

Open-label, multicentrisch, gerandomiseerd onderzoek naar anti-CCR4 monoklonaal antilichaam KW-0761 (mogamulizumab) vergeleken met vorinostat bij patiënten met eerder behandeld cutaan T-cellymfoom

Gepubliceerd: 19-06-2013 Laatste bijgewerkt: 18-07-2024

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is vast te stellen of KW-0761, een onderzoeksgeneesmiddel, werkt tegen cutaan T-cellymfoom (CTCL) dat niet reageerde op andere behandelingen en om de bijwerkingen ervan te beoordelen. Een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Non-Hodgkin T-cel lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44789

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

KYOWA 0761-010 studie

Aandoening

- Non-Hodgkin T-cel lymfomen
- Non-Hodgkin T-cel lymfomen

Synoniemen aandoening

Cutane T-cel lymfoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Inc.

Overige ondersteuning: Kyowa Hakko Kirin Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Anti-CCR4 Monoklonale Antilichamen KW0761, Cutane T-cel lymfoom, Vorinostat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vergelijken van de progressievrije overleving van KW-0761 tegenover vorinostat bij proefpersonen met recidiverend of refractair cutaan T-cellymfoom (CTCL).

Secundaire uitkomstmaten

Het vergelijken van het totale responspercentage van KW-0761 tegenover vorinostat bij proefpersonen met recidiverend of refractair CTCL;

Het beoordelen en vergelijken van de verbeteringen in metingen van de levenskwaliteit (QoL), Skindex-29, FACT-G en EQ-5D-3L voor proefpersonen die KW-0761 dan wel vorinostat ontvangen;

Het beoordelen en vergelijken van de verbeteringen in de pruritusbeoordeling (Likertschaal en Itchy QoL) voor proefpersonen die KW-0761 dan wel vorinostat ontvangen;

Het schatten van de duur van respons voor de KW-0761- en vorinostat-behandelingsgroepen voor de proefpersonen met recidiverend of refractair CTCL die op de behandeling reageren;

Het vaststellen of proefpersonen die met vorinostat terugvallen, een respons

kunnen bereiken na overschakeling op behandeling met KW-0761;

Het verder beoordelen van de veiligheid van KW-0761;

Het beschrijven van de immunogeniciteit van KW-0761.

Het vergelijken van de totale overleving met KW-0761 tegenover vorinostat bij proefpersonen met recidiverend of refractair CTCL;

Het uitvoeren van een verkennende beoordeling van blootstelling-responsrelaties voor KW-0761.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

T-cel non-Hodgkin lymfoom (NHL) bestaat uit ongeveer 10-15% van alle volwassen NHL. 1 De T-cel lymfomen zijn een zeer heterogene groep van aandoeningen met een zeer variabele prognose, reactie op therapie en geografische spreiding, de twee meest voorkomende vormen van cutane T-cel lymfoom (CTCL) zijn mycose fungoides (MF) en Sézary syndroom (SS).

Het geschatte aantal van CTCL gevallen in de VS op basis van de Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) gegevens van 2001-2007 is 0,5/100.000 of ongeveer 2.400 nieuwe gevallen per jaar waaruit ongeveer 25% zijn van alle T-cel lymphomas. 2 In de periode van 1973 tot en met 2002, lijkt er ten minste een drievoudige toename in de incidentie van CTCL 3 te zijn geweest, hoewel dit kan gedeeltelijk veroorzaakt zijn door een grotere mate van bewustwording en rapportage over de ziekte.

In tegenstelling tot andere vormen van NHL, treft CTCL voornamelijk de huid. Het kan zich manifesteren als plaque, tumoren of erythrodermie en kan gepaard gaan met ernstige jeuk. 4,5 Het type en de mate van betrokkenheid van de huid evenals de aanwezigheid van extracutaane ziekte zijn belangrijke prognostische factoren in dit patiënten populatie.6 Cutane T-cel lymfoom kan leiden tot significante morbiditeit en negatieve invloed hebben op het levenskwaliteit van de patiënt (QoL) .7,8,9 Cutaneous T-cel lymfoom wordt ingedeeld volgens vier anatomische compartimenten: betrokkenheid van huid (T), knooppunten (N), viscerale metastasen (M) en perifeer bloed (B). Bloed betrokkenheid is verder onderverdeeld in drie categorieën, B0 (afwezigheid van belangrijke bloed betrokkenheid waar < 5% van perifeer bloed lymfocyten zijn atypische [Sézary]-cellen), B1 (lage bloed tumor lasten waar > 5% van perifeer bloed lymfocyten zijn atypische [Sézary] cellen zonder te voldoen aan de criteria van B2) en B2 (hoge bloed tumor last met > 1000/μl Sézary cellen).10 Op presentatie, tot 50%

