

# Een gerandomiseerde, dubbelblinde studie naar de toevoeging van hydrochloorthiazide bij proefpersonen met matige tot ernstige hypertensie bij wie de streefbloeddruk met alleen de vaste-dosiscombinatie van olmesartan-medoxomil/amlodipine 40/10 mg niet wordt bereikt.

Gepubliceerd: 23-03-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primair: Periode II (week 8 tot week 16)<sup>1</sup>. Het aantonen van de aanvullende antihypertensieve werkzaamheid op de zittend gemeten diastolische bloeddruk (ziDBD), die wordt verkregen door toevoeging van HCTZ 12,5 of 25 mg aan het behandelingsschema van...

|                             |                                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                    |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                    |
| <b>Type aandoening</b>      | Vasculaire hypertensieaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek              |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON35561

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Add-on studie

### Aandoening

- Vasculaire hypertensieaandoeningen

## **Synoniemen aandoening**

essentiële hypertensie, hoge bloeddruk

## **Betreft onderzoek met**

Mensen

## **Ondersteuning**

**Primaire sponsor:** Daiichi Pharmaceutical

**Overige ondersteuning:** Daiichi Sankyo Europe GmbH

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

**Trefwoord:** combinatietherapie, CS-8635, essentiële hypertensie, olmesartan-medoxomil/amlodipine/hydrochloorthiazide

## **Uitkomstmaten**

### **Primaire uitkomstmaten**

Primair doeltreffendheidsvariabele:

1. De gemiddelde verandering van de dal-zIDBD vanaf het randomisatiebezoek (einde van de OM/AML-run-inperiode [week 8]) tot het einde van de dubbelblinde Periode II (week 16).

### **Secundaire uitkomstmaten**

Secundairdoeltreffendheidsvariabele:

1. De gemiddelde verandering van de dal-zIDBD vanaf het bezoek waarbij de dubbelblinde randomisatie plaatsvindt (week 8) tot week 12.
2. De gemiddelde verandering van de dal-zISBD vanaf het bezoek waarbij de dubbelblinde randomisatie plaatsvindt (week 8) tot week 12 en week 16.
3. De gemiddelde veranderingen vanaf het bezoek waarbij de dubbelblinde

randomisatie plaatsvindt (week 8) tot week 16 in de gedurende de dag, gedurende de nacht en gedurende 24 uur gemeten DBD en SBD, gemeten m.b.v. 24-uurs-ABDM.

4. Evaluatie van het aantal (%) proefpersonen dat de streefbloeddruk en de BD-drempelwaarden heeft bereikt in week 16, 24 en 32.

5. Evaluatie van het klinische voordeel van de opwaartse titratie van OM/AML/HCTZ 40/10/12,5 mg naar 40/10/25 mg gedurende Periode IV, in termen van de conventionele BD en ABDM-waarden.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Er wordt verwacht dat streefbloeddrukwaarden in de toekomst nog strenger zullen worden. Bijgevolg zal er nood zijn aan agressieve antihypertensieve behandelingen.

In het geval van de vaste combinatietherapie van OM, AML, en HCTZ, wordt verwacht dat het samen toedienen van de drie componenten tenminste een bijkomende doeltreffendheid zal vertonen. Ook zullen er meer patiënten zijn die streefbloeddrukwaarden halen met een minimum aan aanpassingen in de dosering doordat de drievoudige combinatie doeltreffender zal zijn dan gelijk welke tweevoudige combinatie.

Deze drievoudige combinatietherapie kan ook in volledig vrije combinatie worden toegepast en zal dan ook doeltreffend zijn. Deze vaste combinatie zal echter leiden tot een vereenvoudigd behandelingsschema en zal de therapietrouw verbeteren. Dit is in het bijzonder het geval voor patiënten voor wie deze therapie het best geschikt zou zijn (patiënten die een bloeddrukverlaging moeten bereiken van  $> 20/10$  mmHg). Slechte therapietrouw kan leiden tot het niet halen van de therapeutische doelstellingen, en dit op zijn beurt tot meer cardiovasculaire aandoeningen.

Het gebruik van een combinatietherapie met vaste dosis wordt nu algemeen aanvaard als een middel om een behandelingsschema eenvoudiger te houden. Op die manier wordt het welslagen van een behandeling verhoogd doordat gemiste dosissen worden vermeden.

De rationale achter het studieontwerp per periode is dat men poogt uit te maken

of er problemen rijzen omtrent de combinatietherapie wanneer die in de klinische praktijk wordt aangewend.

