

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3 onderzoek naar capecitabine en cisplatine met of zonder ramucirumab als eerstelijns therapie bij patiënten met gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang (RAINFALL)

Gepubliceerd: 19-02-2015 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het vergelijken van PFS (progression free survival) van ramucirumab in combinatie met capecitabine (of 5-fluorouracil [5-FU]) en cisplatine versus placebo in combinatie met capecitabine (or 5-FU) en cisplatine...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42296

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I4T-MC-JVCU

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang
uitgezaaide maagkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adenocarcinoom gastro-oesofageale overgang, adenocarcinoom van de maag, ramucirumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is Progression Free Survival (PFS). De studie zal 3 analysepunten bevatten waarbij effectiviteit beoordeeld zal worden:

- * Futiliteitsanalyse voor PFS
- * Primaire analysis van PFS, interim analyse van OS
- * Finale analyse van PFS (alleen indien nodig; finale analyse van OS)

Secundaire uitkomstmaten

- * Vergelijking van de overall survival (OS) tussen de behandelingsarmen
- * Vergelijking van de progression-free survival 2 (PFS2) tussen de behandelingsarmen
- * Vergelijking van de tijd tot progressie (TTP) tussen de behandelingsarmen
- * Vergelijking van de objectieve response rate (ORR) tussen de behandelingsarmen

- * Vergelijking van de disease control rate (DCR) tussen de behandelingsarmen
- * Vergelijking van de duur van de respons (DOR) tussen de behandelingsarmen
- * Evaluatie van het veiligheidsprofiel van ramucirumab in combinatie met capecitabine (of 5-FU) en cisplatine
- * Vergelijking van de kwaliteit van leven en gezondheidsstatus tussen de behandelingsarmen
- * Vergelijking van de tijd tot verslechtering in de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) tussen de behandelingsarmen
- * Het bepalen van de farmacokinetiek (PK) van ramucirumab
- * Het bepalen van de immunogeniciteit van ramucirumab

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gezien de dringende behoefte aan het verbeteren van behandelingsresultaten bij patiënten met gevorderde maagkanker en gezien de verbeterende overleving die is waargenomen met ramucirumab in de REGARD (ImClone [IMCL] CP12-0715; I4T-IE-JVBD) en RAINBOW (IMCL CP12-0922; I4T-IE-JVBE) studies, is een belangrijke vraag of het toevoegen van ramucirumab aan eerstelijns platinum chemotherapie en chemotherapie die een fluoropyrimidine bevat de effectiviteit en de klinische resultaten van deze maligniteit die vaak in korte tijd fataal is, kan verbeteren.

Het capecitabine en cisplatine behandelingschema, dat een gevestigd schema is en is toegepast in eerdere fase 3 studies (AVAGAST, ToGa) zal worden gebruikt als basis chemotherapie in dit onderzoek.

Op basis van exposure-response analyses en farmacokinetische (PK) modellering van REGARD en RAINBOW, zal in Studie I4T-MC-JVCU (JVCU) een hogere dosering van ramucirumab (8 mg/kg op Dag 1 en Dag 8 van elke 21-daagse cyclus) worden onderzocht. Een PK en veiligheidsanalyse zal worden uitgevoerd door een door de sponsor benoemde onafhankelijke toetsingscommissie om te bepalen of de werkelijke ramucirumab concentratie in serum overeenkomt met de verwachte niveaus zoals verkregen door PK simulatie, met een acceptabel veiligheidsprofiel. Deze analyse zal plaatsvinden wanneer een minimum van 30 initieel behandelde patiënten in elke arm de behandeling in cyclus 3 zijn

gestart of zijn gestopt met alle studiebehandelingen als gevolg van welke reden dan ook, voorafgaand aan cyclus 3.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het vergelijken van PFS (progression free survival) van ramucirumab in combinatie met capecitabine (of 5-fluorouracil [5-FU]) en cisplatine versus placebo in combinatie met capecitabine (or 5-FU) en cisplatine als eerstelijns behandeling bij patiënten met gemetastaseerde adenomacarcinoma van de maag of de gastro-oesofageale overgang.

