

# Een multinationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van enzalutamide bij patiënten met niet-gemetastaseerde, castratieresistente prostaatkanker

Gepubliceerd: 31-07-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primair • Het beoordelen van de werkzaamheid van enzalutamide in vergelijking met placebo, aan de hand van metastase-vrij overleven (MFS - metastasis-free survival). Secundair: • Het beoordelen van het voordeel van enzalutamide ten opzichte van...

|                             |                                                                           |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                           |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                                           |
| <b>Type aandoening</b>      | Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                                     |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON50210

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

MDV3100-14 Prosper

### Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk

### Synoniemen aandoening

prostaatkanker

### Betreft onderzoek met

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Medivation Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.

**Overige ondersteuning:** the pharmaceutical industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** dubbelblind, Enzalutamide, Fase III, Prostaatkanker

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt:

Het primaire werkzaamheidseindpunt van MFS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot wat het eerst voorvalt: radiografische progressie of overlijden tijdens het onderzoek (overlijden binnen 112 dagen na het stopzetten van de behandeling zonder bewijs van radiografische progressie). Het beoordelen van aandoeningen van bot of weke delen zal gebeuren zoals beschreven in de rubriek Methodes. Het beoordelen van de beelden voor het bepalen van de progressie zal gebeuren door een onafhankelijke, centrale, geblindeerde radiologiebeoordelaar.

De analyse van het primaire eindpunt zal worden uitgevoerd na observatie van minstens 574 gevallen van MFS en minstens 480 gevallen van overlijden. Een gestratificeerde log-rank-test zal worden gebruikt om de behandelingsgroepen te vergelijken met behulp van een tweezijdige test bij een significantieniveau van 0,05.

### Secundaire uitkomstmaten

Cruciale Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- Tijd tot progressie van prostaatspecifiek antigeen (PSA);
- Tijd tot eerste gebruik van nieuwe antineoplastische therapie;
- Algehele overleving;

Additionele Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- Tijd tot progressie van pijn;
- Tijd tot eerste gebruik van cytotoxische chemotherapie;
- Chemotherapie-vrije ziekte-specifieke overleving
- Chemotherapie-vrije overleving
- PSA-responscijfers;
- Kwaliteit van leven zoals beoordeeld door de FACT-P vragenlijst, EQ-5D-5L gezondheid vragenlijst, and QLQ-PR25 module.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Prostaatkanker ontwikkelt zich langs een reeks karakteristieke, klinische stadia die zowel de natuurlijke geschiedenis van de ziekte reflecteren als de respons op de behandeling. Na de initiële evaluatie en diagnose van prostaatkanker, ondergaat ongeveer 90% van de mannen een primaire lokale behandeling gericht op genezing. Na het opstarten van androgeendeprivatietherapie bij mannen met stijgend prostaat-specifiek antigeen (PSA) na een primaire behandeling, is de volgende klinische toestand in het huidige progressiemodel bij prostaatkanker die van castratieresistente prostaatkanker (CRPC), gedefinieerd als progressie ondanks castraathormoonniveau's (testosteron  $\leq 50$  ng/dl). CRPC doet zich voor bij 10% tot 20% van alle mannen met prostaatkanker, en wordt geassocieerd met een hoog risico op botmetastase, botpijn, pathologische breuken, ruggenmergcompressie, een afname van de kwaliteit van leven en overlijden door prostaatkanker.

De PSA-verdubbelingstijd en baseline-PSA zijn nuttig voor het identificeren van de subset van mannen met een hoog risico op morbiditeit en mortaliteit door CRPC. Een analyse van 201 patiënten met niet-gemetastaseerde CRPC gerandomiseerd voor de placebo-arm in een stopgezet, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek naar zoledroninezuur toonde bijvoorbeeld aan dat de PSA-verdubbelingstijd en de baseline-PSA onafhankelijk van elkaar het risico van de tijd tot eerste botmetastases, het algeheel overleven en metastase-vrij overleven(MFS) voorspelden. Het relatieve risico van een kortere tijd tot eerste botmetastases bij patiënten met een PSA groter dan 10 ng/ml bedroeg 3,18 (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]: 1,74, 5,8) en het relatieve risico voor een toename van 0,01 in PSA-snelheid bedroeg 4,34 (95% BI: 2,30, 8,21).