## **Doel van het onderzoek**

Primair: Periode II (week 8 tot week 16)

1. Het aantonen van de aanvullende antihypertensieve werkzaamheid op de zittend gemeten diastolische bloeddruk (ziDBD), die wordt verkregen door toevoeging van HCTZ 12,5 of 25 mg aan het behandelingsschema van proefpersonen met matige tot ernstige HT die in week 16 (na 8 weken dubbelblinde behandeling) niet goed onder controle is met OM/AML 40/10 mg alleen; de bloeddruk (BD) wordt hierbij conventioneel gemeten.

Secundair: Periode II (week 8 tot week 16)

1. Het evalueren van de antihypertensieve werkzaamheid op de ziDBD van de drievoudige combinatie OM/AML/HCTZ 40/10/12,5 en 40/10/25 mg versus OM/AML 40/10 mg in week 12 (na 4 weken dubbelblinde behandeling) (conventionele BD-meting).

2. Het evalueren van de antihypertensieve werkzaamheid op de ziDBD van de drievoudige combinatie OM/AML/HCTZ 40/10/12,5 en 40/10/25 mg versus OM/AML 40/10 mg in week 12 en 16, waarbij de BD conventioneel wordt gemeten.

3. Het evalueren van de antihypertensieve werkzaamheid vanaf de uitgangssituatie (week 8) tot week 16 op de diastolische bloeddruk (DBD) en systolische bloeddruk (SBD) gedurende de dag, gedurende de nacht en gedurende 24 uur, gemeten m.b.v. 24-uurs ambulante bloeddrukmeting (ABDM).

4. Het evalueren van het aantal (%) proefpersonen dat de streefbloeddruk bereikt (gedefinieerd als ziBD < 140/90 mmHg voor niet-diabetici en < 130/80 mmHg voor diabetici en voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie [gedefinieerd als creatinineklaring (CrKI)  $\geq$  30 ml/min en  $\leq$  60 ml/min] of chronisch cardiovasculair lijden), alsmede het aantal (%) proefpersonen dat in week 12 en 16 de respectievelijke ziBD-drempelwaarde heeft bereikt van < 140/90 mmHg, < 130/85 mmHg, < 130/80 mmHg en < 120/80 mmHg, ziDBD < 90 mmHg en ziSBD < 140 mmHg.

5. Het evalueren van de veiligheid en tolerantie van het drievoudige combinatiegeneesmiddel tijdens week 8 tot 16.

Periode III en IV (week 16 tot week 32)

1. Het evalueren van de antihypertensieve werkzaamheid van opwaartse titratie naar OM/AML/HCTZ 40/10/25 mg bij proefpersonen die op OM/AML/HCTZ 40/10/12,5 mg niet de BD-streefwaarde bereiken, gebaseerd op de verandering van week 24 tot week 32 van de conventioneel gemeten BD en van de DBD en SBD gedurende de dag, gedurende de nacht en gedurende 24 uur, gemeten m.b.v. 24-uurs-ABDM.

2. Het evalueren van het aantal (%) proefpersonen dat de BD-streefwaarde en de BD-drempelwaarden (gedefinieerd in secundaire doelstelling nummer 4) bereikt bij week 32.

3. Het evalueren van de veiligheid en tolerantie van het drievoudige

combinatiegeneesmiddel tijdens week 16 tot 32.

## Onderzoeksopzet

Een fase III, gerandomiseerde, internationale, dubbelblinde studie i.v.m. de toevoeging van hydrochloorthiazide bij proefpersonen met matige tot ernstige hypertensie bij wie de streefbloeddruk met alleen de vaste-dosiscombinatie van olmesartan-medoxomil/amlodipine 40/10 mg niet wordt bereikt.

De behandeling bestaat uit vier perioden:

1. Periode I: Periode I bestaat uit 8 weken enkelblinde startbehandeling met OM/AML 40/10 mg. Voorafgaand is er - zo nodig - een screeningperiode/periode voor afbouw van medicatie die 5 weken kan duren.

2. Periode II: Na afloop van de behandeling (met OM/AML 40/10 mg) in Periode I, worden uitsluitend de proefpersonen die aan de volgende criteria voldoen, gerandomiseerd voor de dubbelblinde behandeling in Periode II:

- gemiddelde dal-ziDBD  $\geq$  90 mmHg
- gemiddelde dal-ziSBD  $\geq$  140 mmHg

Deze proefpersonen worden behandeld met de combinatietherapie van OM/AML/HCTZ 40/10/0, 40/10/12,5 of 40/10/25 mg gedurende nog eens 8 weken (randomisatieratio = 1:1:1).