van patiënten met MF zullen een beperkte ziekte hebben, terwijl slechts 10-20% ervan met erythroderme involvement.¹¹ Overleving, zoals het zou worden verwacht, is gerelateerd aan fase. Patiënten met MF in een vroege stadium hebben meer gemiddelde overlevende in periode van meer dan 25 jaar; gemiddelde aantal overlevenden van gevorderde ziekte is zeer variabel, met sommige rapportages van overlevenden zo kort als 1,5 jaar.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is vast te stellen of KW-0761, een onderzoeksgeneesmiddel, werkt tegen cutaan T-cellymfoom (CTCL) dat niet reageerde op andere behandelingen en om de bijwerkingen ervan te beoordelen. Een onderzoeksgeneesmiddel is een geneesmiddel dat niet is goedgekeurd om in de handel te worden gebracht voor de behandeling van de ziekte die wordt onderzocht, maar dat momenteel wordt getest. Momenteel is KW-0761 goedgekeurd door de overheidsinstelling op het gebied van gezondheid in Japan voor gebruik bij patiënten met een andere vorm van T-cellymfoom. KW-0761 is een antilichaam. Antilichamen zijn eiwitten die het immuunsysteem, het afweersysteem van het lichaam, gebruikt om vreemde en ongewenste stoffen te herkennen, zoals infectie of sommige vormen van kanker. Antilichamen worden ingezet bij de bestrijding van kankercellen, terwijl ze weinig schade toebrengen aan normale cellen. De kankercellen van veel patiënten met T-cellymfoom bevatten het eiwit CCR4. KW-0761 is een antilichaam dat zich hecht aan T-cellen met het eiwit CCR4 op het oppervlak en probeert ze te laten afsterven. KW-0761 wordt in dit onderzoek vergeleken met vorinostat, een geneesmiddel dat is goedgekeurd in Japan en in Amerika (door de Amerikaanse FDA) voor behandeling van CTCL. Vorinostat is niet goedgekeurd in Europa en wordt daar beschouwd als een onderzoeksgeneesmiddel.

Onderzoeksopzet

Proefpersonen zullen 1:1 worden gerandomiseerd naar het ontvangen van KW-0761 of vorinostat. De behandeling zal poliklinisch worden gegeven. De dosis KW-0761 zal 1,0 mg/kg zijn. De dosis vorinostat zal de aanbevolen dosis van 400 mg zijn (eenmaal daags met voedsel).

Elke behandelingscyclus duurt 28 dagen. Proefpersonen ontvangen KW-0761 als een i.v.-infusie gedurende minstens 1 uur op dagen 1, 8, 15 en 22 van de eerste cyclus en op dagen 1 en 15 van volgende cycli. Vorinostat zal vanaf dag 1 dagelijks oraal worden toegediend.

Proefpersonen kunnen in de behandelingsfase blijven tot progressieve ziekte, intolerantie tegen het geneesmiddel of onaanvaardbare toxiciteit, of totdat er aan een van de andere criteria voor uitsluiting van het onderzoek wordt voldaan.

Proefpersonen in de Vorinostat arm die minstens twee volledige behandelingscycli hebben ontvangen en tijdens de beoordeling in week 8 (cyclus

2, dag 26-28) ziekteprogressie vertonen bij behandeling met vorinostat, kunnen overschakelen op behandeling met KW-0761 na bespreking met de medische monitor van KKP en ontvangst van goedkeuring door KKP voor overschakeling. Indien de proefpersoon eerder agressieve progressie vertoond, kan de onderzoeker de medische monitor benaderen en cross over aanvragen.

Alle proefpersonen moeten voorafgaand aan overschakeling volledige ziektebeoordelingen ondergaan (inclusief computertomografie) om de progressieve ziekte te documenteren.

