

Een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen naar de effecten van canagliflozine op renale eindpunten bij volwassen proefpersonen met diabetes mellitus type 2 (*CANVAS-R*)

Gepubliceerd: 20-12-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelstellingBeoordeling van het effect van canagliflozine vergeleken met placebo op de progressie van de albuminurie bij proefpersonen met DMT2 die een standaardbehandeling krijgen waarmee echter onvoldoende controle over de glykemie wordt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45079

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Canagliflozine cardiovasculaire uitkomsten studie - nieren

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Diabetescomplicaties
- Nefropathieën

Synoniemen aandoening

1 - Een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek ... 3-05-2025

ouderdomsdiabetes, Suikerziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag

Overige ondersteuning: bedrijf - Janssen-Cilag BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Albuminerie, Cardiovasculaire uitkomsten, SGLT2-remmer, Type 2 Diabetes Mellitus

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressie is de ontwikkeling van microalbuminurie of macroalbuminurie bij een proefpersoon met normoalbuminurie bij de nulmeting of de ontwikkeling van macroalbuminurie bij een proefpersoon met microalbuminurie bij de nulmeting, gepaard gaand met een stijging van de ACR-waarde van meer dan of gelijk aan 30% ten opzichte van de nulmeting.

De primaire uitkomst is de progressie van de albuminurie (zoals hierboven gedefinieerd). Als de ACR bij een bezoek voldoet aan de hierboven beschreven definitie van progressie, moet een herhaalde ACR-meting ongeveer 1 tot 2 maanden later (of eerder onder ongebruikelijke omstandigheden, bijv. als de proefpersoon stopt met het onderzoeksgeneesmiddel) de progressie van de albuminurie bevestigen (d.w.z. bevestigde progressie). Als de laatste waarde op de behandeling voldoet aan de definitie van progressie en de ACR-bepaling kan niet worden herhaald, dan wordt er ook aangenomen dat er progressie bij de proefpersoon aanwezig is.

De ACR-beoordelingen worden gebaseerd op de waarden van de eerste ochtendurine

en worden geanalyseerd door het centrale laboratorium. In dit onderzoek worden voor alle ACR-metingen dubbele urinestalen verzameld.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten

* Regressie van de albuminurie is de ontwikkeling van normoalbuminurie bij een proefpersoon met microalbuminurie of macroalbuminurie bij de nulmeting of de ontwikkeling van microalbuminurie bij een proefpersoon met macroalbuminurie bij de nulmeting, gepaard gaand met een daling van de ACR-waarde van de urine van meer dan of gelijk aan 30% ten opzichte van de nulmeting. Als de ACR bij een bezoek voldoet aan de hierboven beschreven definitie van regressie, moet een herhaalde ACR-meting op de behandeling ongeveer 1 tot 2 maanden later (of eerder onder ongebruikelijke omstandigheden, bijv. als de proefpersoon stopt met het onderzoeksgeneesmiddel) de regressie van de albuminurie bevestigen (d.w.z. bevestigde regressie). Als de laatste waarde op de behandeling voldoet aan de definitie van regressie en de ACR-bepaling niet kan worden herhaald, dan wordt er ook aangenomen dat er regressie bij de proefpersoon aanwezig is.

* Verandering in de eGFR vanaf de nulmeting tot de laatste waarde zonder behandeling gemeten ongeveer 30 dagen na stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel.

* De albumine-creatinineratio in de urine bij het laatste bezoek op de behandeling.

Veiligheidsuitkomsten

De gegevens uit dit onderzoek zullen worden gecombineerd met de gegevens van

een ander grootschalig onderzoek naar de effecten van canagliflozine vergeleken met placebo (CANVAS) in een vooraf gespecificeerde meta-analyse van uitkomsten voor de cardiovasculaire veiligheid om te voldoen aan de postmarketingvereisten van de Amerikaanse FDA.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Canagliflozine (JNJ-28431754) is een remmer van de natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2) die is ontwikkeld als oraal antihyperglykemisch middel (AHA, antihyperglycemic agent) voor de behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 (DMT2).

