

Een fase 2 studie ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van de gelijktijdige toevoeging van anti-PD-1 nivolumab aan standaard eerstelijns chemotherapie en radiotherapie bij lokaal gevorderd stadium IIIA/B niet kleincellig longkanker

Gepubliceerd: 12-10-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doel: Het evalueren van de haalbaarheid van de toevoeging van nivolumab aan standaard eerstelijns chemotherapie en radiotherapie in lokaal gevorderd NSCLC stage IIIA/B, zoals bepaald door de frequentie van pneumonitis graad ≥ 3 (CTCAE...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44704

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase II studie ter evaluatie van nivolumab bij stadium IIIA/B NSCLC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

lokaal gevorderd niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, ETOP; het Europees platform voor thoraxoncologie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-PD1, niet-kleincellig longkanker, nivolumab, stadium IIIA/B

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt:

Graad * 3 pneumonitis (CTCAE V4.0) tijdens de eerste 6 maanden na het einde van de radiotherapie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* Progressievrije overleving (tijd vanaf de datum van opname in de studie tot gedocumenteerde progressie of overlijden, als de progressie niet gedocumenteerd is) volgens RECIST v1.1

* Tijd tot eerste graad * 3 pneumonitis (tijd vanaf de datum van opname in de studie tot eerste gedocumenteerde pneumonitis graad *3)

* Objectieve respons (beste totale respons over alle tijdstippen heen, van opname in de studie tot beëindiging van de studiebehandeling) volgens RECIST v1.1

* Tijd tot mislukken van de behandeling (tijd vanaf de datum opname in de studie tot stopzetting van de behandeling om welke reden dan ook)

- * Totale overleving (tijd vanaf de datum van opname in de studie tot overlijden om welke reden dan ook)
- * Bijwerkingen beoordeeld volgens CTCAE V4.0

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de afgelopen 10 jaar is de behandeling met gelijktijdige chemotherapie en radiotherapie de eerstelijns behandeling geworden voor de meeste patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NKCLC) stadium III.

Momenteel is ongeveer 30% van de patiënten in leven 5 jaar na gelijktijdige behandeling. Dit cijfer blijft ongeveer gelijk wanneer er ook chirurgie wordt aan toegevoegd. Na chemo-radiotherapie vertonen minstens 30-40% van de patiënten lokale tumorprogressie op CT-scans als eerste plaats van recidief. Ook na chirurgie lijdt ongeveer 30% van de patiënten aan een lokaal recidief. Daarnaast ontwikkelt meer dan de helft van de patiënten metastasen op afstand die op het tijdstip van de stadiëring misschien aanwezig waren maar die niet gedetecteerd werden of die misschien ontstaan zijn uit persisterende of recidiverende lokale ziekte. Het is dus duidelijk dat er een nieuwe aanpak nodig is die bij voorkeur zowel de lokale ziekte als de ziekte op afstand zal aanpakken om de percentages van overleving op lange termijn en van genezing te kunnen verbeteren.

Dosisbeperkende toxiciteit van thoracale radiotherapie omvat radiatiepneumonitis (RP). Vanaf 2 maanden na het beëindigen van de radiotherapie, ontwikkelt ongeveer 15% van de patiënten een toenemende dyspneu en hoest, veroorzaakt door infiltraat van gemengde lymfocyten in de gebieden van de long die werden bestraald. RP kan tot 6 maanden na de behandeling optreden, hoewel ongeveer driekwart van de RP-gevallen zich binnen 3 maanden na radiotherapie voordoen. Naast de radiotherapeutische parameters voor dosis en volume, zoals de gemiddelde longdosis (GLD) of V20 (dit is het percentage van de longen dat meer dan 20 Gy heeft gekregen), is de inflammatoire status van de longen vóór de behandeling de belangrijkste risicofactor voor het ontwikkelen van RP. Hoe meer inflammatie bij baseline, hoe hoger het risico op RP. Inflammatie in de longen kan worden gevisualiseerd en gekwantificeerd door het meten van 18F-fluoro-D-deoxyglucose (FDG) in het longparenchym door standaard FDG-PET-CT-scans die op het tijdstip van de stadiëring werd verkregen. Omdat de relatieve resorptie van FDG in de longen versus de aorta wordt gebruikt, is er geen specifieke kalibratie van de PET-scanner vereist.

Pogingen om overleving op lange termijn te verbeteren omvatten escalatie/acceleratie van de radiotherapeutische dosis, nieuwe combinaties van chemotherapie en het toevoegen van biologische agentia en vaccins tegen kanker aan de standaard regimes. Op dit moment heeft geen enkele hiervan een beter resultaat aangetoond.

