, maag-, pancreastumor of andere vaste tumor behandeling hebben gekregen met Olaparib in het dosisbereik van 10 mg qd tot 600 mg bid in door AstraZeneca gesponsorde, door de onderzoeker gesponsorde en samenwerkende groepsonderzoeken. Olaparib is gegeven als hetzij monotherapie (18 onderzoeken, naar schatting 1.214 patiënten) of in combinatie met andere chemotherapie/antikankermiddelen (25 onderzoeken, naar schatting 889 patiënten). Veel van deze combinatieonderzoeken lopen nog.

De meeste patiënten hebben tot nu toe de capsuleformulering van Olaparib gekregen (naar schatting 1.635 patiënten). Ongeveer 468 patiënten hebben tot nu toe de tabletformulering gekregen. Ongeveer 304 patiënten hebben comparator of placebo gekregen gedurende het gehele Olaparib ontwikkelingsprogramma. Een analyse van monotherapiegegevens in 12 door AstraZeneca gesponsorde monotherapieonderzoeken bij 975 patiënten die Olaparib in capsulevorm is gegeven schatte dat ten tijde van de databasesluiting voor de 12 onderzoeken 16,1% (157/975) van de patiënten gedurende *12 maanden is blootgesteld aan Olaparib in capsulevorm. Bovendien kregen 41/975 patiënten behandeling gedurende >24 maanden (de langste duur was 44 maanden).

Uit de tot nu toe beschikbare gegevens blijkt geen bewijs van onverwachte toxiciteit na langdurige blootstelling aan Olaparib (capsule) monotherapie. Olaparib als monotherapie in doseringen tot 400 mg bid als capsule wordt in het algemeen goed verdragen.

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, vermoeidheid, braken, diarree, pijn in de bovenbuik, dyspnoe, verminderde eetlust, dyspepsia, duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie, hoesten, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie en anemie voornamelijk licht tot matig (CTCAE-graad *2) van ernst. Bovendien is bij een klein aantal patiënten MDS/AML of pneumonitis

waargenomen en geïdentificeerd als belangrijke risico's.

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Pepparedsleden 1
Sodertalje SE-15185
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Pepparedsleden 1
Sodertalje SE-15185
SE

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)

Voor inclusie in het onderzoek moeten patiënten voldoen aan de volgende criteria:

1. Levering van een getekend en gedateerd informatie-en toestemmingsformulier voordat onderzoeks specifieke procedures worden uitgevoerd