Als de proefpersoon de onderzoeksbehandeling ontvangt op het moment dat KKP de onderzoeksgegevens officieel beoordeelt om te kijken naar de bijwerkingen en de werkzaamheid van het onderzoeksmiddel, kunnen ze na bericht van de onderzoeksarts, verder doorgaan met het onderzoek. De onderzoeksarts zal de aandoening beoordelen volgens de standaardbehandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen 1:1 worden gerandomiseerd naar het ontvangen van KW-0761 of vorinostat. De behandeling zal poliklinisch worden gegeven. De dosis KW-0761 zal 1,0 mg/kg zijn. De dosis vorinostat zal de aanbevolen dosis van 400 mg zijn (eenmaal daags met voedsel). Elke behandelingscyclus duurt 28 dagen. Proefpersonen ontvangen KW-0761 als een i.v.-infusie gedurende minstens 1 uur op dagen 1, 8, 15 en 22 van de eerste cyclus en op dagen 1 en 15 van volgende cycli. Vorinostat zal vanaf dag 1 dagelijks oraal worden toegediend. Proefpersonen kunnen in de behandelingsfase blijven tot progressieve ziekte, intolerantie tegen het geneesmiddel of onaanvaardbare toxiciteit, of totdat er aan een van de andere criteria voor uitsluiting van het onderzoek wordt voldaan. Proefpersonen in de Vorinostat arm die minstens twee volledige behandelingscycli hebben ontvangen en tijdens de beoordeling in week 8 (cyclus 2, dag 26-28) of erna ziekteprogressie vertonen bij behandeling met vorinostat, kunnen overschakelen op behandeling met KW-0761 na bespreking met de medische monitor van KKP en ontvangst van goedkeuring door KKP voor overschakeling. Indien de proefpersoon eerder agressieve progressie vertoond, kan de onderzoeker de medische monitor benaderen en cross over aanvragen. Alle proefpersonen moeten voorafgaand aan overschakeling volledige ziektebeoordelingen ondergaan (inclusief computertomografie) om de progressieve ziekte te documenteren.

Inschatting van belasting en risico

De studie cyclus duurt 28 dagen. Patient kan in studie blijven tot er een volledige remissie of ziekte progressie is ontstaan.

Belasting: Lichamelijk onderzoek, Vitale functies, ECG, CT scans, bloedtesten, Kwaliteit van leven, Skindex-29, FACT-G & EQ-5D-3L vragenlijsten, Afname speekselmonster, Foto's van de huid;

Contactpersonen

Publiek

Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Inc.

212 Carnegie Center Suite 101
Princeton NJ 08540
US

Wetenschappelijk

Kyowa Kirin Pharmaceutical Development Inc.

212 Carnegie Center Suite 101
Princeton NJ 08540
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)

- 1) Vrijwillig ondertekenen en dateren van het door de institutionele beoordelingscommissie / medisch-ethische commissie goedgekeurde toestemmingsformulier overeenkomstig wettelijke en institutionele richtlijnen. Voordat er enige onderzoeksgelateerde procedure wordt uitgevoerd, moet schriftelijke geïnformeerde toestemming worden verkregen;;Leeftijd en geslacht
- 2) Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen in de leeftijd ≥ 18 jaar ten tijde van de Pre-treatment visite, bv op het moment dat het toestemmingsformulier is ondertekend, behalve in Japan waar proefpersonen ≥ 20 jaar moeten zijn ten tijde van inschrijving ;

Doelpopulatie

3) Histologisch bevestigde diagnose MF of SS;

Voor SS (gedefinieerd als voldoende aan T4- plus B2-criteria), waarbij de biopsie van erythroderme huid mogelijk alleen suggestieve, maar geen diagnostische histopathologische kenmerken uitwijst, kan de diagnose gebaseerd zijn op een knobbelbiopsie of het voldoen aan B2-criteria, inclusief een kloon in het bloed die overeenkomt met die van de huid.

4) Stadium IB, II-A, II-B, III en IV;

5) Proefpersonen bij wie minstens één eerdere kuur van systemische therapie (bv. interferon, denileukin diftiox, bexaroteen, fotoferese, antineoplastische chemotherapie enz.) niet aangeslagen is; Psoralen met ultraviolet licht therapie (PUVA) wordt niet beschouwd als systemische therapie;

6) Performancestatus volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van ≤ 1 .

7) De proefpersoon vertoont verdwijning van alle klinisch significante toxische effecten van kankertherapie tot graad ≤ 1 volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events, versie 4.0 van het National Cancer Institute (NCI-CTCAE, v.4.0) exclusief de specificaties vereist bij onderstaande punten 8, 9 en 10.

