

Een open-label fase 1/2-hoofdonderzoek met één groep ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van ponatinib met chemotherapie bij pediatrische patiënten met Philadelphia-chromosoom-positieve (Ph+) acute lymfatische leukemie (ALL) die gerecidiveerd zijn, resistent of intolerant zijn voor een eerdere behandeling met een tyrosinekinaseremmer of de T315I-mutatie hebben

Gepubliceerd: 21-12-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Primaire doelstellingen: Primaire doelstelling fase 1 • Het bepalen van de RP2D van ponatinib (tablet en AAF) in combinatie met chemotherapie. Primaire doelstelling fase 2 • Het bepalen van de werkzaamheid van ponatinib in combinatie met chemotherapie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55917

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ponatinib-1501

Aandoening

- Leukemieën
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute lymfatische leukemie, leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Takeda Development Center Americas, Inc.

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALL, Ponatinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt fase 1

- RP2D voor ponatinib (tablet en AAF) in combinatie met chemotherapie.

Primair eindpunt fase 2

- CR aan het einde van het herinductieblok. CR wordt gedefinieerd als <5%

blasten in beenmerg, normale ontwikkeling van alle celcomponenten in het

beenmerg, geen bewijs van extramedullaire ziekte, absoluut aantal neutrofielen

(ANC)

>1000/ μ l en aantal bloedplaatjes >100.000/ μ l.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten fase 1

- CR aan het einde van het herinductieblok. CR wordt gedefinieerd als <5% blasten in beenmerg, normale ontwikkeling van alle celcomponenten in het beenmerg, geen bewijs van extramedullaire ziekte, ANC >1000/ μ l en aantal bloedplaatjes >100.000/ μ l.

Secundaire eindpunten fase 2

- Alleen Ph+ ALL: Aandeel patiënten dat CR bereikt aan het einde van de consolidatie.
- Alleen Ph+ ALL: het aandeel patiënten met een MRD-negatieve status (<0,01%) onder diegene met bereikte CR aan het einde van elk behandelingsblok.
- Aandeel patiënten met recidief of progressie.
- EFS, PFS en OS na 6 maanden, 1 jaar, 18 maanden, 2 jaar en 3 jaar.
- Duur van respons (voor CR).
- Aandeel patiënten dat HSCT onderging na de onderzoeksbehandeling.

PK-eindpunt fase 1

- Samenvattende statistieken van PK-parameters voor ponatinib, waaronder maximale waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}), tijdstip van eerste optreden van C_{max} (T_{max}) en het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van tijdstip 0 tot tijdstip van de laatste kwantificeerbare concentratie (AUC_{last}).

Veiligheidseindpunt fase 1 en fase 2

- Bijwerkingen (AE*s), ernstige bijwerkingen (SAE*s), arteriële

occlusievoorvallen (AOE*s), veneuze trombose-/embolievoorvallen (VTE*s) en enige andere bijwerking van bijzonder belang (AESI*s).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie onderzoeksprotocol, sectie 4.1 Background en sectie 4.2 Rationale for the Proposed Study.

Er is een on vervulde medische behoefte aan een krachtigere TKI voor de behandeling van pediatrische patiënten met Ph+ ALL, Ph+ MPAL of Ph-like ALL met ABL1-klassefusies, die gerecidiveerd zijn of resistent of intolerant zijn voor een eerdere TKI-bevattende behandeling, of Ph+ ALL hebben met T315I-mutatie. In vergelijking met TKI*s van een eerdere generatie is ponatinib een krachtigere, breed remmende TKI met de potentie om effectiever zijn dan andere TKI*s. De verhoogde potentie van ponatinib, in combinatie met de activiteit in de mutaties in verband met resistentie tegen TKI*s van een eerdere generatie, ondersteunt het onderzoek van ponatinib in combinatie met chemotherapie voor de behandeling van pediatrische patiënten met Ph+ ALL, Ph+ MPAL of Ph-like ALL, die gerecidiveerd zijn of resistent of intolerant zijn voor een eerdere TKI-bevattende behandeling of een T315I-mutatie hebben, in dit fase 1/2-onderzoek.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Primaire doelstelling fase 1

- Het bepalen van de RP2D van ponatinib (tablet en AAF) in combinatie met chemotherapie.

Primaire doelstelling fase 2

- Het bepalen van de werkzaamheid van ponatinib in combinatie met chemotherapie, gemeten op basis van het percentage CR aan het einde van het herinductieblok.