2. De patiënten moeten mannen of vrouwen zijn met een leeftijd van * 18 jaar
3. Histologisch of cytologisch bevestigd pancreasadenocarcinoom behandeld met initiële chemotherapie voor metastatische ziekte, zonder bewijs van ziekteprogressie bij behandeling
4. Patiënten met meetbare ziekte en/of niet-meetbaar of niet aanwezig bewijs van ziekte beoordeeld op de baseline via CT (of MRI, als CT is gecontra-indiceerd) zullen in dit onderzoek worden ingeschreven. RECIST 1.1 is aangepast om de beoordeling van progressie als gevolg van nieuwe laesies mogelijk te maken bij patiënten zonder bewijs van ziekte op de baseline.
5. Gedocumenteerde mutatie in gBRCA1 of gBRCA2 waarvan is voorspeld dat deze schadelijk of vermoedelijk schadelijk is (waarvan bekend is dat deze schade veroorzaakt/leidt tot verlies van functie)
6. Patiënten die worden behandeld met een eerstelijns op platina gebaseerd (cisplatine, carboplatine of oxaliplatine) regime voor metastatische pancreaskanker, zijn minimaal 16 weken continu met platina behandeld en bij hen is volgens de onderzoeker geen sprake van bewijs van progressie. Patiënten die minimaal 16 weken een platinaregime hebben gebruikt maar bij wie dit is gestaakt vanwege toxiciteit, maar die de overige geneesmiddelen van hun regime zijn blijven gebruiken, komen ook in aanmerking als er geen bewijs is van ziekteprogressie binnen 4 weken na hun laatste dosis chemotherapie.
7. Patiënten die platina hebben gekregen als mogelijk curatieve behandeling voor een eerdere kanker (bv. ovariumkanker) of als adjuvante/neoadjuvante behandeling voor pancreaskanker, komen in aanmerking, mits minimaal 12 maanden zijn verstreken tussen de laatste dosis op platina gebaseerde behandeling en de start van op platina gebaseerde chemotherapie voor metastatische pancreaskanker.
8. Patiënten moeten normale orgaan- en beenmergfunctie hebben gemeten binnen 4 weken voorafgaand aan de toediening van onderzoeksbehandeling zoals hieronder gedefinieerd:
 - **Hemoglobine * 9,0 g/dl zonder bloedtransfusies (transfusie van packed red blood cells en bloedplaatjestransfusies) in de voorafgaande 28 dagen
 - **Absolute neutrofielentelling (Absolute neutrophil count, ANC) * $1,5 \times 10^9/l$
 - **Witte bloedcellen (White blood cells, WBC) $> 3 \times 10^9/l$
 - **Geen kenmerken die MDS/AML suggereren op een uitstrijkje van perifeer bloed
 - **Bloedplaatjestelling * $100 \times 10^9/l$
 - **Totaal bilirubine * $1,5 \times$ de institutionele bovengrens van normaal
 - **AST (SGOT)/ALT (SGPT) * $2,5 \times$ de institutionele bovengrens van de normale waarde, tenzij levermetastasen aanwezig zijn, in welk geval zij * $5 \times$ ULN moeten zijn
 - **Serumcreatinine * $1,5 \times$ de institutionele bovengrens van normaal (ULN)
9. ECOG-performancestatus 0-1 op de datum van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier
10. Postmenopauzaal of bewijs van niet-vruchtbare status voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: negatieve zwangerschapstest op urine of serum.
Postmenopauzaal wordt gedefinieerd als:
 - **Amenorroe gedurende 1 jaar of langer na staken van exogene hormonale behandelingen
 - **Luteïniserend hormoon (LH)- en follikelstimulerend hormoon (FSH)-niveaus in

het postmenopauzale bereik voor vrouwen onder de 50

****Door bestraling geïnduceerde oöforectomie met de laatste menstruatie > 1 jaar geleden**

****Door chemotherapie geïnduceerde menopauze met een interval > 1 jaar sinds de laatste menstruatie**

****Chirurgische sterilisatie (bilaterale oöforectomie of hysterectomie)**

11. De patiënt is bereid en in staat zich te houden aan het protocol gedurende de duur van het onderzoek, inclusief het ondergaan van behandeling en geplande bezoeken en onderzoeken

12. In formaline gefixeerd, in paraffine ingebed (formaline fixed paraffin embedded, FFPE) tumormonster van de primaire tumor of een metastatische locatie indien beschikbaar of 3 ongekleurde cytologieslides indien beschikbaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten mogen niet aan het onderzoek deelnemen als aan een of meer van de volgende exclusiecriteria wordt voldaan:

1. Betrokkenheid bij de planning en/of uitvoering van het onderzoek (is van toepassing op medewerkers van AstraZeneca en/of medewerkers in het onderzoekscentrum).
2. gBRCA1- en/of gBRCA2-mutaties die worden beschouwd als niet-schadelijk (bv. *Varianten van onzekere klinische significantie*, of *Variant van onbekende significantie*, of *Variant, gunstig polymorfisme* of *benigne polymorfisme* enz.).
3. Progressie van de tumor tussen de start van eerstelijns op platina gebaseerde chemotherapie voor metastatische pancreaskanker en randomisatie.
4. Cytotoxische chemotherapie of niet-hormonale gerichte therapie binnen 28 dagen na cyclus 1 dag 1 is niet toegestaan. Palliatieve radiotherapie moet 14 dagen of langer voorafgaand aan cyclus 1 dag 1 zijn voltooid. De patiënt kan een stabiele dosis bisfosfonaten of denosumab krijgen voor botmetastasen, voorafgaand en tijdens het onderzoek, zolang hiermee minimaal 2 weken voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling is begonnen.
5. Eerdere randomisatie in het huidige onderzoek.
6. Blootstelling aan onderzoeksproduct binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welk van beide het langst is) voorafgaand aan randomisatie.
7. Elke eerdere behandeling met een PARP-remmer, waaronder Olaparib.
8. Patiënten met secundaire primaire kanker, **UITZONDERINGEN**: adequaat behandelde niet-melanoom huidkanker, curatief behandelde in-situ kanker van de cervix, ductuscarcinoom in-situ (Ductal Carcinoma in Situ, DCIS), stadium 1 graad 1 endometriumcarcinoom of andere vaste tumoren waaronder lymfomen (zonder beenmergbetrokkenheid), curatief behandeld zonder bewijs van ziekte gedurende * 5 jaar voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek.
9. ECG in rust met QTc * 450 msec gedetecteerd op 2 of meer tijdpunten binnen een periode van 24 uur of een familieanamnese van lang-QT-syndroom. Als het ECG