Onderzoekopzet

Dit is een multicentrische, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, fase 3 studie die de effectiviteit en veiligheid van ramucirumab in combinatie met capecitabine and cisplatine (Arm A) versus placebo in combinatie met capecitabine and cisplatine (Arm B) als eerstelijnsbehandeling bij ongeveer 616 patiënten met humane epidermale groeifactor receptor 2 (HER2)-negatief gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang, die niet gevoelig is voor een curatieve behandeling. Alleen voor patiënten die niet in staat zijn om orale medicatie in te nemen (als gevolg van bepaalde omstandigheden, zoals malabsorptie, moeite met slikken, of andere aandoeningen die invloed kunnen hebben op het innemen van orale capecitabine medicatie), kan 5-FU overwogen worden. Deze beslissing dient door de onderzoeker te worden genomen voorafgaand aan randomisatie; overstappen van capecitabine naar 5-FU, of vice versa, zal niet worden toegestaan gedurende het onderzoek. Cisplatine zal worden toegediend gedurende maximaal 6 behandelingscycli in de afwezigheid van ziekteprogressie of totdat aan andere criteria voor terugtrekking is voldaan.

Capecitabine (of 5-FU) en ramucirumab/placebo zullen worden voortgezet tot aan ziekteprogressie, of tot aan andere criteria voor terugtrekking is voldaan. Indien een (of twee) studiegeneesmiddel(en) permanent wordt of worden gestopt, dient behandeling met het andere onderzoeksgeneesmiddel(en) door te gaan en de patiënt dient in de studie te blijven en volgens all protocol-gerelateerde vereisten te worden behandeld, voor zover klinisch aangewezen. Patiënten moeten worden toegewezen aan een behandeling binnen 21 dagen na het tekenen van het geïnformeerde toestemmingsformulier, en de eerste behandeling zal binnen 7 dagen na randomisatie worden toegediend. Randomisatie zal worden gestratificeerd volgens ECOG PS (0 vs. 1), primaire tumor locatie (maag vs. GEJ), meetbaarheid van de ziekte (meetbaar versus niet meetbaar) en geografische regio (Noord Amerika-Europa-rest van de wereld vs. Japan). Binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste behandeling zal de baseline radiografische beoordeling van de ziekte zal worden uitgevoerd. Patiënten

zullen radiografische beoordeling van ziektestatus ondergaan volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), Versie 1.1 (v.1.1), elke 6 weken (± 7 dagen) als berekend vanaf randomisatie voor het eerst jaar, en daarna elke 9 weken (± 7 dagen) totdat er radiografische documentatie is van progressieve ziekte (PD). De zelfde methode van beoordeling en dezelfde techniek dient te worden gebruikt om elke geïdentificeerde en gerapporteerde laesie tijdens baseline en tijdens het onderzoek te karakteriseren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Premedicatie met histamine H1 antagonisten zoals diphenhydramine hydrochloride (of equivalent) is vereist voorafgaand aan infusie van ramucirumab/placebo. Ramucirumab: toegediend als intraveneus (I.V.) infuus met een dosering van 8 mg/kg op Dag 1 en Dag 8 elke 21 dagen, in de afwezigheid van ziekte progressie of totdat aan andere criteria voor terugtrekking is voldaan. Het infuus moet gegeven worden in de loop van ongeveer 60 minuten. De infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 25 mg/min. Ramucirumab Placebo: omdat onderzoekers en ondersteunend medisch personeel geblindeerd zullen zijn voor wat betreft toewijzing aan ramucirumab versus placebo, zal het volume van de placebo dat toegediend zal worden berekend worden alsof het ramucirumab is.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksgeneesmiddel en andere medicatie zoals vereist door het protocol, alsmede de studieprocedures gaan gepaard met bepaalde risico's en ongemakken, zoals beschreven in de patiënten informatie brochure. De combinatie van het experimentele geneesmiddel (ramucirumab/placebo), chemotherapie en de studieprocedures kunnen ook gepaard gaan met additionele risico's en ongemakken die nog niet volledig bekend zijn.

Een aantal van de procedures zouden ook plaats vinden indien de deelnemers niet aan het onderzoek zouden deelnemen, als onderdeel van de standaardzorg. In de patiënteninformatie brochure staat een toelichting hierop.

