

Een Open Label, Multicenter, Fase Ib-Onderzoek ter Beoordeling van de Veiligheid, Farmacokinetiek, Farmacodynamiek en Voorlopige Anti Tumor-Activiteit van RO7122290, een op Fibroblastactivatie-Eiwit A (FAP) Gerichte 4 1BB-Ligand (CD137L), in Combinatie met Cibisatamab met Voorbehandeling met Obinutuzumab, bij Deelnemers met Eerder Behandeld Uitgezaaid, Microsatelliet-Stabiel Colorectaal Adenocarcinoom

Gepubliceerd: 15-12-2020 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Primair (deel I en deel II):- Om de maximaal getolereerde dosis (MTD) en / of aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) te bepalen in de QW- en / of Q3W-regimes van RO7122290 in combinatie met cibisatamab na voorbehandeling met obinutuzumab- Om het veiligheids...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51905

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Colorectaal adenocarcinoom, dikkedarmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F. Hoffman - La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CEACAM5 expressie, colorectaal adenocarcinoom, FAP Gerichte 4 1BB-Ligand

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Aard en frequentie van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's; alleen deel I)
- Incidentie, aard en ernst van bijwerkingen (AE's) ingedeeld volgens de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v5, met uitzondering van het cytokine-release-syndroom (CRS), dat is ingedeeld volgens de ASTCT-beoordelingsschaal voor CRS (met individuele tekenen en symptomen van CRS afzonderlijk beoordeeld met behulp van de CTCAE v5.0-indelingsschaal)

Secundaire uitkomstmaten

- PK-profielen en parameters afgeleid voor RO7122290, cibisatamab en obinutuzumab, indien van toepassing, inclusief maar niet beperkt tot: - Serum-

/ plasmaconcentraties - Maximale concentratie (C_{max}) - Tijdstip van maximale concentratie (T_{max}) - Klaring (CL) - Volume van distributie (V) - Oppervlakte onder de curve (AUC) - Halfwaardetijd (t_{1/2})

- Incidentie en titer van RO7122290, cibisatamab en obinutuzumab-anti-drug-antilichamen (ADA's) tijdens het onderzoek in verhouding tot de prevalentie van ADA bij baseline

- PK-profielen en parameters afgeleid voor RO7122290, cibisatamab en obinutuzumab, indien van toepassing, inclusief maar niet beperkt tot:

- Serum- / plasmaconcentraties
- Maximale concentratie (C_{max})
- Tijd van maximale concentratie (T_{max})
- Opruiming (CL)
- Distributievolume (V)
- Gebied onder de curve (AUC)
- Halfwaardetijd (t_{1/2})

- Incidentie en titer van RO7122290, cibisatamab en obinutuzumab-anti-drug-antilichamen (ADA's) tijdens het onderzoek in verhouding tot de prevalentie van ADA bij baseline

Perifere bloedlymfocyten:

Door behandeling geïnduceerde verandering van proliferatie (CD8 / Ki67).

- Objectief responspercentage (ORR) gedefinieerd als complete respons (CR) + partiële respons (PR)
- percentage ziektebestrijding (DCR); gedefinieerd als responspercentage (RR) + stabiele ziekte (SD)
- Responsduur (DoR)
- Progressievrije overleving (PFS)

Allemaal volgens de Response Evaluation Criteria
in Solid Tumors (RECIST) versie 1.1

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het behandelen van de meest geavanceerde solide tumoren blijft een uitdaging vanwege het hoge percentage tumorrecidieven of de ontwikkeling van metastasen die gepaard gaan met een slechte prognose. Patiënten met gevorderde solide tumoren, waaronder gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC), hebben geprofiteerd van recente behandelingsopties die verder gaan dan chemotherapie en in het bijzonder van checkpoint inhibitor (CPI) -therapie (werkzaamheid van CPI's met één middel bij CRC is beperkt tot een klein percentage van patiënten met microsatelliet instabiliteit-hoge [MSI-H] tumoren). Ondanks recente vorderingen met CPI-behandeling met responspercentages die variëren tussen 20% en 30% bij gebruik als monotherapie, zijn veel patiënten ongevoelig voor of ontwikkelen ze resistentie tegen deze therapieën (Topalian et al.2015). De mechanismen die ten grondslag liggen aan primaire en secundaire resistentie tegen verschillende antitumormiddelen zijn talrijk en worden in veel gevallen nog steeds slecht begrepen. Dit maakt het noodzakelijk om combinatietherapieën te definiëren die resistentiemechanismen overwinnen. Met betrekking tot immunotherapie-gerelateerde resistentiemechanismen van kanker zijn meerdere immuun-ontsnappingsmechanismen beschreven, waaronder het ontbreken van endogene T-celactivering en / of T-celuitputting (Vinay et al. 2015). Voor mCRC blijft behandeling buiten de tweedelijns setting een uitdaging en bestaat er een aanzienlijke onvervulde medische behoefte aan effectievere en beter verdraagbare behandelingen, vandaar de noodzaak om combinatietherapieën in deze populatie te onderzoeken. Patiënten met microsatellietstabiele (MSS) mCRC die progressie hebben geboekt na ten minste 2 eerdere therapielijnen hebben een sombere prognose met een mediane totale overleving (OS) van ongeveer 6,4 tot