3. Periode III: Na afloop van Periode II, komen alle proefpersonen die Periode II voltooien in Periode III; tijdens deze periode worden ze enkelblind behandeld met de drievoudige combinatie van OM/AML/HCTZ 40/10/12,5 mg gedurende 8 weken.

4. Periode IV: Na afloop van Periode III worden de proefpersonen die niet de BD-streefwaarde hebben bereikt, gerandomiseerd behandeld met ofwel OM/AML/HCTZ 40/10/12,5 mg (controlegroep) ofwel 40/10/25 mg, op dubbelblinde wijze (in een randomisatieverhouding van 1:2) gedurende de resterende 8 weken van de studie (Periode IV). De proefpersonen die na afloop van Periode III hun streefbloeddruk hebben bereikt, gaan tijdens Periode IV door met OM/AML/HCTZ 40/10/12,5 mg.

CS-8635 is een onderzoeksmiddel bestaande uit een combinatie van drie middelen. In deze studie is de dosering van de drievoudige combinatie niet vast en wordt het middel in verschillende combinaties gebruikt die overeenkomen met de geplande dosissterktes van CS-8635.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Deze studie heeft als doelstelling: het aantonen van de aanvullende antihypertensieve werkzaamheid op de zittend gemeten diastolische bloeddruk (ziDBD), die wordt verkregen door toevoeging van HCTZ 12,5 of 25 mg aan het behandelingsschema van proefpersonen met matige tot ernstige HT die niet goed onder controle is met OM/AML 40/10 mg alleen. Zie bijkomend ook de grafische voorstelling van het studie-ontwerp: protocol p. 40.

## Inschatting van belasting en risico

De totale studieduur vanaf screening tot en met follow-up zal ongeveer 39 weken bedragen. De screening/(medicatie)afbouwperiode zal 1 tot 5 weken duren. De proefpersonen worden gedurende 32 weken behandeld, en worden verder opgevolgd naar beoordeling van veiligheid toe, gedurende twee weken.

#### Belasting:

Er zullen 11 studiebezoeken plaatsvinden.

Voor elk bezoek dient de patiënt \*s ochtends naar het ziekenhuis of naar de praktijk van zijn arts te komen.

Bij elk studiebezoek wordt de bloeddruk gemeten. Patiënten mogen niet roken en geen koffie drinken tenminste twee uren voor het polibezoek/bezoek aan de arts.

Dertig minuten voor de bloeddrukmeting mogen patiënten geen fysieke inspanningen meer leveren, en mogen ze niet blootgesteld worden aan kou.

De proefpersonen worden gevraagd dagelijks hun bloeddruk te meten en te noteren in een patiëntendagboek.

Vijfmaal zal de patiënt ook de dag vóór het studiebezoek naar zijn arts moeten komen zodat een apparaat voor 24-uurs ambulatoire bloeddrukmeting kan worden aangelegd.

Tijdens bepaalde studiebezoeken neemt men 3 ECG\*s af (extra ECG\*s zijn mogelijk als uw studiearts dat nodig acht).

Bij sommige studiebezoeken wordt ook een lichamelijk onderzoek verricht.

Tijdens 6 bezoeken (inclusief een mogelijk niet-gepland bezoek of het \*veiligheidsopvolgbezoek\*) neemt men bloedmonsters en voert men een urineanalyse (met een teststrip) uit voor routinematige laboratoriumtests. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt er tijdens die bezoeken ook een urinezwangerschapstest uitgevoerd.

De proefpersonen zullen worden ingelicht dat ze hun normale voedingsgewoonten dienen aan te houden (ook zo voor de zoutinname), en dat ze gedurende de hele studieduur ook niet mogen afwijken van hun regime van lichaamsvoeding en alcoholgebruik. Patiënten die roken mogen niet roken gedurende twee uren voor elk studiebezoek.

Op gelijk welk moment in de studie kan de studiearts de patiënt verzoeken om een extra consult.

Zie pagina 126 van het studie protocol.

#### Mogelijke risico\*s:

De 44 weken durende open-label drievoudige combinatietherapie in de studies CS8663-U-A301 en CS8663-A-E303 leverde geen nieuwe onverwachte veiligheidsproblemen op. Met de 10 mg AML-combinatieschema\*s werd een hogere frequentie gezien van oedeem, in vergelijking tot de 5 mg AML-combinatie. Oedeem uitgezonderd was het veiligheidsprofiel in deze studie voor de rest gelijklopend met het veiligheidsprofiel voor een angiotensine II-receptorantagonist, een dihydropyridine-calciumkanaalblokker en een diureticum, toegediend als monotherapie. De incidentie van hypotensie was < 1.0% en leek niet dosisgebonden.