Gezien het feit dat deze specifieke groep deelnemers gemiddeld gezien een beperkte levensverwachting heeft, en dat de huidige behandelingsopties beperkt zijn en omdat deze therapie gericht is op het bepalen van de potentiële toepassing in deze specifieke patiëntengroep, is deze studie gerechtvaardigd. Hoewel het product is getest als een mogelijke behandeling voor de deelnemers aan dit onderzoek, is het mogelijk dat patiënten geen direct therapeutisch effect ervaren. De resultaten van dit onderzoek kunnen patiënten in de toekomst helpen.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Grootslag 1-5
Houten 3991RA
NL

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Grootslag 1-5
Houten 3991RA
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)

Patiënten komen alleen in aanmerking voor deelname aan de studie als ze aan alle volgende criteria voldoen:

[1] ze hebben een histopathologisch bevestigde diagnose van gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of de gastro-oesofageale overgang. Alle weefseltypen van niet-squameuze cellulaire origine, waaronder ongedifferentieerd carcinoom, kunnen in aanmerking worden genomen

[2] ze hebben nog geen eerdere eerstelijns systemische therapie ondergaan (eerdere adjuvant of neoadjuvant therapie is toegestaan). Patiënten waarvan de ziekte is gevorderd na > 12 maanden na de laatste dosering van systemische behandeling voor *adjuvant/neoadjuvant disease* kunnen in aanmerking komen.

[3] ze hebben meetbare of niet-meetbare maar evalueerbare ziekte die is vastgesteld met

gebruik van de *Guidelines in Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, Versie 1.1 (RECIST v.1.1). Baseline tumor beoordeling dient te worden uitgevoerd met gebruik van een CT scan met hoge resolutie en gebruik van I.V. en een orale contrastvloeistof tenzij er klinische contra-indicaties zijn. MRI is acceptabel als een CT niet kan worden uitgevoerd.

[4] Ze hebben een *performance* status van 0 of 1 op de *Eastern Cooperative Oncology Group scale* (ECOG PS) ten tijde van de baseline (zie Attachment 5 van het protocol).

[5] de functie van de organen is voldoende, zoals vastgesteld door:

- a. Hepatisch: Totale bilirubine * 1.5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN), aspartaat transaminase (AST) en alanine transaminase (ALT)) * 3 x ULN voor ALT/AST indien er geen lever metastasen zijn, < 5 x ULN in het geval van levermetastasen. Het albumine niveau moet hoger zijn dan 2.5 g/dl (of equivalent) gemeten in een niet gedehydrateerde toestand.
- b. Renaal: gecalculeerde creatinineklaring moet zijn * 60 mL/min met gebruikmaking van de Cockcroft-Gault formule (see Attachment 6 van het protocol) of een equivalente methode. Methoden die radiogelabelde markers gebruiken (bijvoorbeeld 51-CrEDTA of Tc99m-DTPA) om de glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] te meten zijn ook acceptabel. Het eiwit in de urine van de patiënt is < 2+ op de teststrook of routine analyse van de urine. Als de urinestrip of routine analyse suggereert dat er sprake is van proteïnurie * 2+, dan dient een 24-uurs urine afname te worden uitgevoerd welke < 2g eiwit in 24 uur moet aantonen om deelname in de studie toe te staan
- c. Hematologisch: Absoluut aantal neutrofielen (ANC) * $1.5 \times 10^9/L$, hemoglobine * 9 g/dL (5.58 mmol/L; erythrocytenconcentraat transfusies zijn niet toegestaan binnen een week voorafgaand aan het baseline hematologie profiel), en bloedplaatjes * $100 \times 10^9/L$.
- d. Coagulatie: de patiënt moet een adequate coagulatie functie hebben zoals gedefinieerd door de *International Normalized Ratio* (INR) * 1.5 en een partiële tromboplastinetijd (PTT) * 5 seconden boven de ULN (tenzij de patiënt anticoagulatie therapie ontvangt). Patiënten die warfarine ontvangen, dienen te worden overgezet op profylactische doses van laag moleculair gewicht heparine en een stabiel coagulatie profiel te hebben bereikt voorafgaand aan randomisatie, tenzij er klinische contra-indicaties zijn. Indien de patiënten doorgaan met het ontvangen van warfarine, dan moeten de INR niveaus gemonitord worden en gehandhaafd worden op < 1.5 volgens de lokale praktijk.

Er dient rekening te worden gehouden met potentiële geneesmiddelen interacties (bijvoorbeeld CYP2C9 substraten) en een toegenomen vigilantie ten aanzien van het monitoren van de INR van de patiënt, naar het oordeel van de onderzoeker, zoals klinisch aangegeven.

[6] Deelnemers zijn ten minste 18 jaar oud (of van een acceptabele leeftijd volgens de plaatselijke richtlijnen; indien dit ouder is).