Het beter begrijpen van het immuniteitsprofiel van NKCLC heeft geleid tot immunotherapeutische strategieën, waaronder inhibitoire moleculen verantwoordelijk voor het abrogeren van een immuunrespons tegen kanker zoals PD-1 en CTLA-4. Nivolumab van Bristol-Myers Squibb is een experimentele monoklonale antistof die de receptor remt van het immuuncheckpoint tot expressie gebracht op actieve T-cellen. Het middel heeft positieve resultaten aangetoond in verschillende onderzoeken met voorafbehandelde patiënten met gevorderd NKCLC. Er zijn echter zeldzame gevallen van ernstige of dodelijke longontsteking gemeld tijdens alle klinische onderzoeken waarin anti-PD 1 of afgeleiden van anti-PD L1 werden gebruikt.

Uit de preklinische gegevens is uit de combinatie van lokale radiotherapie met anti-PD 1 consequent een duidelijk voordeel gebleken: de controle op de lokale tumor was niet alleen verhoogd maar er kon ook een abscopaal effect op metastasen op afstand worden bemerkt. De radiotherapie fungeerde hier duidelijk als een tumorvaccinatie 'in situ' en resulteerde in de inductie van specifieke antitumorale immuniteit in alle plaatsen van het lichaam die zou kunnen uitmonden in een klinisch antitumoraal effect door de combinatie met anti-PD-1. In deze modellen was de concomitante toediening van anti-PD-1/PD-L1 antilichamen efficiënter om een anti-tumor immuunrespons te veroorzaken dan de sequentiële aanpak.

De initiële dosis van en het schema voor nivolumab, wanneer gecombineerd met chemotherapie, is 360 mg i.v. De rationale voor de uitgangsdosering is gebaseerd op de verwachte similariteit van veiligheid en werkzaamheid met de goedgekeurde dosis van 3 mg/kg. Op basis van een breed therapeutisch bereik van nivolumab monotherapie, wordt er niet verwacht dat het bereik van de blootstelling aan de uitgangsdosering de werkzaamheid zal beïnvloeden omdat de blootstellingen voorspeld voor de dosis 360 mg Q3W zich in het vlakke deel van de dosiswerkingscurve bevindt. Wat veiligheid betreft werden dosissen tot maximaal 10 mg/kg nivolumab Q2W goed verdragen door patiënten met meerdere tumoren en is een verhoogde blootstelling niet geassocieerd met een kans op toenemende bijwerkingen. Daarom wordt de uitgangsdosis (360 mg Q3W) voor nivolumab monotherapie aanbevolen voor verder onderzoek in deze studie.

Vanaf cyclus vijf zal nivolumab worden toegediend aan 480 mg Q4W voor maximaal 1 jaar vanaf het opstarten van de behandeling met nivolumab. Uitgaande van farmacokinetische modellering zal de 480 mg Q4W gelijkaardige gemiddelde concentraties van cumulatieve evenwicht geven als 3 mg/kg. Een schema met een behandeling om de 4 weken is geschikter voor patiënten.

Momenteel wordt de rol van immunotherapie geëvalueerd als monotherapie of in

combinatie met chemotherapie of tyrosine-kinase-remmers in alle behandelingsschema's van NKCLC in een gevorderd stadium, als monotherapie bij NKCLC in een vroeg stadium en als monotherapie in consolidatie na voltooiën van definitieve chemo-radiotherapie. De rol van immunotherapie werd echter nog niet beoordeeld in combinatie met radiotherapie. Historische gegevens van gelijktijdige behandeling in de palliatieve setting suggereren een aanvaardbare veiligheid en een goede verdraagbaarheid van deze combinatie. De NICOLAS studie werd initieel opgezet als prospectieve beoordeling van de veiligheid van de checkpoint inhibitie gelijktijdig met chemo-radiotherapie.

Samengevat: Er bestaat beslist een onbeantwoorde behoefte aan multidisciplinaire zorg om de prognose te verbeteren van patiënten gediagnosticeerd met NKCLC stadium III, met een sterke rationale die de combinatie ondersteunt van chemo-radiotherapie met anti-PD-1. Een zeer belangrijke theoretische zorg is de ontwikkeling van pneumonitis, een zeldzame toxiciteit van zowel radiotherapie als checkpoint-remmers. Het belangrijkste doel van het lopende huidige onderzoek is daarom het evalueren van de percentages van patiënten met pneumonitis die met chemotherapie en radiotherapie worden behandeld in combinatie met behandeling met nivolumab.