Hoewel het doorlopend gebruik van androgeendeprivatietherapie deel uitmaakt van de klinische praktijk, is er op dit moment geen enkel geneesmiddel goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met niet-gemetastaseerde CRPC of voor de preventie van metastase, en de resultaten van verschillende onderzoeken die werden opgezet om deze behoeften in te vullen, zijn teleurstellend. Daardoor is er geen standaardbehandeling gedefinieerd voor niet-gemetastaseerde CRPC en worden patiënten aangemoedigd om deel te nemen aan klinische onderzoeken.

De androgeenreceptor blijft de belangrijkste motor van de progressie van prostaatkanker bij CRPC. Enzalutamide is een sterke androgeenreceptorremmer die de algehele overleving bij mannen met gemetastaseerde CRPC, die voordien werden behandeld met docetaxel, significant verlengde. Patiënten met niet-gemetastaseerde CRPC met een groot risico op metastase zouden daarom ook een significant voordeel kunnen halen uit een behandeling met enzalutamide. Het Fase 3-onderzoek dat hier wordt beschreven is opgezet om te beantwoorden aan deze nog niet ingevulde medische behoefte.

## **Doel van het onderzoek**

### Primair

- Het beoordelen van de werkzaamheid van enzalutamide in vergelijking met placebo, aan de hand van metastase-vrij overleven (MFS - metastasis-free survival).

### Secundair:

- Het beoordelen van het voordeel van enzalutamide ten opzichte van placebo zoals gemeten door:
  - Tijd tot progressie van prostaatspecifiek antigeen (PSA);
  - Tijd tot eerste gebruik van nieuwe antineoplastische therapie;
  - Algehele overleving;
  - Tijd tot progressie van pijn;
  - Tijd tot eerste gebruik van cytotoxische chemotherapie;
  - Chemotherapie-vrije ziekte-specifieke overleving
  - Chemotherapie-vrije overleving
  - Tijd tot gebruik van opiaten voor prostaatkankerpijn;

- Tijd tot progressie van pijn of gebruik van opiaten voor prostaatkankerpijn;
- PSA-responscijfers;
- Tijd tot achteruitgang van functionele status zoals beoordeeld door de Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) global score;
- Kwaliteit van leven zoals beoordeeld door de gezondheidsvragenlijst European Quality of Life-5 Dimensions-5 Levels (EQ-5D-5L) en de module Quality of Life Questionnaire-Prostate 25 (QLQ-PR25).

- Beoordelen van de veiligheid.

## Onderzoeksopzet

Dit multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase 3-onderzoek zal de werkzaamheid en veiligheid beoordelen van enzalutamide versus placebo bij ongeveer 1560 mannen met niet-gemetastaseerde CRPC. Van alle patiënten wordt verwacht dat ze tijdens het onderzoek androgeendeprivatie aanhouden, ofwel via het gebruik van een GnRH (gonadotropin-releasing hormone)-agonist/antagonist ofwel door een geschiedenis van bilaterale orchidectomie.

Centrale randomisatie voor behandeling met enzalutamide of placebo (2:1) zal worden gestratificeerd door de volgende factoren:

- PSA-verdubbelingstijd (< 6 maanden vs. ≥ 6 maanden);
- Gebruik van een botgericht middel bij baseline (ja vs. nee).

Het primaire werkzaamheidseindpunt is MFS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot wat het eerst voorvalt: radiografische progressie of overlijden tijdens het onderzoek (overlijden binnen 112 dagen na het stopzetten van de behandeling zonder bewijs van radiografische progressie). Beoordeling van botziekte wordt uitgevoerd met een whole-body radionuclide botscan. Een botscan zal bestaan uit 5 zones inclusief schedel, thorax, ruggengraat, bekken en ledematen. Radiografische progressie voor botziekte wordt gedefinieerd als de weergave van 1 of meer metastatische laesies op de botscan. Bevestiging met een tweede beeldvormingsmethode (gewone radiografie, CT [Computed Tomography] of MRI [Magnetic Resonance Imaging]) zal nodig zijn indien botlaesies worden vastgesteld in één enkele zone van de botscan. Bij het verschijnen van metastatische laesies in 2 of meer van de 5 zones van een botscan is geen bevestiging door een tweede beeldvormingsmethode vereist. Het beoordelen van aandoeningen van de weke delen gebeurt met CT of MRI. Radiografische progressie van aandoeningen van de weke delen wordt gedefinieerd door de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, versie 1.1 (RECIST 1.1)

