

Een gerandomiseerd, dubbelblind, gecontroleerd fase 2B-onderzoek ter bepaling van de veiligheid en werkzaamheid van intravitreale toediening van Fovista® (anti-PDGF-BB gepegyleerd aptameer) toegediend in combinatie met Avastin® in vergelijking met Avastin®-monotherapie bij proefpersonen met subfoveale neovasculaire leeftijdsgerelateerde maculadegeneratie

Gepubliceerd: 22-06-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van de combinatie van Fovista® intravitreale toediening met Avastin®, in vergelijking met Avastin®-monotherapie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Visusstoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43730

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPH1007

Aandoening

- Visusstoornissen

Synoniemen aandoening

netvlies veroudering

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: OPHTHOTECH CORPORATION

Overige ondersteuning: OPHTHOTECH CORPORATION

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: choroidale neovascularisatie, leeftijdsgerelateerde natte macula degeneratie, oogaandoening

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt is de gemiddelde verandering in gezichtsscherpte (ETDRS-letters) ten opzichte van de basislijn tijdens het bezoek in maand 18.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheidseindpunten:

- * Het gedeelte van de proefpersonen in iedere behandelingsgroep met een toename van minimaal 20 ETDRS-letters ten opzichte van de basislijn tijdens het bezoek in maand 18.
- * Het gedeelte van de proefpersonen in iedere behandelingsgroep met een toename van minimaal 25 ETDRS-letters ten opzichte van de basislijn tijdens het bezoek in maand 18.

- * Het gedeelte van de proefpersonen in iedere behandelingsgroep met een afname van minimaal 5 ETDRS-letters ten opzichte van de basislijn tijdens het bezoek in maand 18.
- * De gemiddelde verandering in gezichtsscherpte (ETDRS-letters) ten opzichte van de basislijn tijdens het bezoek in maand 5 en maand 11.

Veiligheidseindpunten

- * Bijwerkingen (*adverse events* * AE*s) en ernstige bijwerkingen (*serious adverse events* * SAE*s).
- * Vitale parameters (polsslag, systolische en diastolische bloeddruk).
- * Oogvariabelen (IOD, oogonderzoek, fluoresceïneangiogrammen en OCT).
- * 12-afleidingen-ECG.
- * Laboratoriumvariabelen (bloed: hematologie, nierfunctie, leverfunctie en elektrolyten; urineanalyse).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Leeftijdgebonden maculadegeneratie is een ziekte die wordt gekenmerkt door progressieve degeneratieve afwijkingen in de macula van het oog, een klein gebied in het centrale gedeelte van de retina. Zij is kenmerkend een ziekte van personen > 50 jaar oud en is de hoofdoorzaak van verlies van gezichtsvermogen in ontwikkelde landen.

Neovasculaire proliferatie is de belangrijkste stap in de ontwikkeling van natte AMD. Deze abnormale vaten bestaan uit endotheelcellen, pericyten en ontstekingscellen. Twee factoren die een belangrijke rol spelen bij de proliferatie en het in stand houden van abnormale bloedvaten zijn VEGF en van bloedplaatjes afgeleide groeifactor (Platelet Derived Growth Factor * PDGF). VEGF is een overlevingsfactor van endotheelcellen en een belangrijke mediator in het proces van neovascularisatie. Hij is ook een van de krachtigste

induceerders van vasculaire permeabiliteit in biologische systemen.

PDGF is een groeifactor die verantwoordelijk is voor de overleving, rijping en regulatie van pericyten.

Het proces van neovascularisatie is complex en anti-VEGF-resistentie kan voortkomen uit meerdere mechanismen waaronder bescherming van endotheelcellen door pericyten. Gelijktijdige en selectieve remming van zowel VEGF als PDGF kan in aanzienlijke mate meer invloed op abnormale vaten hebben dan alleen remming van VEGF [9].