een QTc * 450 msec aangeeft, komt de patiënt alleen in aanmerking als een herhalings-ECG een QTc van * 450 msec aangeeft.

10. Gelijktijdig gebruik van bekende krachtige CYP3A4/5-remmers zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, telithromycine, clarithromycine en nelfinavir.

11. Aanhoudende toxiciteiten (* CTCAE graad 2) veroorzaakt door eerdere kankertherapie, exclusief alopecia en CTCAE graad 3 perifere neuropathie.

12. Patiënten met myelodysplastisch syndroom/acute myeloïde leukemie.

13. Ingrijpende chirurgie binnen 2 weken na het begin van de onderzoeksbehandeling: de patiënten moeten zijn hersteld van eventuele effecten van ingrijpende chirurgie.

14. Immuungecompromitteerde patiënten, patiënten van wie bekend is dat ze seropositief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

15. Klinisch significante, niet onder controle zijnde medische aandoeningen zijn niet toegestaan (bv. actieve infectie waarvoor IV-antibiotica noodzakelijk zijn, symptomatisch congestief hartfalen, instabiele angina pectoris, recent (3 maanden) myocardinfarct, uitgebreide bilaterale interstitiële longziekte, psychiatrische ziekte die het vermogen om zich te houden aan de onderzoeksprocedures zou beperken en andere medische aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt in een situatie plaatsen waarin hij/zij een onaanvaardbaar risico heeft op toxiciteit. NB: Diabetes die onder controle wordt gehouden met medicatie, sluit deelname aan het onderzoek niet uit.

16. Patiënten met een voorgeschiedenis van behandelde metastasen in het CZS komen in aanmerking, mits zij voldoen aan alle volgende criteria: Ziekte buiten het CZS is aanwezig. Geen bewijs voor tussentijdse progressie tussen het afronden van de behandeling die is gericht op het CZS en het radiografisch onderzoek bij de screening. Geen voorgeschiedenis van intracraniale bloeding of ruggenmergbloeding. Minimaal 2 weken tussen het voltooien van radiotherapie en cyclus 1 dag 1 en herstel van significante (graad * 3) acute toxiciteit zonder doorlopende noodzaak voor * 10 mg prednison per dag of een equivalente dosis van een andere corticosteroïde.

17. Patiënten die oraal toegediende medicatie niet kunnen doorslikken en patiënten met gastro-intestinale aandoeningen waarvan het waarschijnlijk is dat zij de absorptie van het onderzoeksgeneesmiddel verstoren.

18. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

19. Eerder allogene beenmergtransplantatie.

20. Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor Olaparib of voor een van de hulpstoffen van het product.

21. Transfusies van vol bloed in de laatste 120 dagen voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek die gBRCA-tests kunnen verstoren (transfusies van packed red blood cells en bloedplaatjes zijn aanvaardbaar, zie voor de timing inclusie criteriumnummer 8).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-04-2016
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nog niet beschikbaar
Generieke naam:	Olaparib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	11-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2021
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	EUCTR2014-001589-85-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02184195
CCMO	NL50342.028.14