7,1 maanden, wat de behoefte aan een beter behandelregime voor die patiënten onderstreept (Grothey et al. 2013; Mayer et al. 2015; paragraaf 4.2.3 Rationale voor studiepopulatie).

Gebaseerd op preklinische gegevens, zijn het therapeutische concept van het verstrekken van kankerspecifieke exogene T-celactivering (signaal 1) en T-cel co-stimulerend signaal 2 veelbelovende benaderingen om dergelijke resistentiemechanismen te overwinnen. In deze context is het doel van deze studie om de veiligheid, verdraagbaarheid, PK, immunogeniciteit, PD en voorlopige werkzaamheid te onderzoeken van RO7122290 (een bispecifiek monoklonaal antilichaam dat een co-stimulerend signaal geeft aan geactiveerde T-cel in de nabijheid van de tumor = signaal 2) in combinatie met cibisatamab (een T-cel aangrijpend bispecifiek monoklonaal antilichaam = signaal 1) bij patiënten met MSS colorectaal adenocarcinoom. Bovendien zal obinutuzumab als voorbehandeling worden gebruikt om de respons van anti-drug antilichamen (ADA) te remmen of te verzwakken.

Doel van het onderzoek

Primair (deel I en deel II):

- Om de maximaal getolereerde dosis (MTD) en / of aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) te bepalen in de QW- en / of Q3W-regimes van RO7122290 in combinatie met cibisatamab na voorbehandeling met obinutuzumab
- Om het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van RO7122290 in combinatie met cibisatamab te karakteriseren na voorbehandeling met obinutuzumab

Zie tabel 5 van het protocol voor een overzicht van primaire, secundaire en verkennende eindpunten.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter, fase Ib-onderzoek om de maximaal getolereerde dosis (MTD) en / of de aanbevolen fase 2-dosis (RP2D) te bepalen in de wekelijkse (QW) en / of elke 3 weken (Q3W) regimes, veiligheid, verdraagbaarheid, PK, immunogeniciteit en PD-profiel van RO7122290 en om de voorlopige antitumoractiviteit van RO7122290 in combinatie met cibisatamab te evalueren na voorbehandeling met obinutuzumab, bij deelnemers met eerder behandeld gemetastaseerd, MSS colorectaal adenocarcinoom.

De studie bestaat uit twee delen: een QW-dosis-escalatiegedeelte (deel I) en een tweede deel (deel II) waarin geselecteerde dosishoogtes van RO7122290 uit deel I zullen worden onderzocht Q3W. Cibisatamab zal Q3W worden toegediend in zowel deel I als deel II in een vaste dosis van 100 mg. De cyclusduur wordt

bepaald door de periode tussen twee toedieningen van cibisatamab in deel I en II (1 cyclus = 21 dagen). RO7122290 en cibisatamab zullen intraveneus (IV) worden toegediend.

Obinutuzumab zal worden toegediend (IV) als voorbehandeling voorafgaand aan C1D1 van cibisatamab (rubriek 6.1.5.2).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De geneesmiddelen voor onderzoek (IMP's) voor deze studie zijn: - obinutuzumab (eenmalige dosis van 2000 mg of 2 x 1000 mg opgesplitste doses) - cibisatamab (100 mg) - RO7122290 (de startdosis van deel I is 35 mg) - tocilizumab (tocilizumab als rescue medication bij CRS). 8 mg / kg IV voor deelnemers <30 kg. 12 mg / kg IV voor deelnemers > 30 kg Alle IMP's worden toegediend via IV-infusie. De dosisverhoging van RO7122290 zal een QW-doseringsschema van RO7122290 gebruiken in combinatie met een Q3W-doseringsinterval voor cibisatamab. De startdosis voor RO7122290 is 35 mg. Het design gaat door totdat aan een van de vooraf gedefinieerde stopcriteria is voldaan, de dosis van 500 mg RO7122290 QW is bereikt of de vooraf bepaalde steekproefomvang van ongeveer 60 deelnemers is bereikt, wat het eerst komt. De selectie van RO7122290-dosisniveaus in deel II zal gebaseerd zijn op nieuwe klinische gegevens, waaronder veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en / of PD uit deel I en deel II. In Deel II zullen tot vijf RO7122290-dosisniveaus op of onder het hoogste dosisniveau dat voor veiligheid is goedgekeurd in Deel I worden onderzocht met behulp van een minder frequent toedieningsschema voor RO7122290, d.w.z. Q3W-doseringsinterval in combinatie met cibisatamab Q3W.