In de postmarketingervaringen met proefpersonen die deze drievoudige combinatie kregen, was het meest gerapporteerde ongewenste neveneffect \*duizeligheid\*. Het algemene patroon van ongewenste neveneffecten komt overeen met het gekende veiligheidsprofiel van de drie geneesmiddelen afzonderlijk.

Alle onderzoeksmedicijnen zijn geregistreerd in Nederland. Daarmee zijn de risico\*s verbonden aan deelname beperkt tot de bekende bijwerkingen van alle producten.

## Contactpersonen

### Publiek

Daiichi Pharmaceutical

Zielstattstrasse 48  
81379 Munich, Germany  
Nederland

### Wetenschappelijk

Daiichi Pharmaceutical

Zielstattstrasse 48  
81379 Munich, Germany  
Nederland

## 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)**

Schriftelijke geïnformeerde toestemming verkregen van volwassen mannen of vrouwen van 18 jaar en ouder met een gemiddelde dal-ziBD  $\geq 160/100$  mmHg (ziSBD  $\geq 160$  mmHg en ziDBD  $\geq 100$  mmHg) bij de screening indien de proefpersoon op dat moment geen antihypertensieve medicatie gebruikt (bijv. nieuw gediagnosticeerde proefpersonen).

OF:

Voor proefpersonen op monotherapie: een gemiddelde dal-ziBD  $\geq 150/95$  mmHg (ziSBD  $\geq 150$  mmHg en ziDBD  $\geq 95$  mmHg) bij de screening.

OF:

Voor proefpersonen die gedurende minstens vier weken worden behandeld met een combinatie (welke dan ook) van antihypertensieve geneesmiddelen, die ofwel HCTZ, ofwel OM, ofwel AML bevat: een gemiddelde dal-ziBD  $\geq 140/90$  mmHg (ziSBD  $\geq 140$  mmHg en ziDBD  $\geq 90$  mmHg) bij de screening.

OF:

Voor proefpersonen die worden behandeld met een combinatie (welke dan ook) van antihypertensieve geneesmiddelen, die noch HCTZ, noch OM, noch AML bevat: een gemiddelde dal-ziSBD  $\geq 160$  mmHg, een gemiddelde dal-ziDBD  $\geq 100$  mmHg na afloop van de afbouwperiode.

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

1. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn of borstvoeding geven.
2. Proefpersonen met een ernstige aandoening die het vermogen om de werkzaamheid en veiligheid van de onderzoeksgeneesmiddelen te beoordelen zou kunnen beperken, waaronder cerebrovasculaire, cardiovasculaire, renale, respiratoire, hepatische, gastro-intestinale, endocriene of metabole, hematologische of oncologische, neurologische en psychiatrische ziekten. Dit geldt ook voor immuungecompromitteerde en/of neutropenische patiënten.
3. Patiënten met in de afgelopen zes maanden een voorgeschiedenis van: myocardinfarct (MI), onstabiele angina pectoris, percutane coronaire interventie, hartfalen, hypertensieve encefalopathie, cerebrovasculair accident (beroerte) of transiënte ischemische aanval.
4. Proefpersonen met klinisch significante, afwijkende laboratoriumwaarden bij de screening, waaronder proefpersonen met een of meer van de volgende waarden:
  - aspartaataminotransferase (AST)  $> 3$  keer de bovengrens van normaal (ULN)
  - alanineaminotransferase (ALT)  $> 3$  keer ULN
  - gammaglutamyltransferase (GGT)  $> 3$  keer ULN
  - kalium boven ULN (tenzij de hoge waarde het gevolg is van een hemolytisch bloedmonster)
5. Proefpersonen met secundaire hypertensie van welke oorzaak dan ook, zoals nierlijden, feochromocytoom en het syndroom van Cushing.
6. Proefpersonen met een contra-indicatie voor OM, AML, HCTZ of een van de hulpstoffen.
7. Proefpersonen met een gemiddelde ziSBD  $> 200$  mmHg of gemiddelde ziDBD  $> 115$  mmHg