Secundaire doelstellingen fase 1

- Het vaststellen en beschrijven van de werkzaamheid van ponatinib (tablet en AAF) in fase 1 in combinatie met chemotherapie.

Secundaire doelstellingen fase 2

- Alleen Ph+ ALL: Het beschrijven van het aandeel patiënten dat CR bereikt aan het einde van de consolidatie.
- Alleen Ph+ ALL: beschrijven van het aandeel patiënten met een status voor minimale restziekte (MRD) <0,01% onder diegene die CR bereikt hebben aan het

einde van elk behandelingsblok.

- Het bepalen van het aandeel patiënten met recidief of progressie.
- Het bepalen van voorvalvrije overleving (EFS), progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) na 6 maanden, 1 jaar, 18 maanden, 2 jaar en 3 jaar.
- Het bepalen van duur van respons (voor CR).
- Het bepalen van het aandeel patiënten dat hematopoietische stamceltransplantatie (HSCT) onderging na de onderzoeksbehandeling.

Farmacokinetische doelstelling fase 1

- Het karakteriseren van de PK van ponatinib in combinatie met chemotherapie.

Farmacokinetische doelstelling fase 2

- Het verzamelen van plasmaconcentratie-tijdgegevens voor PK in de populatie en de blootstelling-responsanalyses voor ponatinib.

Veiligheidsdoelstelling fase 1 en fase 2

- Het beschrijven van het veiligheidsprofiel van ponatinib in combinatie met chemotherapie per behandelingsblok (d.w.z. herinductie en consolidatie).

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label fase 1/2-hoofdonderzoek met één groep in meerdere centra, opgezet ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek (PK) en werkzaamheid van ponatinib toegediend in combinatie met verschillende chemotherapiemiddelen bij pediatrische patiënten (leeftijd ≥ 1 jaar tot ≤ 21 jaar) met Philadelphia-chromosoom-positieve (Ph+) acute lymfatische leukemie (ALL), Ph+ *mixed phenotype* acute leukemie (MPAL) of Philadelphia chromosoom-achtige (Ph-like) ALL met bereikbare kinase-activerende laesies en (i) of (ii), als volgt: (i) Voor niet-Amerikaanse centra: Patiënten die gerecidiveerd zijn of resistent of intolerant zijn voor tenminste 1 eerdere behandeling met een op het *breakpoint cluster region* (BCR)-Abelson (ABL1)-gen gerichte tyrosinekinaseremmer (TKI), of voor Amerikaanse centra: Patiënten die gerecidiveerd zijn of resistent zijn of intolerant voor tenminste 1 eerdere behandeling met een BCR-ABL1-gerichte TKI van de tweede generatie; of (ii) een BCR-ABL1 T315I-mutatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten worden 70 dagen behandeld met ponatinib. Naast ponatinib, krijgen de patiënten chemotherapie toegediend. Hoewel er geen standaard protocol beschikbaar is voor deze patiënten, zal de chemotherapie die toegepast wordt, vergelijkbaar zijn met de chemotherapie die toegepast wordt bij de standaard zorg. De patiënten zullen de eerste week van het reinductie blok en 2-3 dagen in het consolidatie blok worden gehospitaliseerd. Ook dit is vergelijkbaar met de standaard zorg. Naast de toediening van ponatinib zullen de patiënten een dagboekje bijhouden, oogonderzoek krijgen, eventueel een vragenlijst invullen

(van zodra dit van toepassing is), bloedafnames voor PK en lichamelijk onderzoek. De visites die plaatsvinden tijdens de studie, zullen de regulier visites vervangen. De visites kunnen langer duren dan normaal.

Inschatting van belasting en risico

Dit is een korte lijst van bijwerkingen van ponatinib. In bijlage C van de patiënteninformatie vindt u de complete lijst van mogelijke bijwerkingen en de risico's van de onderzoeksprocedures/-tests.

Deze bijwerkingen zijn de ernstigste risico's van ponatinib:

- Blokkade van bloedvat,
- Hartfalen,
- Leverproblemen,
- Hoge bloeddruk,
- Ontsteking van je alvleesklier,
- Bloeding,
- Laag aantal bloedcellen,
- Tumorlyssyndroom.
- Omkeerbare hersenaandoening (posterieur reversibel encefalopathiesyndroom of PRES).

De risico's van de procedures kunnen zijn:

- Gevoel van flauwte of een blauwe plek door de bloedtesten.
- Een allergische reactie.
- Uitslag door de ecg-elektroden of de gel die tijdens de ECHO's wordt gebruikt.
- Gevoel van pijn of een blauwe plek op de plaats van de lumbaalpuncties.
- De patiënt kan ook hoofdpijn krijgen van de lumbaalpuncties en de toediening van de intrathecale chemotherapie (chemotherapie toegediend in het vocht rond de hersenen en ruggenmerg).