Inschatting van belasting en risico

De algemene belasting voor de patiënt bestaat uit (o.a.) het afnemen van bloedmonsters, eventuele afname van tumormonsters, het ondergaan van scans, toediening van onderzoeksproducten (intraveneus) wat kan leiden tot diverse bijwerkingen.

Raadpleeg de onderzoekersbrochures en het informatieblad voor proefpersonen voor meer informatie over de risico's van de IMP's en onderzoeksprocedures.

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR

NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd $\geq$ 18 jaar
- Histologisch bevestigd adenocarcinoom afkomstig uit de dikke darm of het rectum
- Gemetastaseerde ziekte die niet vatbaar is voor lokale behandeling
- Beschikbaarheid van archieftumorweefsel of weefsel verkregen uit een nieuw biopsie bij screening (als archieftumor niet beschikbaar is)
- Tumoren die MSS of MSI-laag zijn (microsatelliet instabiel laag), zoals bepaald door een gecertificeerd laboratorium
- Ervaren ziekteprogressie tijdens of binnen 3 maanden na de laatste toediening van goedgekeurde standaardtherapieën nadat de patiënten tenminste 2 vorige behandelronden heeft gehad
- Prestatiestatus Eastern Cooperative Oncology Group van 0 of 1
- Levensverwachting van $\geq$ 12 weken
- Adequate cardiovasculaire, hematologische en leverfunctie
- Serumcreatinine binnen normale limieten of een berekende glomerulaire filtratiesnelheid van $\geq$ 60 ml / min / 1,73 m² voor deelnemers met serumcreatininespiegels boven of onder de institutionele normale waarde
- Serumalbumine $\geq$ 30 g / l (3,0 g / dl)

- Lactaatdehydrogenase $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- Voor deelnemers die geen therapeutische anticoagulatie krijgen: International Normalised Ratio (INR) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd $\leq 1,5 \times \text{ULN}$
- Negatieve hiv-test tijdens screening
- Negatieve hepatitis B-oppervlakte-antigeentest (HBsAg) tijdens screening, negatieve totale hepatitis B-kernantilichaamtest (HBcAb) tijdens screening, of positieve totale HBcAb-test gevolgd door een negatieve HBV DNA-test tijdens screening en negatieve hepatitis C-virus (HCV) antilichaamtest tijdens screening of positieve HCV-antilichaamtest gevolgd door een negatieve HCV-RNA-test tijdens screening
- Negatieve test op humaan T-cellymfotroop virus type 1 voor deelnemers uit endemische landen
- Vrouw in de vruchtbare leeftijd, stemt in met onthouding of een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken die resulteert in een failure rate van $<1\%$ per jaar tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis RO7122290, gedurende 4 maanden daarna de laatste dosis cibi, gedurende ten minste 18 maanden na de laatste dosis obi en voor ten minste 3 maanden na de laatste dosis tocilizumab
- Mannelijke deelnemers: tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis RO7122290, gedurende ten minste 3 maanden na de laatste dosis cibi en ten minste 60 dagen na de laatste dosis tocilizumab

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Symptomatische, onbehandelde of actief voortschrijdende metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS)
- Geschiedenis van leptomeningeale ziekte
- Niet-bestraalde tumorlaesies $> 2 \text{ cm}$ op kritieke plaatsen waar door cibisatamab geïnduceerde tumorzwelling naar verwachting tot significante complicaties zal leiden
- Dyspneu of perifere capillaire zuurstofsaturatie $<92\%$ in rust bij aanvang voor patiënten met bilaterale longlaesies of metastasen in de resterende long na lobectomie of pneumonectomie
- Pleurale effusie die drainageprocedures vereist, pleurale effusie en / of pleurale laesies waarbij beide longen betrokken zijn
- Actieve interstitiële longziekte (ILD), pneumonitis of een voorgeschiedenis van ILD / pneumonitis waarvoor behandeling met steroïden vereist is of voorgeschiedenis van idiopathische longfibrose, organiserende longontsteking, geneesmiddelgeïnduceerde pneumonitis of idiopathische pneumonitis, of bewijs van actieve pneumonitis bij screening op CT-scan op de borst scannen
- Ernstige kortademigheid in rust als gevolg van complicaties van gevorderde maligniteit of waarvoor aanvullende zuurstoftherapie vereist is
- Patiënten met > 10 bilaterale pulmonale laesies
- Patiënten met pulmonaal miliair metastatisch patroon of pulmonale