Farmacologische onderzoeken geven aan dat Fovista® met hoge specificiteit en affiniteit aan PDGF-B bindt en de functies van PDGF-B zowel in vitro als in vivo remt. In een gerandomiseerd, gecontroleerd fase 2-onderzoek met hoge statistische power waarin Fovista® werd gecombineerd met een anti-VEGF-middel bij de behandeling van neovasculaire AMD, bleek combinatietherapie superieur in termen van gemiddelde toename in gezichtsvermogen, wanneer vergeleken met ogen die waren behandeld met anti-VEGF-monotherapie

Doel van het onderzoek

De doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van de combinatie van Fovista® intravitreale toediening met Avastin®, in vergelijking met Avastin®-monotherapie.

Onderzoeksopzet

Proefpersonen zullen worden behandeld met de onderzoeksbehandeling, d.w.z. actief Fovista® of sham (een lege spuit zonder naald) in combinatie met Avastin®, elke maand voor de eerste 6 doses en tweemaandelijks daarna. Afhankelijk van hoe de patiënt op de behandelingen reageert kunnen aanvullende behandelingen worden gegeven. (Zie het schema van beoordelingen in hoofdstuk 3 van het protocol.)

Het onderzoek duurt 18 maanden (17 maanden behandeling, 1 maand opvolging), voorafgegaan door een screeningsperiode van 14 dagen om te zien of de patiënt in aanmerking komt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen in een verhouding van 1:1 worden gerandomiseerd naar de volgende dosisgroepen: > Fovista® 1,5 mg/oog + Avastin® 1,25 mg/oog > Fovista® sham + Avastin® 1,25 mg/oog

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksgeneesmiddel en de procedures bij dit onderzoek brengen risico's, ongemakken en bijwerkingen met zich mee.

Effecten van de intravitreale injectie

Deelnemers die een injectie met Fovista® of Avastin® krijgen toegediend, kunnen een aantal bijwerkingen ondervinden die mogelijk verband houden met de voorbereidingsprocedure voor de injectie (ooglidspeculum, verdovende druppels of injectie, verwijdende druppels, antibioticumdruppels, en povidonjodiumdruppels) of de injectie zelf. Deze bijwerkingen kunnen bestaan uit oogpijn, bloeddoorlopen oog (subconjunctivale hemorrhagie), vitreale *zwevers* (kleine donkere vormen die door het gezichtsveld zweven), onregelmatigheid of zwelling van het hoornvlies, ontsteking van het oog, cataract (vertroebeling van de oog lens), verhoogde druk in het oog, en stoornissen in het gezichtsvermogen. Als u een voorgeschiedenis van glaucoom hebt, hebt u mogelijk een hoger risico op verhoogde druk in uw oog na injectie van een stof. Hoewel dit niet vaak voorkomt, kunnen injecties in het oog bijwerkingen veroorzaken zoals infecties, retinaloslating (netvlies komt los van de achterzijde van het oog), of bloedingen.

Algemene effecten van Avastin®

Bij behandeling met Avastin® zijn de volgende bijwerkingen waargenomen:

Ooggerelateerde bijwerkingen

Avastin® is in eerder afgeronde wetenschappelijke onderzoeken bij mensen onderzocht. Hierbij werd melding gemaakt van tijdelijke roodheid van het geïnjecteerde oog, lichte bloeding op de injectieplaats die vanzelf (zonder behandeling) verdwijnt, doffe pijn in het geïnjecteerde oog, gevoeligheid voor licht, een tijdelijk licht brandend en stekend gevoel, stoornissen in het gezichtsvermogen waaronder afname van het gezichtsvermogen, bloeding in het geïnjecteerde oog die vanzelf stopt, infectie buiten het behandelde oog, en lichte en vanzelf verdwijnende ontsteking aan de binnenzijde van het oog.