Contactpersonen

Publiek

Takeda Development Center Americas, Inc.

Hayden Avenue 95
Lexington, MA 02421
US

Wetenschappelijk

Takeda Development Center Americas, Inc.

Hayden Avenue 95
Lexington, MA 02421
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Geschiktheidscriteria voor fase 1 cohort 1 (inschrijving en behandeling voltooid) op het moment van inschrijving voor patiënten die ponatinib als tablet krijgen toegediend:

- Patiënten moeten een lichaamsgewicht hebben van ≥ 30 kg.
- Patiënten moeten vaste orale doseringsvormen kunnen doorslikken.

Geschiktheidscriteria voor fase 1 cohort 2 op het moment van inschrijving:

- Patiënten moeten ≥ 1 jaar oud zijn en een lichaamsgewicht van minimaal 5 kg hebben.

Elke patiënt moet aan alle volgende inclusiecriteria voldoen om te worden ingeschreven

in de studie voor fase 1 en fase 2.

1. Diagnose: Patiënten moeten de diagnose Ph+ ALL, Ph+ MPAL of Ph-like ALL (alleen VS) hebben met:

a) Betrokkenheid van BM bij ALL, inclusief een van de volgende:

i. M2 BM (5%-24% lymfoblasten): door morfologie met bevestigende testen bestaande uit ten minste een van de volgende: flowcytometrie lymfoblasten $\geq 5\%$, of BCR-ABL1 fluorescentie in situ hybridisatie, of $\geq 10^{-2}$ leukemische kloon geïdentificeerd door immunoglobuline zware keten-T-celreceptor polymerase

kettingreactie, OR

ii. M3 BM ($\geq 25\%$ lymfoblasten): door morfologie, OF

iii. Patiënten met gecombineerde BM (zoals hierboven gedefinieerd) en extramedullaire ziekte.

B. Bewijs van Ph+ ALL, MPAL of Ph-like ALL:

i. Duidelijk bewijs van BCR-ABL1-fusie (Ph) voor Ph+ ALL en MPAL, OF

ii. Definitief bewijs van Ph-achtige ALL met richtbare kinase-activerende laesies waarbij een van de volgende kinasegenen: ABL1, ABL2, CSF1R en PDGFRB.

Ph-like ALL-diagnose vereist de identificatie van gespecificeerde doelgerichte kinase-activerende laesies, bij voorkeur door RNA-sequencing of door een alternatieve geaccrediteerde methode die door de site wordt gebruikt. De laboratoriumresultaten van de verwijzende instelling worden geaccepteerd voor diagnose en studie-inschrijving. Er is geen bevestiging door een centraal laboratorium van de sponsor vereist.

C. Ziektestatus:

i. Voor locaties buiten de VS: patiënten die een terugval hebben gehad (post 0 of 1 HSCT) of resistent of intolerant zijn voor

ten minste 1 eerdere therapie met een BCR-ABL1-gerichte TKI, OF

Voor locaties in de VS: patiënten die een terugval hebben gehad (post 0 of 1 HSCT) of resistent of intolerant zijn voor ten minste 1 eerdere therapie die

een BCR-ABL1-gerichte TKI van de tweede generatie bevatte (d.w.z. dasatinib, nilotinib,

en bosutinib); OF

ii. Een BCR-ABL1 T315I-mutatie hebben ongeacht recidief,

resistentie/intolerantie of transplantatiestatus en ongeacht eerder

TKI-gebruik. De laboratoriumresultaten van de verwijzende instelling worden

geaccepteerd voor inschrijving; de mutatie moet echter worden bevestigd door het centrale laboratorium. Als de mutatiestatus niet overeenstemt, wordt de

patiënt teruggetrokken uit het onderzoek en uitgesloten van analyses voor RP2D en werkzaamheid, maar opgenomen voor veiligheid.

Een patiënt wordt als intolerant gedefinieerd als hij een graad ≥ 3

niet-hematologische toxiciteit of een graad 4

hematologische toxiciteit wordt beschouwd als gerelateerd aan de laatste TKI en duurt >2 weken, en leidde tot stopzetting

van therapie.