[7] Deelnemers hebben een geïnformeerd toestemmingsformulier getekend voorafgaand aan enige procedures die specifiek zijn voor de studie en aanvaarden mee te werken aan de protocolschema's en test procedures.

[8] Heeft een levensverwachting van *12 weken naar het oordeel van de onderzoeker.

[9] Terugkeer naar Grade *1 volgens de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE), Versie 4.0, van alle klinisch significante toxische effecten van eerdere antikanker therapieën. Patiënten met niet-ernstige en niet levensbedreigende toxiciteiten, zoals alopecia, veranderde smaak of nagelveranderingen, kunnen in aanmerking komen.

[10] In aanmerking komende patiënten in de vruchtbare leeftijd (beide geslachten) moeten

instemmen met het gebruik van adequate anticonceptie methoden (hormonaal of barrière methoden) gedurende de studieperiode en ten minste 12 weken na de laatste dosering van studiebehandeling of langer indien dat noodzakelijk is volgens lokale voorschriften.

* Een zeer effectieve methode van geboortebeperking wordt gedefinieerd als een die resulteert in een lage mate van mislukking (dat wil zeggen, <1% per jaar) indien consistent en correct gebruikt, zoals implantaten, injecties, combinaties van orale anticonceptiemiddelen, sommige spiraaltjes (IUDs), geheelonthouding, of een partner die een vasectomie heeft ondergaan. Voor patiënten die een hormonale anticonceptie methode gebruiken, is het van belang informatie over het onderzoeksgeneesmiddel en de potentiële effecten op de anticonceptiemethode te beoordelen.

* Mannen die steriel zijn (waaronder vasectomie) of die instemmen met het gebruik van een betrouwbare methode van geboortebeperking en ermee instemmen geen sperma te doneren gedurende ten minste 12 weken na de laatste dosis van ramucirumab of volgens landelijke vereisten, indien dat langer is, komen in aanmerking voor deelname.

* Vrouwen die instemmen met het gebruik van een betrouwbare methode van geboortebeperking, of die niet vruchtbaar zijn door chirurgische sterilisatie (ten minste 6 weken na chirurgische bilaterale ovariëctomie met of zonder hysterectomie of afsluiten van de eileiders) bevestigd door de medische geschiedenis of door menopauze, komen in aanmerking voor deelname. Een *menopauzale vrouw* is een vrouw met spontane amenorroe gedurende ten minste 12 maanden, die niet is geïnduceerd door een medische conditie zoals anorexia nervosa en die geen medicatie gebruikt gedurende de amenorroe die de amenorroe hebben geïnduceerd (bijvoorbeeld orale anticonceptie, hormonen, gonadotropin releasing hormone, antioestrogenen, selectieve oestrogeen receptor modulators [SERMs], of chemotherapie).

[11] Deelnemers hebben baseline klinische en laboratorium parameters die consistent zijn met de vereisten beschreven in de betreffende labels en zijn geschikt om in aanmerking te komen voor behandeling met capecitabine (of 5-FU) en cisplatine (bijvoorbeeld, dihydropyrimidine dehydrogenase deficiëntie).

[12] Deelnemers zijn bereid om bloed en weefsel monsters af te staan voor onderzoeksdoeleinden. Afstaan van bloed en tumor monsters is verplicht voor deelname in deze studie, tenzij lokale regelgeving dit verbiedt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

[13] Patiënten met adenocarcinoom van de oesophagus worden uitgesloten.

[14] Patiënten met HER2-positieve status als vastgesteld door lokale standaarden. Patiënten met een negatieve test of die een onbepaalbaar resultaat hebben als gevolg van wat voor reden dan ook kunnen in aanmerking komen, vooropgesteld dat deze patiënten niet in aanmerking komen voor behandeling die is gericht tegen tumoren die een overexpressie van HER2 laten zien.