8) Adequate hematologische functie:

a. absoluut aantal neutrofielen (ANC) ≥ 1.500 cellen/ μL ($\geq 1.500/\text{mm}^3$)

b. bloedplaatjes ≥ 100.000 cellen/ μL ; ($\geq 100.000/\text{mm}^3$)

c. bij proefpersonen met bekende betrokkenheid van het beenmerg moet het ANC ≥ 1.000 cellen/ μL ($\geq 1.000/\text{mm}^3$) zijn en bloedplaatjes ≥ 75.000 cellen/ μL ($75.000/\text{mm}^3$)

9) Adequate leverfunctie:

a. Bilirubine $\leq 1,5$ keer de specifieke institutionele bovengrens van normaal (ULN), behalve voor proefpersonen met het syndroom van Gilbert;

b. aspartaattransaminase (AST) en alaninetransaminase (ALT) elk $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ of $\leq 5,0 \times \text{ULN}$ in de aanwezigheid van bekende leveraandoening bij CTCL.

10) Adequate nierfunctie:

a. serumcreatinine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$;

of

b. berekende creatinineklaring > 50 mL/min volgens de Cockcroft-Gault-formule.

11) Proefpersonen die eerder met anti-CD4-antilichamen of alemtuzumab zijn behandeld, komen in aanmerking mits hun aantal CD4+-cellen $> 200/\text{mm}^3$ is.

12) Proefpersonen met MF en een bekende voorgeschiedenis van niet-gecompliceerde infectie/kolonisatie met Staphylococcus komen in aanmerking, mits zij stabiele doses profylactische antibiotica blijven ontvangen.

13) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten een negatieve zwangerschapstest vertonen binnen 7 dagen van het ontvangen van het onderzoeksgeneesmiddel.

14) Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten instemmen met het gebruik van effectieve anticonceptie, gedefinieerd als orale anticonceptiva, dubbele barrièremethode (condoom plus zaaddodend middel of pessarium plus zaaddodend middel) of zich onthouden van geslachtsgemeenschap (periodieke onthouding, zoals kalender-, ovulatie-, sympto-thermale en post-ovulatiemethode en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden) gedurende het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen omvatten alle vrouwen die menstrueren en die niet een succesvolle operatieve sterilisatie hebben ondergaan of die niet postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als amenorroe gedurende ≥ 12 achtereenvolgende maanden zonder alternatieve medische

oorzaak);

15) Mannelijke proefpersonen en hun vrouwelijke partners moeten instemmen met het gebruik van geschikte anticonceptie, gedefinieerd als orale anticonceptiva, dubbele barrièremethode (condoom plus zaaddodend middel of pessarium plus zaaddodend middel) of zich onthouden van geslachtsgemeenschap (periodieke onthouding, zoals kalender-, ovulatie-, sympto-thermale en post-ovulatiemethode en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden) gedurende het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste dosis.

LET OP: Proefpersonen die doorgaan met de onderzoeksbehandeling conform protocol amendement 8, dienen geschikte anticonceptie gebruiken tijdens het hele onderzoek en gedurende 6 maanden na de laatste dosis KW-0761.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Huidige bewijs van grootcellige transformatie (LCT). Bij proefpersonen met klinische kenmerken die wijzen op LCT moet een biopsie uitgevoerd worden binnen 4 maanden voor Cyclus 1 dag 1, om getransformeerd ziekte uit te sluiten. Personen met een voorgeschiedenis van LCT maar zonder de huidige agressieve ziekte en geen huidige pathologische aanwijzingen van LCT in de huid of lymfeklieren zouden in aanmerking komen;;2) Gediagnosticeerd met een maligniteit in de afgelopen twee jaar. Proefpersonen met niet-melanome huidkankers, melanoom in situ, gelokaliseerde prostaatkanker met huidig prostaatspecifiek antigeen van $< 0,1$ ng/ml, behandelde schildklierkanker of cervixcarcinoom in situ of ductaal/lobulair carcinoom in situ van de borst binnen de afgelopen twee jaar, kunnen echter ingeschreven worden, zolang er geen aanwijzingen voor ziekte zijn. ;3) Klinische aanwijzingen voor metastase naar het centraal zenuwstelsel (CZS). ;4) Psychiatrische ziekte, invaliditeit of sociale situatie die de veiligheid van de proefpersoon of zijn/haar vermogen om toestemming te geven belemmeren, of die de naleving van onderzoeksvereisten beperken. ;5) Significante, ongecontroleerde tussenkomende ziekte, waaronder maar niet beperkt tot: ;a. ongecontroleerde infectie die antibiotica vereist; ;b. klinisch significante hartziekte (klasse III of IV volgens de indeling van de New York Heart Association); ;c. instabiele angina pectoris; ;d. angioplastiek, plaatsing van stent of myocardinfarct binnen 6 maanden; ;e. ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk > 160 mm Hg of diastolische bloeddruk > 100 mm Hg, waargenomen bij twee achtereenvolgende metingen gescheiden door een periode van 1 week) ondanks twee antihypertensiva; ;f. klinisch significante hartaritmie; of ;g. ongecontroleerde diabetes. ;6) Bekende positieve tests op humaan immunodeficiëntievirus, humaan T-celleukemievirus, hepatitis B of hepatitis C. ;7) Actieve herpes simplex of herpes zoster. Proefpersonen die profylactische middelen tegen herpes gebruiken en die minstens 30 dagen voorafgaand aan de pretreatment visite met het geneesmiddelgebruik begonnen, en geen actieve tekenen van actieve infectie vertonen, en wier laatste actieve infectie meer dan 6 maanden geleden was, kunnen aan het onderzoek deelnemen en moeten de voorgeschreven geneesmiddelen gedurende het onderzoek blijven gebruiken. ;8) Allergische reacties tegen monoklonale antilichamen of andere therapeutische eiwitten. ;9) Bekende actieve auto-immuunziekte leidt tot exclusie. (Bijvoorbeeld de ziekte