- of bradycardie (hartfrequentie  $< 50$  slagen/min in rust, gedocumenteerd m.b.v. de gemiddelde aan de pols gemeten hartslag of een elektrocardiogram [ecg]) bij de screening (Bezoek 1) of vlak voor inname van de onderzoeksmedicatie van Periode I (Bezoek 2).
- 8.Proefpersonen die al vier of meer antihypertensiva gebruiken.
- 9.Proefpersonen met op het ecg verschijnselen van een tweede- of derdegraads atrioventriculair (AV-)blok, atriumfibrilleren of een andere cardiale aritmie (waarvoor behandeling nodig is).
- 10.Proefpersonen met ernstig hartfalen (New York Heart Association stadium III-IV), een klinisch significante aorta- of mitralisklepstenose, niet-gecorrigeerde coarctatio aortae, belemmering van de cardiale uitstroom (obstructieve, hypertrofische cardiomyopathie) of symptomatisch coronairlijden.
- 11.Proefpersonen met klinische verschijnselen van nierlijden, waaronder renovasculair occlusief lijden, nefrectomie en/of niertransplantatie, bilaterale nierarteriestenose, unilaterale nierarteriestenose in een solitaire nier, of ernstige nierinsufficiëntie die blijkt uit een CrKI  $< 30$  ml/min, berekend met de formule van Cockcroft en Gault.
- 12.Patiënten met klinisch relevant leverlijden.
- 13.Patiënten met biliaire obstructie.
- 14.Patiënten met een geschiedenis van een verterende (\*wasting\*) ziekte (bijv. kanker), auto-immuunziekte, bindweefselziekte, ernstige allergie of angioneurotisch oedeem.
- 15.Patiënten die een concomitant geneesmiddel nodig hebben of gebruiken dat de doelstellingen van de studie zou kunnen hinderen.
- 16.Patiënten die bekend zijn met een malabsorptiesyndroom.
- 17.Patiënten met psychiatrische of emotionele problemen die het geven van de geïnformeerde toestemming ongeldig zouden kunnen maken of die het vermogen van de patiënten om zich aan de studie-eisen te houden beperken.
- 18.Proefpersonen met een actuele geschiedenis van alcohol- en/of drugsmisbruik.
- 19.Proefpersonen die binnen 30 dagen voor de screening een ander onderzoeksgeneesmiddel hebben ontvangen.
- 20.Proefpersonen die geen geïnformeerde toestemming willen of kunnen geven of die niet de hele studie naar behoren willen of kunnen deelnemen.
- 21.Klachten of bevindingen die het optreden van hypotensie zouden kunnen verergeren, zoals volume- en zoutdepletie.
- 22.Type 1- of type 2-diabetes die niet onder controle is, gedefinieerd als een HbA1c  $> 9,0\%$ . Voor diabetici moet een HbA1c-spiegel zijn gedocumenteerd binnen 6 maanden voor het screeningbezoek, of moet de HbA1c-spiegel voor de randomisatie zijn gedocumenteerd. N.B.: Patiënten met type 1- of type 2-diabetes die gedurende minstens 30 dagen onder controle is met insuline, dieet of orale hypoglykemische middelen in een stabiele dosis, kunnen worden geïncludeerd.
- 23.Patiënten met een maligniteit tijdens de afgelopen twee jaar, met uitzondering van een plaveiselcel- of basale-celcarcinoom van de huid.
- 24.Patiënten met een medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid in gevaar zou kunnen brengen en/of een aanzienlijk veiligheidsrisico voor de patiënt zou kunnen vormen.
- 25.Patiënten die bètablokkers of calciumkanaalblokkers gebruiken voor hypertensie en ofwel ischemie, post-MI-profylaxe of tachyarritmieën.

# 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: | 02-12-2009            |
| Aantal proefpersonen:   | 22                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                                    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                                       |
| Merknaam:       | hydrochloorthiazide (HCTZ)12.5-1 A Pharma                          |
| Generieke naam: | hydrochloorthiazide                                                |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering             |
| Soort:          | Geneesmiddel                                                       |
| Merknaam:       | Sevikar 40 mg /10 mg                                               |
| Generieke naam: | Olmesartan-medoxomil (OM) / amlodipine-besylaat (AML) 40 mg /10 mg |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering             |

## Ethische beoordeling

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Goedgekeurd WMO |            |
| Datum:          | 23-03-2009 |

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Soort:              | Eerste indiening                                                                        |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 24-09-2009                                                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                        |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 06-10-2009                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 15-10-2009                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 16-10-2009                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 26-10-2009                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 14-12-2009                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 23-12-2009                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 19-03-2010                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 08-04-2010                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 14-07-2010                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 28-07-2010                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |

## 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  | EUCTR2008-003535-20-NL |
| CCMO     | NL27429.068.09         |