Alle opnames van het onderzoek moeten lokaal in het onderzoekscentrum worden gelezen en worden voorgelegd aan een centrale beeldvormingseenheid voor een onafhankelijk centraal radiologisch onderzoek. Elk onderzoekscentrum dient een radioloog of onderzoeker aan te wijzen als primaire beeldvormingsbeoordelaar om er voor te zorgen dat alle beelden consequent worden gelezen, zoals

gespecificeerd in sectie 9.1. van het protocol. Radiografische beoordelingen zullen ongeveer om de 16 weken plaatsvinden, maar beelden kunnen sneller worden verkregen bij een klinisch vermoeden van progressie. Radiografische beeldvorming is niet vereist als de radiografische progressie werd bevestigd door een onafhankelijk centraal radiologisch onderzoek, uitgevoerd volgens de specificaties van het protocol

Naast beeldvorming zullen ook de volgende beoordelingen van de status van de prostaatkanker worden uitgevoerd in de loop van het onderzoek: overlevingsstatus, pijnintensiteit en interferentie met behulp van de Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF), gebruik van opiaten voor pijn bij prostaatkanker, PSA-waarden, achteruitgang van functionele toestand zoals beoordeeld door de FACT-P vragenlijst, en kwaliteit van leven zoals beoordeeld door de vragenlijsten EQ-5D-5L en QLQ-PR25. De beoordeling van de veiligheid gebeurt op basis van bijwerkingen, klinische laboratoriumtests, lichamelijke onderzoeken en vitale functies. Een onafhankelijk Data Monitoring Committee zal de veiligheidsgegevens regelmatig controleren.

Patiënten zullen ongeveer 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel een veiligheidsopvolging ondergaan. Als binnen 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel met een nieuwe antineoplastische behandeling wordt gestart, dan zal de veiligheidsopvolging onmiddellijk voor het opstarten van de nieuwe behandeling plaatsvinden. Beoordelingen voor de langetermijnopvolging worden gedaan op basis van onder andere monitoring van de overlevingsstatus, nieuwe antineoplastische therapieën voor prostaatkanker, opiaten, skelet-gerelateerde events en interventies wegens locoregionale progressie (bv. straling, transurethrale resectie van de prostaat, plaatsing van een nefrostomiekatheter).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Enzalutamide (160 mg/dag) zal worden toegediend in de vorm van zachte gelatinecapsules van 40 mg, via de mond, eenmaal daags, met of zonder voedsel. Placebocapsules, die er hetzelfde uitzien als de enzalutamidecapsules, zullen op dezelfde manier worden toegediend aan patiënten in de controle-arm van het onderzoek. Het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel zou moeten worden voortgezet tot radiografische progressie. Onderzoekers wordt afgeraden om bij hun lokale laboratoria PSA-beoordelingen op te vragen tijdens het onderzoek en om een patiënt uit het onderzoek te verwijderen enkel en alleen vanwege de stijging van het PSA. Het initiëren van een nieuwe behandeling voor de prostaatkanker (met uitzondering van cytotoxische chemotherapie, androgeenreceptorremmers en experimentele middelen) op het moment van radiografische progressie vormt geen verplichting tot het stopzetten van het onderzoeksgeneesmiddel, als de onderzoeker de verdere inname van het onderzoeksgeneesmiddel als bevorderlijk beschouwt. Prostaatkanker is een multiklonale ziekte, en een patiënt met vastgestelde ziekteprogressie kan andere klonen/foci hebben, die baat kunnen hebben bij een voortgezette behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel. In het lopende, geblindeerde fase 3-onderzoek PREVAIL kregen ongeveer 34 van de 1715 behandelde patiënten (2%) het

onderzoeksgeneesmiddel en antiandrogeen of abirateron na radiografische ziekteprogressie. Het opstarten van bifosfonaten of andere botgerichte middelen voor botgezondheid, zoals denosumab, is niet toegestaan tijdens het onderzoek voorafgaand aan het ontwikkelen van botmetastase; behandeling met deze middelen moet echter worden voortgezet als deze ten minste 4 weken voor de opname in het onderzoek is opgestart. Het aanvullen van de standaardbehandeling met calcium en vitamine D wordt gestimuleerd.