[15] Patiënten die chronische therapie ontvangen met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs, bijvoorbeeld indometacine, ibuprofen, naproxen of vergelijkbare stoffen) of andere bloedplaatjesaggregatieremmers (bijvoorbeeld clopidogrel, ticlopidine, dipyridamol of anagrelide) binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de

- studiebehandeling. Het gebruik van aspirine is toegestaan bij doseringen tot 325 mg/dag.
- [16] Patiënten die radiotherapie ondergaan binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie. Palliatieve radiotherapie gedurende de studie, indien klinisch geïndiceerd, kan worden overwogen na overleg met de Lilly clinical research physician (CRP). Elke laesie die palliatieve bestraling vereist of die eerder bestraald is, kan niet in aanmerking komen voor beoordeling van de respons.
- [17] Patiënten hebben gedocumenteerde hersenmetastasen, leptomeningeale ziekte of onbeheerste ruggenmergcompressie.
- [18] Hebben significatie bloedingsstoornissen, vasculitis, of hebben een significatie bloedingsepisode gehad in het gastro-intestinale stelsel binnen 12 weken voorafgaand aan randomisatie.
- [19] Hebben enige vorm van arterieel trombo-embolisch voorval ervaren, waaronder myocardiinfarct, instabiele angina, cerebrovasculair accident, of *transient ischemic attack*, binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.
- [20] Hebben symptomatisch congestief hartfalen (New York Heart Association II-IV) of hartritmestoornissen die symptomatisch of slecht onder controle zijn.
- [21] Hebben hypertensie die niet onder controle is voorafgaand aan de aanvang van de studiebehandeling ondanks anti-hypertensie interventie.
- [22] Hebben een grote operatie ondergaan binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie, of plaatsing van centraal veneuze toedieningssysteem (CVK*s) binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosering van studiebehandeling, behalve wanneer de procedure minimaal invasief is (bijvoorbeeld, perifeer ingebrachte centrale katheter (PICC)) en de onderzoeker geen significante bloedingen verwacht.
- [23] Hebben een geschiedenis van gastro-intestinale perforatie en/of fistels binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.
- [24] Hebben een geschiedenis van inflammatoire darmziekten of de ziekte van Crohn die medische interventie vereist (immunomodulatoire of immunosuppressieve medicatie of operatie) *12 maanden voorafgaand aan randomisatie.
- [25] Hebben een acute of subacute darmobstructie of geschiedenis van chronische diarree die wordt beschouwd als klinisch significant in de opinie van de onderzoeker.
- [26] De patiënt heeft:
- o cirrose op het niveau van Child-Pugh B (of erger) of
 - o cirrose (welke mate dan ook) en een geschiedenis van hepatische encefalopathie of klinisch betekenisvolle ascites ten gevolge van cirrose. Klinisch betekenisvolle ascites wordt gedefinieerd als ascites ten gevolge van cirrose die voortdurende behandeling met diuretica of paracentese vereist.
- [27] Hebben een bekende allergie of hypersensitiviteit voor enige component van de studie behandeling.
- [28] Zijn momenteel ingesloten in, of zijn in de afgelopen 28 dagen gestopt met de studiemedicatie van een klinische studie waarbij een experimenteel product voor niet-goedgekeurd gebruik van een medicijn of medisch hulpmiddel (anders dan het onderzoeksgeneesmiddel die in deze studie wordt gebruikt), of nemen gelijktijdig deel aan een ander soort medisch onderzoek waarvan bepaald is dat het in wetenschappelijk of medisch opzicht niet verenigbaar is met deze studie. Patiënten die deelnemen aan enquêtes of observationele studies komen in aanmerking voor deelname aan deze studie.
- [29] Ernstig immuno-incompetente patiënten (anders dan gerelateerd aan het gebruik van

corticosteroïden) waaronder patiënten waarvan bekend is dat ze HIV positief zijn.

[30] Zijn zwanger of lacterend. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een negatieve serum of urine zwangerschapstest binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosering van studiebehandeling te hebben.

[31] Hebben eerdere maligne aandoeningen. Patiënten met carcinoma in situ van eender welke origine en patiënten met eerdere maligniteiten die in remissie zijn en waarvan de waarschijnlijkheid van terugkeer erg laag is, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in overleg met de Lilly CRP, komen in aanmerking voor deze studie. De Lilly CRP dient toestemming te geven voor aanmelding van dergelijke patiënten.

[32] Er is sprake van een conditie (bijvoorbeeld psychologisch, geografisch of medisch) die het opvolgen van de the studie en follow-up procedures niet toestaat of die er op wijzen dat de patiënt, naar de mening van de onderzoeker, geen geschikte kandidaat is voor de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-05-2015
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cyramza
Generieke naam:	ramucirumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2019
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	EUCTR2014-002240-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02314117
CCMO	NL51761.028.14