lymfangitische carcinomatose

- Significante cardiovasculaire / cerebrovasculaire ziekte binnen 6 maanden voorafgaand aan dag 1 van toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
- Ruggenmergcompressie die niet definitief is behandeld met chirurgie en / of bestraling of eerder gediagnosticeerde en behandelde compressie van het ruggenmerg zonder bewijs dat de ziekte klinisch stabiel is gedurende ≥ 2 weken voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling
- Geschiedenis van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)
- Ongecontroleerde tumorgerelateerde pijn
- Ongecontroleerde ascites die terugkerende drainageprocedures vereisen
- Patiënten met pericardiale effusie
- Ongecontroleerde of symptomatische hypercalciëmie
- Actieve of voorgeschiedenis van auto-immuunziekte of immuundeficiëntie
- Actieve tuberculose waarvoor behandeling vereist is binnen 3 jaar voorafgaand aan de start van de studiebehandeling of latente tuberculose.
- Grote chirurgische ingreep, anders dan voor diagnose, binnen 4 weken voorafgaand aan de start van de studiebehandeling, of de verwachting dat er behoefte is aan een grote chirurgische ingreep tijdens het onderzoek
- Voorgeschiedenis van andere maligniteiten dan CRC binnen 5 jaar voorafgaand aan screening, met uitzondering van maligniteiten met een verwaarloosbaar risico op metastase of overlijden (bijv. 5-jaars OS-percentage $> 90\%$)
- Bewijs van significante, ongecontroleerde bijkomende ziekten die de naleving van het protocol of de interpretatie van de resultaten kunnen beïnvloeden, waaronder diabetes mellitus, voorgeschiedenis van relevante longaandoeningen of een andere ziekte met aanhoudende fibrose
- Bekende actieve infectie, of latente infectie, of het nu gaat om bacteriële, virale, schimmel-, mycobacteriële of andere pathogenen, of een belangrijke infectie-episode die ziekenhuisopname of behandeling met systemische antibiotica vereist, moet minstens 4 en 2 weken zijn voltooid
- Eerdere allogene stamcel- of solide orgaantransplantatie
- Behandeling met een levend, verzwakt vaccin binnen 4 weken voorafgaand aan de start van de studiebehandeling, of de verwachting dat een dergelijk vaccin nodig is tijdens de studiebehandeling
- Actieve of voorgeschiedenis van auto-immuunziekte of immuundeficiëntie
- Geschiedenis van ernstige allergische of anafylactische reacties op therapie met monoklonale antilichamen en op chimere of gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten
- Grote operatie of significant traumatisch letsel < 28 dagen voorafgaand aan de eerste obi-infusie of anticipatie op de noodzaak van een grote operatie tijdens de studiebehandeling
- Huidige behandeling met antivirale therapie voor HBV
- Behandeling met een systemische antikankertherapie
- Behandeling met onderzoekstherapie binnen 28 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling
- Voorafgaande behandeling met een van de in het protocol gespecificeerde onderzoeksbehandelingen, Tcell-bispecifieke, CD137 (4-1BB) -agonisten of immuuncontrole-blokkadebehandelingen

- Behandeling met systemische immunostimulerende middelen binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling
- Behandeling met systemische immunosuppressieve medicatie binnen 2 weken voorafgaand aan de start van de studiebehandeling, of anticipatie op de noodzaak van systemische immunosuppressieve medicatie tijdens de studiebehandeling
- Bijwerkingen van eerdere antikankertherapie die niet zijn verdwenen tot graad 1 of beter, met uitzondering van alopecia van welke graad dan ook en graad ≤ 2 perifere neuropathie
- Bekende overgevoeligheid voor ovariumcelproducten van Chinese hamsters, voor een van de onderzoeksgeneesmiddelen of voor een van hun hulpstoffen
- Elke deelnemer die actief bloedplaatjesaggregatieremmers gebruikt
- Zwangerschap of borstvoeding, of de intentie om zwanger te worden tijdens de studiebehandeling of binnen 2 maanden na de laatste dosis RO7122290, binnen 4 maanden na de laatste dosis cibi, binnen 18 maanden na de laatste dosis obi, en binnen 3 maanden na de laatste dosis tocilizumab, welke van beide het langst is

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 21-07-2021

Aantal proefpersonen: 8

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Actemra/Roactemra

Generieke naam: tocilizumab/RO4877533

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cibisatamab/RO6958688
Generieke naam:	Cibisatamab/RO6958688
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gazyvaro/Gazyva
Generieke naam:	obinutuzumab/RO5072759
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RO7122290
Generieke naam:	RO7122290

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2024
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	EUCTR2020-003328-17-NL
CCMO	NL75910.031.20