## **Inschatting van belasting en risico**

In het Fase 3-onderzoek CRPC2 (AFFIRM) vertoonde de vooraf vastgelegde interimanalyse op het moment van 520 voorvallen een statistisch aanzienlijke verbetering in algeheel overleven bij patiënten met gemetastaseerde CRPC behandeld met enzalutamide versus placebo (hazard ratio [HR] = 0,631; 95% BI: 0,529; 0,752,  $p < 0,0001$ )<sup>9</sup>. De mediane overleving bedroeg 18,4 maanden in de enzalutamide-arm en 13,6 maanden in de placebo-arm ( $\Delta = 4,8$  maanden). Het voordeel voor de algehele overleving was consistent over alle subgroepen heen, inclusief leeftijd, pijnintensiteit bij baseline, geografische regio en type van de ziekteprogressie bij opname in het onderzoek. De behandeling met enzalutamide was superieur aan placebo voor alle secundaire eindpunten inclusief het aandeel patiënten met een reductie in PSA-niveau van 50% of meer (54% vs. 2%,  $p < 0,001$ ), respons voor weke delen (29% vs. 4%,  $p < 0,001$ ), respons voor kwaliteit van leven (43% vs. 18%,  $p < 0,001$ ), tijd tot progressie van PSA (8,3 vs. 3,0 maanden; HR 0,25,  $p < 0,001$ ), rPFS (8,3 vs. 2,9 maanden; HR 0,40,  $p < 0,001$ ) en tijd tot eerste skeletgerelateerd event (16,7 vs. 13,3 maanden; HR 0,69,  $p < 0,001$ ). Op basis van de AFFIRM-gegevens keurde de Food and Drug Administration in de Verenigde Staten (US FDA) enzalutamide in augustus 2012 goed voor gebruik bij mannen met gemetastaseerde CRPC die voordien werden behandeld met docetaxel.

De meest gebruikelijke bijwerkingen ( $\geq 5\%$ ) bij patiënten behandeld met enzalutamide (N = 800) in het Fase 3-onderzoek CRPC2 (AFFIRM) (N = 1199) waren asthenie/vermoeidheid, rugpijn, diarree, artralgie, opvliegers, perifeer oedeem, musculoskeletale pijn, hoofdpijn, infectie van de bovenste luchtwegen, spierzwakte, duizeligheid, slapeloosheid, infectie van de onderste luchtwegen, ruggenmergcompressie en CES (cauda equina syndroom), hematurie, paresthesie, angst en hoge bloeddruk. Neutropenie graad 1-4 trad op bij 15% van de patiënten behandeld met enzalutamide (1% graad 3-4) en bij 6% van de patiënten behandeld met placebo (geen graad 3-4). Andere bijwerkingen die optraden tijdens de behandeling en werden gerapporteerd bij minder dan 5% van de patiënten, maar die zouden in verband kunnen worden gebracht met de enzalutamide-behandeling, omvatten valpartijen, niet-pathologische breuken, droge huid en pruritus. Een potentieel cognitief effect van enzalutamide werd gerapporteerd bij een groter aandeel patiënten in de enzalutamide-groep voor de volgende bijwerkingbegrippen: geheugenstoornis, cognitieve stoornis, geheugenverlies en aandachtsstoornis. Bovendien werden bijwerkingbegrippen gerelateerd aan hallucinatie (visuele hallucinatie, tactiele hallucinatie, hallucinatie) frequenter gerapporteerd in de enzalutamide-groep. Stopzettingen wegens bijwerkingen werden gerapporteerd bij 16% van de patiënten behandeld met

enzalutamide en bij 18% van de patiënten behandeld met placebo. De meest gebruikelijke bijwerking die tot een stopzetting van de behandeling leidde was een toeval, wat gebeurde bij 0,9% van de patiënten behandeld met enzalutamide en bij 0% van de patiënten behandeld met placebo.

De veiligheid en verdraagbaarheid van enzalutamide werden beoordeeld met een geïntegreerde veiligheidsanalyse, met inbegrip van patiënten van AFFIRM en van 3 open label onderzoeken, en deze blijven op een ononderbroken basis beoordeeld worden voor alle onderzoeken in het kader van het enzalutamide-programma. Er werd geen enkel onderzoek voortijdig stopgezet wegens veiligheidsredenen.