Minder vaak voorkomende bijwerkingen omvatten infectie in het oog (endoftalmitis), ernstige ontsteking in de binnenzijde van het oog (uveïtis), blokkering van de bloedstroom in de hoofdader in het oog (occlusie van de centrale netvliesader), tijdelijke verhoging van de druk in het oog (intra-oculaire druk), schade aan de lens in het oog (cataractvorming), een scheur door het netvliesweefsel in het oog (retinale scheuring/loslating), een scheur in de pigmentcellaag die onder het netvlies ligt en dit voedt (retinale pigmentepitheel [RPE] scheur), en onvoldoende reactie van de pupil op licht dat het oog binnenkomt. Sommige van de hierboven vermelde complicaties kunnen resulteren in blijvend verlies van gezichtsvermogen of verlies van het oog.

Niet-ooggerelateerde bijwerkingen

Uit tests is gebleken dat lage concentraties Avastin® na injectie in het oog in uw bloedbaan terecht kunnen komen. Hoe ernstig dit is, is nog niet precies bekend. Het risico op een andere bijwerking bij een ander lichaamssysteem dan het oog is onbekend, maar wordt klein geacht. Het gebruik van Avastin® is gepaard gegaan met ernstige bijwerkingen wanneer het middel in hoge concentraties (meer dan 300 keer de hoeveelheid die in het oog wordt geïnjecteerd) rechtstreeks in de bloedbaan werd toegediend bij kankerpatiënten.

Beroertes, transiënte ischemische aanvallen (TIA's), hartaanvallen en angina pectoris (hartgerelateerde pijn in de borstkas) kwamen 2 tot 3 keer vaker voor bij kankerpatiënten die Avastin® kregen dan bij kankerpatiënten die geen Avastin® kregen. Daarnaast zijn darmperforaties, wondgenezingscomplicaties, bloedingen, hoge bloeddruk, eiwit in de urine, infecties, en congestief hartfalen vaker voorgekomen bij kankerpatiënten die Avastin® kregen. Avastin® kan bijwerkingen hebben die nu nog onbekend zijn.

Algemene effecten van Fovista®

Fovista® is in combinatie met Lucentis® (ranibizumab) getest bij 22 onderzoeksdeelnemers in een fase 1-onderzoek. Deze deelnemers kregen maximaal drie maandelijks intravitreale injecties met Fovista® in één van vier doses (0,03, 0,3, 1,5 of 3 mg/oog) in combinatie met Lucentis® 0,5 mg/oog. In dit fase 1-onderzoek werd Fovista® in combinatie met Lucentis® goed verdragen. Bij geen van de onderzochte dosisniveaus werden dosisbeperkende toxiciteit of bijwerkingen die verband hielden met het geneesmiddel gemeld. Bijna alle deelnemers met bijwerkingen ondervonden deze (verwachte) bijwerkingen in het onderzoeksoog en de bijwerkingen hielden verband met de injectieprocedure en niet met Fovista®. Geen van de bijwerkingen in het oog of de rest van het lichaam hield verband met Fovista®. De vaakst voorkomende bijwerkingen (ongeacht hun oorzaak) waren bijwerkingen die optraden in het onderzoeksoog, waaronder het gevoel dat er een lichaamsvreemd voorwerp in het oog zit, conjunctivale hemorrhagie (bloeding in het heldere weefsel dat het oogwit omgeeft), oogirritatie, en keratitis punctata (irritatie van het hoornvlies). Bijna alle bijwerkingen werden toegeschreven aan de intravitreale injectieprocedure, en geen van de bijwerkingen werd toegeschreven aan Fovista®. De meeste bijwerkingen waren licht van ernst.