Rationale voor protocol amendement 2:

Sinds de NICOLAS-studie is opgestart, is het panorama waarbij chemo-radiotherapie gecombineerd wordt met immuuncheckpoint inhibitie, zoals anti-PD-1 antistoffen, snel gewijzigd. Dit heeft gezorgd voor geheel nieuwe mogelijkheden.

De multidisciplinaire longkankergemeenschap is sterk geïnteresseerd in onderzoek naar de optimale integratie van behandeling met anti-PD-met chemo-radiotherapie. Momenteel zijn er 11 centra uit 5 landen begonnen met de NICOLAS-studie en rekrutering loopt vóór op schema). Door in te gaan op deze impuls zullen we snel bijkomende patiënten kunnen selecteren om de power te bereiken om niet alleen de haalbaarheid te bepalen wat betreft pneumonitis graad 2 en hoger, maar ook om de werkzaamheid van de gelijktijdige behandeling te beoordelen.

Tot nu toe heeft ETOP IDMC tijdens de regelmatige veiligheidsbeoordeling geen bijkomende toxiciteit in vergelijking met enkel chemo-radiotherapie, waargenomen.

Daarnaast toonde een eerste geplande analyse van de PACIFIC-studie (NKCLC stadium III behandeld met concomitante chemotherapie en radiotherapie, gevolgd door anti-PD-L1 durvalumab of observatie, NCT02125461) een verhoogde progressievrije overleving (progression-free survival, PFS). Dit was een co-primair eindpunt samen met algehele overleving (overall survival, OS). De volledige details zijn nog niet bekend maar het lijkt erop dat de preklinische rationales van gecombineerde chemo-radiotherapie en anti-PD-1 behandeling met succes kan worden overgedragen naar klinische studies, zonder ernstige toxiciteiten.

In een recente secundaire analyse van de Keynote 001 worden de synergistische effecten van radiotherapie en immunotherapie aangetoond. In deze

internationale, multicentrische fase 1-studie werd de werking van pembrolizumab monotherapie beoordeeld bij patiënten met progressief lokaal gevorderd of metastaserend NKCLC. Patiënten werden toegewezen aan diverse expansiecohorten zodat patiënten die niet eerder met systemische therapie waren behandeld en patiënten met progressie na een of twee voorafgaande regimes konden worden opgenomen.

Uit de resultaten van deze studie bleek dat het effect van pembrolizumab significant hoger ligt bij patiënten die voorafgaand radiotherapie hebben ontvangen in vergelijking met patiënten zonder voorafgaande radiotherapie (mediane PFS: 4,4 maanden versus 2,1 maanden, hazard ratio 0,56; $p=0,019$; mediane OS: 10,7 maanden versus 5,3 maanden, hazard ratio 0,58; $p=0,026$). Deze bevindingen lagen volledig in dezelfde lijn als van preklinische studies waarin het vermogen van radiotherapie om de antitumorale immuunrespons te versterken, onderlijnd werd.

In afwezigheid van ernstige pulmonaire toxiciteit, het schijnbaar voordeel van chemo-radiotherapie en anti-PD-1 en de grote interesse van de NICOLAS studiegroep, stellen we voor om het protocol van de NICOLAS-studie te wijzigen door het aantal patiënten uit te breiden zodat voldoende power wordt bereikt voor het bepalen van de werkzaamheid (progressievrije overleving).

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het evalueren van de haalbaarheid van de toevoeging van nivolumab aan standaard eerstelijns chemotherapie en radiotherapie in lokaal geavanceerd NKCLC stage IIIA/B, zoals bepaald door de frequentie van pneumonitis graad ≥ 3 (CTCAE V4.0) 6 maanden post-radiotherapie.

Belangrijkste secundaire doel:

Progressievrije overleving na 1 jaar

Andere secundaire doelen:

- * Tijd tot eerste pneumonitis van graad ≥ 3
- * Percentage objectieve respons met RECIST v1.1
- * Tijd tot falen van de behandeling
- * Algehele overleving
- * Ongewenste bijwerkingen volgens CTCAE V4.0

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische fase II studie ter evaluatie van de toevoeging van anti-PD1 nivolumab aan standaard eerstelijns chemotherapie en radiotherapie bij lokaal gevorderd stadium IIIA/B niet-kleincellig longkanker.

De studie bestaat uit volgende fasen:

- * Screening: binnen 28 dagen voor opname in de studie

* Standaard chemo-radiotherapie. De radiotherapie wordt gelijktijdig met de chemotherapie gegeven. Chemotherapie zal bestaan uit cisplatine en vinorelbine of etoposide of pemetrexed gegeven om de 3 weken gedurende 3 cycli. Als geen cisplatine kan gebruikt worden, zal het vervangen worden door carboplatine. Radiotherapie (5 dagen per week) wordt gelijktijdig gegeven met met cyclus 2 en 3 van de chemotherapie.