van Graves, systemische lupus erythematoses, reumatoïde artritis, ziekte van Crohn, psoriasis). ;10) Zwangerschap (bevestigd aan de hand van bèta-humaan choriongonadotrofine [β -HCG]) of borstvoeding geven. ;11) Eerdere behandeling met KW-0761.;12) Eerdere behandeling met vorinostat. Patienten die gedurende een korte periode aan vorinostat zijn blootgesteld, geen progressive tonen gedurende de behandeling en zonder ondraaglijke toxiciteit, die om een andere reden gestopt zijn (comorbiditeit) kan worden toegelaten in de studie na overleg met de Medical Monitor.;13) Het hebben ontvangen van een therapie gericht tegen de onderliggende kanker van de proefpersoon of welke onderzoeksgeneesmiddelen dan ook binnen vier weken van randomisatie (op huid gerichte behandelingen, waaronder topische middelen en bestraling binnen twee weken van randomisatie). Proefpersonen met snel progressieve maligne ziekte kunnen echter voorafgaand aan deze periode worden ingeschreven na bespreking met de medische monitor. ;14) Proefpersonen die een stabiele, lage dosis van een systemische corticosteroïde (gelijkwaardig of lager aan 20 mg prednison) ontvangen gedurende minstens 4 weken voorafgaand de pretreatment visite kunnen het gebruik voortzetten, hoewel de onderzoeker moet proberen het gebruik tijdens het onderzoek naar de laagste verdraagbare dosis te brengen. Aanvang van behandeling met systemische corticosteroïden of dosisverhoging tijdens het onderzoek is niet toegestaan, behalve voor de behandeling van een infusiereactie. Proefpersonen mogen indien nodig intra-articulaire corticosteroïde-injecties, intraoculaire corticosteroïdedruppels, inhaleerbare of nasale corticosteroïden en vervangingsdoses van systemische corticosteroïden ontvangen.;15) Proefpersonen die een stabiele dosis van matig of laagpotente topische corticosteroïden ontvangen gedurende minstens 4 weken voorafgaand de pretreatment visite kunnen het gebruik bij dezelfde dosis voortzetten, hoewel de onderzoeker moet proberen het gebruik tijdens het onderzoek naar de laagste verdraagbare dosis te brengen. Aanvang van behandeling met topische corticosteroïden tijdens het onderzoek is niet toegestaan, behalve voor de behandeling van een acute huiduitslag. ;16) Voorgeschiedenis van allogene transplantatie. ;17) Autologe hematopoëtische stamceltransplantatie binnen 90 dagen van de pretreatment visite. ;18) Uitgesloten worden proefpersonen die een immunomodulator gebruiken voor gelijktijdige of tussenkomende aandoeningen anders dan T-cellymfoom, of die binnen 4 weken van behandeling een van deze middelen hebben ontvangen, met inbegrip van onder meer: lage dosis of oraal methotrexaat, azathioprine, intraveneuze (i.v.) immunoglobuline, lage dosis of oraal cyclofosfamide, cyclosporine, mycofenolaat, infliximab, etanercept, leflunomide, adalimumab, lenalidomide, abatacept, rituximab, anakinra, interferon- β , IL-2 en natalizumab.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-07-2015
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KW-0761
Generieke naam:	Mogamulizumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zolinza
Generieke naam:	Vorinostat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-02-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-05-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-05-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-06-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-06-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-04-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-07-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-05-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-03-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2012-004766-17-NL
CCMO	NL44747.058.13