Een fase 2-onderzoek naar Fovista® toegediend in combinatie met Lucentis® (ranibizumab) is onlangs afgerond. Er waren in totaal 449 onderzoeksdeelnemers. Deelnemers kregen maandelijks intravitreale injecties van Fovista® in combinatie met Lucentis®. Ze werden in een (gelijke) verhouding van 1:1:1 via randomisatie toegewezen aan de volgende dosisgroepen: Fovista® 0,3 mg/oog + Lucentis® 0,5 mg/oog, Fovista® 1,5 mg/oog + Lucentis® 0,5 mg/oog, of Fovista®-placebo + Lucentis® 0,5 mg/oog. De combinatietherapie in dit fase 2-onderzoek werd goed verdragen. De vaakst voorkomende ooggerelateerde bijwerkingen hielden (zoals bij intravitreale onderzoeken te verwachten is) verband met de intravitreale voorbereiding- en injectieprocedure en waren niet geneesmiddelgerelateerd, bijvoorbeeld conjunctivale hemorrhagie (bloeding in het heldere weefsel dat het oogwit omgeeft), keratitis punctata (irritatie van het hoornvlies), en oogpijn. Er waren geen gevallen van endoftalmitis (infectie in het oog), retinalosling (netvlies komt los van de achterzijde van het oog), retinascheuring (een scheur in het netvlies), of traumatisch cataract (vertroebeling van de ooglens als direct gevolg van de injectieprocedure). Zoals verwacht nam de gemiddelde intra-oculaire druk (IOD) na elke intravitreale injectie toe, overeenkomstig de toename in volume na de injectie.

De gemiddelde IOD had echter bij het volgende bezoek weer de waarde van voor de injectie, ook aan het eind van het onderzoek. Sommige van deze bijwerkingen kunnen een verminderd gezichtsvermogen veroorzaken.

Niet-ooggerelateerde bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van de combinatie van Fovista®/Lucentis® was vergelijkbaar met dat van alleen toegediende Lucentis®. Fovista® kan bijwerkingen hebben die nu nog onbekend zijn.

Fovista® is ook getest bij dieren, en hierbij werden geen significante ooggerelateerde of systemische (het gehele lichaam betreffende) veiligheidsproblemen opgemerkt. Een volledige test om te zien of Fovista® bij dieren kanker veroorzaakt is niet gedaan.. Het risico op kanker bij mensen is niet bekend.

Risico op allergische reactie

Er bestaat altijd kans op een allergische reactie bij gebruik van medicatie (verwijdingsdruppels, antibioticumdruppels, betadine, fluoresceïnekleurstof, Fovista®, Avastin®, Eylea®, etc.). Symptomen van een allergische reactie zijn o.a. huiduitslag, netelroos, jeuk en/of ademhalingsmoeilijkheden, afsluiting van de keel, zwelling van lippen, tong of gezicht, en (in zeldzame gevallen) overlijden. Als u last krijgt van ademhalingsmoeilijkheden, afsluiting van de keel, zwelling van lippen, tong of gezicht, of netelroos dient u spoedeisende medische hulp in te roepen. U dient uw onderzoeksarts in te lichten als u allergisch bent voor tropicamide (zoals Mydracyl®), fenylefrine (zoals Neo-Synephrine®), fluorochinolon-antibiotica (zoals Cipro®), tetracaïne, lidocaïne of povidonjodium (zoals Betadine®). Deze medicatie kan tijdens dit onderzoek worden gebruikt. In het onderzoekscentrum is getraind medisch personeel en apparatuur en medicatie voor noodgevallen beschikbaar om u in het geval van een ernstige allergische reactie te behandelen.

Over het algemeen is de kans dat allergische reacties op geneesmiddelen optreden groter bij mensen die allergisch zijn voor andere geneesmiddelen, voedingsmiddelen of dingen in de omgeving, zoals stof of gras.