* Studiebehandeling met nivolumab, die gelijktijdig met de radiotherapie opgestart wordt. Nivolumab zal toegediend worden als een infuus van 30 minuten. De eerste 4 dosissen (360mg) worden toegediend om de 3 weken. Vanaf dosis 5 zal nivolumab (480mg) om de 4 weken worden toegediend. De behandeling met nivolumab zal 1 jaar duren, tenzij er onaanvaardbare bijwerkingen optreden, de ziekte terugkomt of de patiënt de toestemming intrekt.

* Opvolgingsbezoeken na het einde van de studiebehandeling maar voor ziekteprogressie zullen plaatsvinden om de 9 weken (eerste jaar na afloop van de chemo-radiotherapie), 12 weken (jaar 2) of 6 maanden vanaf jaar 3. Opvolgingsbezoeken na ziekteprogressie zullen plaatsvinden om de 6 maanden (vanaf de datum van ziekteprogressie). De opvolging zal 2 jaar duren vanaf de start van de nivolumab behandeling van de laatste patiënt in de studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Chemotherapie > Cisplatine (dosis: 80 mg/m²) als een infuus op dag 1 en vinorelbine (dosis: 30 mg/m² tijdens cyclus 2 en 3) als een infuus op dag 1 en dag 8 om de 3 weken gedurende 3 cycli. OF > Cisplatine (dosis: 80 mg/m²) als een infuus op dag 1 en etoposide (dosis: 100 mg/m²) als een infuus op dagen 1-3 om de 3 weken gedurende 3 cycli. OF > Cisplatine (dosis: 75 mg/m²) als een infuus op dag 1 en pemetrexed (dosis: 500 mg/m²) als een infuus op dag 1 om de 3 weken gedurende 3 cycli. Als men om een of andere reden geen cisplatine mag krijgen, zal dit vervangen worden door carboplatine als een infuus op dag 1 om de 3 weken gedurende 3 cycli. Radiotherapie 5 dagen per week gelijktijdig met cyclus 2 en 3 van de chemotherapie. Nivolumab Zal opgestart worden tijdens de cycli 2 en 3 van de chemotherapie en wordt toegediend als een infuus. De eerste 4 dosissen (360mg) zullen om de 3 weken toegediend worden. Vanaf dosis 5 zal nivolumab (480mg) om de 4 weken worden toegediend. De behandeling met nivolumab zal 1 jaar duren, tenzij er onaanvaardbare bijwerkingen optreden, de ziekte terugkomt of de patiënt de toestemming intrekt.

Inschatting van belasting en risico

Bij de start van het onderzoek zullen lichamelijke, radiologische en laboratoriumonderzoeken uitgevoerd worden. Ook zal een electrocardiogram (hartfilmpje) genomen worden en zal de longfunctie gemeten worden. Bij vrouwen die zwanger kunnen worden zal een zwangerschapstest (op serum of urine) uitgevoerd worden voor de start van de studiebehandeling. Tijdens de studiebehandeling zullen de patiënten om de 3 weken op bezoek komen bij de onderzoeksarts tijdens de chemotherapiefase en om de 4 weken tijdens de behandeling met nivolumab voor een lichamelijk onderzoek en routine bloedonderzoeken. Een opname in het ziekenhuis is niet gepland, maar zou

eventueel noodzakelijk kunnen zijn.

Nivolumab zal opgestart worden tijdens de cycli 2 en 3 van de chemotherapie en wordt toegediend als een infuus. De eerste 4 dosissen (360mg) zullen om de 3 weken toegediend worden. Vanaf dosis 5 zal nivolumab (480mg) om de 4 weken worden toegediend. De behandeling met nivolumab zal 1 jaar duren, tenzij er onaanvaardbare bijwerkingen optreden, de ziekte terugkomt of de patiënt de toestemming intrekt.

Opvolgingsbezoeken na het einde van de studiebehandeling maar voor ziekteprogressie zullen plaatsvinden om de 9 weken (eerste jaar na afloop van de chemo-radiotherapie), 12 weken (jaar 2) of 6 maanden vanaf jaar 3. Opvolgingsbezoeken na ziekteprogressie zullen plaatsvinden om de 6 maanden (vanaf de datum van ziekteprogressie). De opvolging zal 2 jaar duren vanaf de start van de nivolumab behandeling van de laatste patiënt in de studie.