2. Leeftijd: Patiënten moeten ≥ 1 en ≤ 21 jaar zijn op het moment van inschrijving.

3. Performancestatus: Karnofsky performancestatus $\geq 50\%$ voor patiënten van >16 jaar of Lansky Play Scale $\geq 50\%$ voor patiënten van ≤ 16 jaar.

4. Patiënten moeten tot graad 2 of lager volgens versie 5 van de Common Terminology Criteria for Adverse Events van het National Cancer Institute of tot de uitgangswaarde hersteld zijn van enige niet-hematologische toxiciteit (behalve alopecia) als gevolg van eerdere behandeling.

5. Patiënten moeten voldoen aan de volgende criteria met betrekking tot eerdere

behandelingen:

Cytoreductie met hydroxyureum: Hydroxyureum kan worden gestart en voortgezet tot 24 uur voorafgaand aan de start van de behandeling volgens het protocol.

Recidiverende patiënten tijdens cytotoxische behandeling: Voorafgaand aan de eerste dosis ponatinib moeten er ten minste 14 dagen verstreken zijn sinds de laatste dosis chemotherapie, met uitzondering van het volgende: intrathecale chemotherapie en/of onderhoudsbehandeling zoals vincristine, mercaptopurine, methotrexaat of glucocorticoïden. Er is geen wachttijd voor patiënten met recidief tijdens behandeling van het onderhoudstype.

HSCT: Patiënten met recidief na een HSCT komen in aanmerking, mits zij op het moment van inschrijving geen aangetoonde acute of chronische graft-versus-host-ziekte (GVHD) hebben, geen profylaxe of behandeling voor GVHD krijgen en er ten minste 90 dagen verstreken zijn sinds transplantatie.

Hemopoietische groeifactoren: Voorafgaand aan de eerste dosis ponatinib moeten er ten minste 7 dagen verstreken zijn sinds beëindiging van de behandeling met granulocyte-colony-stimulating factor of andere groeifactoren, en ten minste 14 dagen sinds beëindiging van behandeling met pegfilgrastim.

Biologicals en gerichte behandelingen: Voorafgaand aan de eerste dosis ponatinib moeten er ten minste 7 dagen verstreken zijn sinds de laatste dosis van een biological. Voor middelen met bekende bijwerkingen die later dan 7 dagen na toediening optreden, moet deze periode worden uitgebreid tot na het bekende moment waarop die bijwerkingen optreden. De duur van deze interval moet worden besproken met de medische monitor/afgevaardigde van de sponsor.

Monoklonale antilichamen: Na de laatste dosis monoklonaal antilichaam moeten er ten minste 3 halfwaardetijden van het toegediende antilichaam verstreken zijn voorafgaand aan de eerste dosis ponatinib.

Immuuntherapie: Voorafgaand aan de eerste dosis ponatinib moeten er ten minste 30 dagen verstreken zijn sinds beëindiging van enige vorm van immunotherapie (bijv. tumorvaccins, chimerische antigeenreceptor-T-cel [CAR-T-cel]).

Behandeling met immunosuppressiva: Voorafgaand aan de eerste dosis ponatinib moeten er ten minste 14 dagen verstreken zijn sinds beëindiging van behandeling met immunosuppressiva (inclusief regimes na stamceltransplantatie).

Bestraling: Er is geen uitwasperiode noodzakelijk voor bestraling van enige extramedullaire locatie anders dan het centrale zenuwstelsel (CZS); er moeten ≥ 90 dagen verstreken zijn als de patiënt eerdere totale lichaamsbestraling of craniospinale of craniële bestraling onderging.

Antracyclines: Patiënten moeten een levenslange blootstelling van $< 400 \text{ mg/m}^2$ hebben voor doxorubicine-equivalenten van antracyclines.

6. Patiënten moeten een adequate nier- en leverfunctie hebben.

7. Geen klinische, radiologische of laboratoriumaantwijzingen voor pancreatitis, waaronder:

a. Serumlipase moet < 2 maal ULN zijn en

b. Serumamylase moet < 2 maal ULN zijn.

8. Adequate hartfunctie, gedefinieerd als verkortingsfractie van $\geq 27\%$ aan de hand van echocardiogram (ECHO) OF linkerventrikelejectiefractie van $\geq 50\%$ aan de hand van multigated acquisition-scan (MUGA).