Contactpersonen

Publiek

OPHTHOTECH CORPORATION

One Penn Plaza 19th Floor
New York NY 10119
US

Wetenschappelijk

OPHTHOTECH CORPORATION

One Penn Plaza 19th Floor
New York NY 10119
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)

Algemene inclusiecriteria

1. Proefpersonen van welk geslacht ook van * 50 jaar oud.
2. Performancestatus 2 volgens de schaal van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)/Wereldgezondheidsorganisatie (WGO).
3. Vrouwen moeten instemmen met het gebruik van twee effectieve methoden van anticonceptie, gedurende ten minste 12 maanden voorafgaand aan toetreding tot het onderzoek postmenopauzaal zijn of chirurgisch steriel zijn; indien zij zwanger kunnen worden, moet binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste injectie een zwangerschapstest op serum zijn uitgevoerd met een negatief resultaat. De twee effectieve anticonceptiemethoden moeten tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 60 dagen na de laatste dosis testmedicatie worden toegepast.
4. Schriftelijk geïnformeerde toestemming geven.
5. In staat zijn om de onderzoeks- en opvolgingsprocedures op te volgen en terug te komen voor alle onderzoeksbezoeken.;Inclusiecriteria met betrekking tot de ogen ;1. Aanwezigheid van subfoveale *actieve CNV*. *Actieve CNV* wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van fluoresceïnelekage overeenkomend met choroïdale neovascularisatie.
2. Aanwezigheid van subretinaal of intraretinaal vocht in de anatomische fovea aan de hand van OCT.
3. Best gecorrigeerde gezichtsscherpte in het onderzoeksoog tussen 20/63 en 20/200,

inclusief.

4. Totale oppervlakte van de laesie (inclusief bloed, neovascularisatie en litteken/atrofie) moet * 9 schijfoppervlakken (*disc areas* * DA) zijn, waarvan ten minste 50% actieve CNV moet zijn.
5. Heldere oogmedia en toereikende pupilverwijding om fundusfoto*s te kunnen verzamelen en fluoresceïneangiogrammen van voldoende kwaliteit te kunnen analyseren.
6. Intraoculaire druk (IOD) van 21 mmHg of lager.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Algemene exclusiecriteria

1. Een van de volgende onderliggende aandoeningen of ziekten, waaronder:
 - * Een definitieve diagnose van diabetes mellitus of diabetische retinopathie (ongeacht HbA1c-gehalte)
 - * HbA1c-waarde van * 6,5%* (*Als de HbA1c-waarde * 6,5% en * 6,9% is, en de patiënt heeft geen tekenen of symptomen van diabetes mellitus, een normaal creatininegehalte, geen diabetische retinopathie en geen glycosurie, dan kan de patiënt ter beoordeling van de onderzoeker een orale glucosetolerantietest (OGTT) ondergaan. Als de 2-uursglucosewaarde bij de OGTT < 200 mg/dl (< 11,1 mmol/l) is, dan kan de patiënt worden ingeschreven)
 - * Voorgeschiedenis van andere ziekten, metabolische disfunctie, bevinding op grond van lichamelijk onderzoek of bevinding op grond van klinisch laboratoriumonderzoek op basis waarvan redelijkerwijs wordt vermoed dat er sprake is van een ziekte of aandoening die een contra-indicatie vormt voor het gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel, of die de interpretatie van de resultaten van het onderzoek zou kunnen beïnvloeden of de proefpersoon zou kunnen blootstellen aan een hoog risico op behandelingscomplicaties.
 - * Voorgeschiedenis van of aanwijzingen voor ernstige hartziekte (bv. functionele klasse III of IV volgens de NYHA * zie bijlage 17.6), voorgeschiedenis van of klinische aanwijzingen voor instabiele angina, acuut coronair syndroom, myocardinfarct of kransslagaderrevascularisatie binnen 6 maanden, of ventriculaire tachyarritmieën waarvoor voortdurende behandeling nodig is.
 - * Beroerte (binnen 12 maanden vóór toetreding tot het onderzoek).
 - * Een zware chirurgische procedure binnen één maand voor toetreding tot het onderzoek.
2. Een behandeling met een onderzoeksmiddel voor een willekeurige aandoening, in de 60 dagen voorafgaand aan de randomisatie.
3. Bekende ernstige allergieën voor de bij de angiografie gebruikte fluoresceïnekleurstof (lichte allergie die ontvankelijk is voor behandeling is geoorloofd), of voor de bestanddelen of de formulering van Fovista® of Avastin®.;Exclusiecriteria met betrekking tot de ogen
 1. Een eerdere behandeling voor AMD in het onderzoeksoog vóór het bezoek op dag 1, behalve orale supplementen van vitaminen en mineralen.
 2. Een eerdere intravitreale behandeling in het onderzoeksoog vóór het bezoek op dag 1, ongeacht de indicatie (inclusief intravitreale corticosteroïden).
 3. Proefpersonen met een subfoveaal litteken of subfoveale atrofie (aan de hand van OCT en/of fundusfotografie)
 4. Meer dan 50% van de totale laesiegrootte bestaande uit subretinale hemorrhagie.