Een FDG-PET-CT-scan moet gedaan worden bij opname in de studie. Het FDG-PET onderzoek maakt deel uit van de standaardpraktijk. Voor dit onderzoek zal de patiënt minstens 6 uur nuchter moet blijven (water drinken is toegestaan). Na inspuiten van een radioactieve stof in een bloedvat, zal de patiënt ongeveer 1 uur moeten wachten en dan begint de scanningssessie die tot 30 minuten kan duren.

Na afloop van de chemotherapie en radiotherapie zal een CT-scan van de borstkas en bovenbuik uitgevoerd worden. Dit zal om de 9 weken herhaald worden tijdens het eerste jaar na de chemotherapie en radiotherapie, om de 12 weken in het tweede jaar en daarna om de 6 maanden. Als de onderzoeksarts dit wenselijk acht, kunnen de onderzoeken vaker uitgevoerd worden. Verder kan de arts ook nog andere onderzoeken aanvragen als dit nodig is, zoals een CT-scan van de hersenen.

Hoewel reeds vele pogingen ondernomen zijn om de overleving op lange termijn te verbeteren bij patiënten met lokaal gevorderd niet-kleincellig longkanker, heeft geen enkele hiervan een verbeterde uitkomst aangetoond. Een betere kennis van het immuunprofiel van niet-kleincellig longkanker heeft geleid tot immunotherapeutische strategieën, waaronder inhiberende moleculen die een anti-kanker immuunrespons tenietdoen, zoals PD-1. Nivolumab is een monoklonaal antilichaam dat de immunologische checkpointreceptor PD-1 blokkeert. In verschillende onderzoeken bij voorheen behandelde patiënten met gevorderd niet-kleincellig longkanker heeft nivolumab positieve resultaten opgeleverd. Nivolumab werd nog nooit getest bij definitieve chemo-radiotherapie voor stadium III ziekte. Het is tot op heden nog niet specifiek beschreven dat het interageert met palliatieve radiotherapie in een stadium IV setting. De niet-ingevulde behoefte in deze curatieve context wijst op een gunstige risico/batenverhouding. Een groot aandachtspunt hierbij is het cumulatieve risico van radiotherapie-geïnduceerde pneumonitis (longontsteking) en nivolumab-gerelateerde pneumonitis. Sinds 2014 is nivolumab goedgekeurd in de

Verenigde Staten en Japan voor de behandeling van maligne melanomen, in Europa is dit sinds juni 2015 het geval. Voor de behandeling van niet-kleincellig longkanker kreeg nivolumab recent goedkeuring in de Verenigde Staten en Europa en het is nu beschikbaar voor compassionate use als tweedelijsbehandeling voor niet-kleincellig longkanker.

Contactpersonen

Publiek

European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

ETOP c/o IBCSG Coordinating Centre, Effingerstrasse 40
Bern 3008
CH

Wetenschappelijk

European Thoracic Oncology Platform (ETOP)

ETOP c/o IBCSG Coordinating Centre, Effingerstrasse 40
Bern 3008
CH

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)

- * Histologisch of cytologisch bevestigd lokaal geavanceerd stadium IIIA of IIIB (T0-3 N2-3 of T4 N0-3 M0) niet-kleincellig longcarcinoom (NKCLC), volgens de 7e TNM-classificatie.
- * Lymfeklierstatus N2 of N3 moet aangetoond zijn (door biopsie, EBUS, mediastinoscopie of thoracoscopie) behalve voor open cT4 ziekte.
- * Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1.
- * Voorafgaand behandeld met maximaal één 3-wekelijkse cyclus van platina-bevattende chemotherapie..
- * ECOG-performantiestatus 0-1.
- * Toereikende hepatische, hematologische en renale functie.
- * Alle AE's van voorgaande therapieën (met inbegrip van de eerste cyclus chemotherapie in het kader van deze studie) zijn afgenomen tot graad <2 (behalve vermoeidheid, haarverlies, misselijkheid, verlies van eetlust of perifere neuropathie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Metastatische ziekte (zoals vastgesteld op PET-CT en MRI hersenen (bij voorkeur) of hoogkwalitatieve CT hersenen met intraveneus contrastmiddel op het tijdstip van de stadiëring, uitgevoerd binnen 28 dagen voor de aanvang van de eerste cyclus chemotherapie).
- * Voorafgaande radiotherapie van de borstkas met inbegrip van radiotherapie voor borstkanker.
- * Voorafgaande chemotherapie, radiotherapie of moleculair gerichte therapie voor NKCLC (met uitzondering van een cyclus chemotherapie gegeven voorafgaand aan de opname in dit onderzoek).
- * Actieve, bekende of vermoede auto-immuunziekte

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-06-2016
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-005097-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02434081
CCMO	NL54245.029.15