De totaliteit van de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens suggereert een positieve voordeel/risico-evaluatie voor het gebruik van enzalutamide bij mannen met gemetastaseerde CRPC die voordien docetaxel hebben gekregen, en voor het voortzetten van het onderzoek naar enzalutamide bij mannen met prostaatkanker in een vroeger stadium.

## Contactpersonen

### Publiek

Medivation Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.

Medivation Inc, 525 Market Street 36th floor  
San Francisco CA 94105  
US

### Wetenschappelijk

Medivation Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.

Medivation Inc, 525 Market Street 36th floor  
San Francisco CA 94105  
US

## 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)

Elke patiënt die in aanmerking wil komen voor dit onderzoek moet voldoen aan alle volgende criteria: (de volledige lijst met inclusiecriteria staat op pagina 21 van het protocol)

1. 18 jaar of ouder zijn en geïnformeerde toestemming willen en kunnen geven;
2. Histologisch of cytologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat zonder neuroendocriene differentiatie, kenmerken van zegelringcel- of kleincellig carcinoom;
3. Lopende androgeendeprivatietherapie met een GnRH-agonist/antagonist of voorafgaande bilaterale orchidectomie (medische of chirurgische castratie);
4. Testosteron  $\leq 50$  ng/dl ( $\leq 1,73$  nmol/l) bij screening;
5. Bij patiënten die bifosfonaten of denosumab krijgen, moet de dosis ten minste 4 weken voor de randomisatie stabiel zijn;
6. Progressieve ziekte tijdens androgeendeprivatietherapie bij inschrijving gedefinieerd als minimaal 3 stijgende PSA-waarden ( $PSA1 < PSA2 < PSA3$ ), beoordeeld door een lokaal laboratorium (lokaal PSA) met een interval van  $\geq 1$  week tussen elke bepaling;

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elke patiënt die in aanmerking wil komen voor dit onderzoek mag NIET voldoen aan één van de volgende exclusiecriteria: (de volledige lijst met exclusiecriteria staat op pagina 22 van het protocol)

1. Voorafgaande cytotoxische chemotherapie, aminoglutethimide, ketoconazol, abirateronacetaat of enzalutamide voor de behandeling van prostaatkanker of deelname aan een klinisch onderzoek naar een experimenteel middel dat androgeenreceptoren of androgeensynthese remt (tenzij behandeld met een placebo);
2. Behandeling met hormoontherapie (bv. androgeenreceptorremmers, oestrogeen, 5-alfa-reductaseremmers) of biologische prostaatkankertherapie (met uitzondering van behandeling met goedgekeurde botgerichte middelen en met GnRH-agonisten/antagonisten) in de 4 weken voor de randomisatie;
3. Gebruik van een experimenteel middel in de 4 weken voor de randomisatie;
4. Bekende of vermoede hersenmetastase of actieve leptomeningeale ziekte;

5. Geschiedenis van een andere invasieve kanker in de 3 jaar voor de randomisatie, met uitzondering van volledig behandelde kanker met een minieme kans op recidief volgens zowel de medisch adviseur als de onderzoeker;

## 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: | 28-05-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 42                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | Xtandi       |
| Generieke naam: | Enzalutamide |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 31-07-2013                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 18-11-2013                                                    |
| Soort:              | Eerste indiening                                              |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 09-12-2013                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 16-12-2013                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 21-01-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 31-01-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 14-02-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 27-02-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 13-03-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 20-03-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 18-08-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 19-08-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 03-10-2014                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 23-02-2015                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 09-03-2015                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 13-05-2015                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 20-11-2015                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 23-12-2015                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 22-04-2016                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 19-05-2016                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 02-11-2016                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 02-02-2017                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 14-09-2017                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 25-09-2017                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United              |

(Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-04-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2019

|                           |                                                               |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 28-10-2019                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 18-12-2020                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 29-01-2021                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 07-04-2021                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 09-04-2021                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 17-11-2021                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 25-11-2021                                                    |
| Soort:                    | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie:       | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

|                     |                                                               |
|---------------------|---------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 13-06-2022                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                               |
| Datum:              | 24-06-2022                                                    |
| Soort:              | Amendement                                                    |
| Toetsingscommissie: | MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein) |

## 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  | EUCTR2012-005665-12-NL |
| CCMO     | NL44906.060.13         |