5. Aanwezigheid van retinale angiomateuze proliferatie (RAP).
6. Aanwezigheid van aanzienlijke sereuze loslatingen van het pigmentepitheel (*pigment epithelial detachments* * PED*s), zoals grote PED*s die meer dan 50% van de totale laesie vormen of een verticale hoogte van * 500 *m hebben.
7. Aanwezigheid van zuivere PED.
8. Aanwezigheid van scheuren in het pigmentepitheel.
9. Aanwezigheid van intraoculaire ontsteking (* controle op cellen of opalescentie), aanzienlijke epiretinale membraan (die vervorming van de maculaire anatomie en/of vertroebeling veroorzaakt), aanzienlijke vitreomaculaire tractie (die vervorming van de maculaire anatomie veroorzaakt), maculair gat (volledige of gedeeltelijke dikte) of vitreale hemorrhagie.
10. Afakie of afwezigheid van het posterieure kapsel. Afwezigheid van een intact posterieur kapsel is toegestaan als dit optrad als gevolg van een YAG-laser-posterieure capsulotomie samen met eerdere IOL-implantatie in de achterste kamer.
11. Voorgeschiedenis van idiopathische of auto-immuungeassocieerde uveïtis in welk oog ook.
12. Aanzienlijke mediatroebelingen, waaronder cataract, die een storende invloed kunnen hebben op de gezichtsscherpte, op de beoordeling van toxiciteit of op fundusfotografie in het onderzoeksoog. Proefpersonen mogen niet deelnemen als er een kans bestaat dat ze in de komende 12 maanden een cataractoperatie in het onderzoeksoog nodig hebben.
13. Aanwezigheid van andere oorzaken van choroïdale neovascularisatie, waaronder pathologische myopie (sferisch equivalent van -8 dioptrieën of meer, of axiale lengte van 25 mm of meer), het oculaire histoplasmose-syndroom, *angioid streaks*, choroidearuptuur en multifocale choroïditis.
14. Een intraoculaire operatie of thermische laser binnen drie (3) maanden vóór toetreding tot het onderzoek. Een eerdere thermische laser in het maculaire gebied, ongeacht de indicatie.
15. Een fotodynamische therapie binnen drie (3) maanden vóór toetreding tot het onderzoek.
16. Een oculaire of perioculaire infectie in de afgelopen twaalf (12) weken.
17. Voorgeschiedenis van een van de volgende aandoeningen of procedures in het onderzoeksoog: regmatogene loslating van de retina, pars plana-vitrectomie, filteroperatie (bv. trabeculectomie), afvoerhulpmiddel bij glaucoom, hoornvliestransplantaat.
18. Voorafgaande therapeutische bestraling in het gebied van het onderzoeksoog.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-03-2016
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avastine
Generieke naam:	Bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fovista
Generieke naam:	natrium pegpleranib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2016
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	EUCTR2015-000518-23-NL
CCMO	NL53527.018.15