9. Normaal QT-interval gecorrigeerd volgens de Fridericia-methode (QTcF) aan de

hand van elektrocardiogram (ECG) bij screening, gedefinieerd als QTcF van ≤ 450 ms.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een voorgeschiedenis of huidige diagnose van burkittleukemie/-lymfoom of volgroeide B-celleukemie.
2. Een voorgeschiedenis of huidige diagnose van chronische myeloïde leukemie.
3. Diagnose van ALL, MPAL of Ph-like ALL (alleen VS) met bereikbare kinase-activerende laesies na behandeling met cytotoxische therapie voor een andere kanker.
4. Diagnose van een andere gelijktijdige primaire maligniteit.
5. Klinisch significante hartziekte, inclusief maar niet beperkt tot:
 - a. enige voorgeschiedenis van myocardinfarct of instabiele angina.
 - b. voorgeschiedenis of aanwezigheid van atrioventriculair blok en/of klinisch significante ventriculaire of atriale aritmieën.
 - c. Ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als aanhoudende verhoging van de systolische en/of diastolische bloeddruk tot het ≥ 95 ste percentiel op basis van percentielen voor leeftijd, geslacht en lengte, ondanks gepaste bloeddrukverlagende behandeling.
6. Actief systemisch gebruik van medicatie waarvan bekend is dat ze het gecorrigeerde QT-interval kunnen verlengen of torsade de pointes kunnen veroorzaken, tenzij de medicatie kan worden veranderd in aanvaardbare alternatieven (d.w.z. een andere geneesmiddelklasse, zonder invloed op het hartgeleidingssysteem) of de patiënt de medicatie veilig kan stopzetten.
7. Ongecontroleerde hypertriglyceridemie (triglyceriden ≥ 450 mg/dl). (Patiënten met triglyceriden van ≥ 450 mg/dl mogen na overleg met de medische monitor/afgevaardigde van de sponsor worden ingeschreven bij afwezigheid van significant cardiovasculair risico.)
8. Actief systemisch gebruik van medicatie of kruidensupplementen waarvan bekend is dat ze sterke remmers of sterke opwekkers zijn van CYP3A, binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.
9. Eerdere behandeling met ponatinib.
10. Geplande chemotherapie buiten het protocol, bestraling, een ander experimenteel middel of immunotherapie terwijl de patiënt wordt behandeld in het onderzoek.
11. Bekende allergie of contraindicaties voor een van de geneesmiddelen (actieve stof of hulpstof) die in het onderzoek worden gebruikt.
12. Bekende gastro-intestinale ziekte of gastro-intestinale procedure die de orale absorptie van ponatinib kan verstoren.
13. Patiënten met DNA-fragiliteitssyndromen, zoals fanconianemie en het syndroom van Bloom.
14. Patiënten met het syndroom van Down.
15. Patiënten met een ongecontroleerde systemische infectie, of bekend

laboratorium en/of klinisch bewijs van een actieve infectie met HIV, hepatitis B, or hepatitis C.

16. Patiënten met bestaande significante CZS-pathologie, waaronder voorgeschiedenis van ernstig hersenletsel, dementie, cerebellaire ziekte, organisch hersensyndroom, psychose, coördinatie-/bewegingsstoornis en auto-immuunziekte met betrokkenheid van het CZS komen niet in aanmerking.

17. Patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire ischemie/hemorragie met restgebreken komen niet in aanmerking. (Patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculaire ischemie/hemorragie blijven in aanmerking komen als alle neurologische gebreken en causale gevolgen verdwenen zijn.)

18. Ongecontroleerde epileptische aandoening. (Patiënten met epileptische aandoeningen die geen anti-epileptica nodig hebben of goed onder controle zijn met stabiele doses anti-epileptica komen in aanmerking.)

19. Voorgeschiedenis van ernstige coagulopathie of cardiovasculaire of perifere vasculaire voorvallen.

20. Elke aandoening of ziekte die naar het oordeel van de onderzoeker of de sponsor de veiligheid van de patiënt in gevaar kan brengen of de beoordeling van de veiligheid of werkzaamheid van ponatinib kan verstoren.

21. Opname vanwege of bewijs van drugsmisbruik of alcoholmisbruik.

22. Uitsluitingen i.v.m. zwangerschap en borstvoeding:

a. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn, worden uitgesloten omdat er voor verschillende onderzoeksbehandelingen foetale toxiciteit en teratogene effecten zijn waargenomen. Een zwangerschapstest is verplicht voor vruchtbare vrouwelijke patiënten.

b. Zogende vrouwen die baby's borstvoeding willen geven.

23. Behandeling met levende verzwakte vaccinaties binnen 30 dagen voor de initiatie van de onderzoeksbehandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Iclusig
Generieke naam:	ponatinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2024
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
EudraCT	EUCTR2019-002549-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04501614
CCMO	NL74848.041.20