In maart 2013 werd canagliflozine goedgekeurd voor het in de handel brengen door de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). Een doorlopend klinisch programma om onderzoek naar de effecten van het middel op renale en cardiovasculaire uitkomsten te continueren is op komst. Het doel van dit onderzoek is het beoordelen van de effecten van canagliflozine vergeleken met placebo op de progressie van de albuminurie, een belangrijke intermediaire marker voor nierschade en progressie van diabetische nefropathie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Beoordeling van het effect van canagliflozine vergeleken met placebo op de progressie van de albuminurie bij proefpersonen met DMT2 die een standaardbehandeling krijgen waarmee echter onvoldoende controle over de glykemie wordt verkregen en die een verhoogd risico op cardiovasculaire (CV) voorvallen hebben.

Secundaire doelstellingen

Beoordeling van het effect van canagliflozine vergeleken met placebo bij proefpersonen met DMT2 die een standaardbehandeling krijgen waarmee echter onvoldoende controle over de glykemie wordt verkregen en die een verhoogd risico op CV voorvallen hebben, op:

- * De regressie van de albuminurie
- * De verandering in de glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) vanaf de nulmeting tot de laatste waarde zonder behandeling gemeten ongeveer 30 dagen na stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel
- * De albumine-creatinineratio (ACR) in de urine

Verkennde doelstellingen

Beoordeling van het effect van canagliflozine vergeleken met placebo bij proefpersonen met DMT2 die een standaardbehandeling krijgen waarmee echter onvoldoende controle over de glykemie wordt verkregen en die een verhoogd risico op CV voorvallen hebben, op:

- * De verandering in de eGFR bepaald aan de hand van een vergelijking tussen de groepen van de eGFR-hellingen met gebruik van alle metingen van de eGFR tijdens de behandeling, gemaakt vanaf de eerste meting op de behandeling tot de laatste meting op de behandeling
- * Veranderingen in de HbA1c-spiegel
- * Het gebruik van behandeling met AHA

Veiligheidsdoelstelling

De gegevens over de cardiovasculaire veiligheid uit dit onderzoek zullen worden gecombineerd met de gegevens van het andere grootschalige onderzoek naar de effecten van canagliflozine vergeleken met placebo (CANVAS; 28431754DIA3008; een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen naar de effecten van canagliflozine op cardiovasculaire uitkomsten bij volwassen proefpersonen met diabetes mellitus type 2; NCT01032629) in een vooraf gespecificeerde meta-analyse van uitkomsten voor de cardiovasculaire veiligheid.

Bij proefpersonen met DMT2 die een standaardbehandeling krijgen waarmee echter onvoldoende controle over de glykemie wordt verkregen en die een verhoogd risico op CV voorvallen hebben, vermindert canagliflozine vergeleken met placebo de progressiesnelheid van de albuminurie.

Onderzoekopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek met parallelle groepen ter evaluatie van de effecten van canagliflozine vergeleken met placebo op de progressie van de albuminurie, een belangrijke intermediaire marker voor nierschade en progressie van diabetische nefropathie. Het onderzoek wordt uitgevoerd bij proefpersonen met DMT2 die een standaardbehandeling krijgen voor hyperglykemie en CV risicofactoren, en die ofwel een voorgeschiedenis van ofwel een hoog risico op CV voorvallen hebben. In totaal zullen er 5.700 proefpersonen voor het onderzoek worden gerekruteerd. Het is de bedoeling dat het laatste bezoek van de laatste proefpersoon in het onderzoek plaatsvindt wanneer de laatste gerandomiseerde proefpersoon ongeveer 78 weken follow-up heeft gehad of wanneer er 688 MACE-voorvallen (d.w.z. CV overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA) zijn opgetreden tussen het CANVAS- en het CANVAS-R-onderzoek (DIA4003), wat het laatst komt (naar schatting tussen januari 2017 en april 2017). De effecten van canagliflozine zullen worden geëvalueerd tegen een achtergrond van de standaardzorg voor de behandeling van hyperglykemie en CV risicofactoren, met geïnformeerde onderzoekers om te zorgen voor een aangewezen behandeling volgens de geldende nationale richtlijnen voor de behandeling van patiënten met DMT2 en een

individueel aangepaste behandeling zoals klinisch aangewezen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na succesvolle afronding van de selectie zullen alle potentiële geschikte personen eerst een inlooperperiode van 2 weken ingaan. In deze periode krijgen ze enkelblinde placebocapsules (één capsule eenmaal per dag) om de therapietrouw te evalueren. Degenen die voldoen aan de inclusie/exclusiecriteria en die tijdens de inlooperperiode therapietrouw zijn, worden willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:1 aan canagliflozine of een daarop lijkende placebo die eenmaal per dag genomen moet worden, vóór de eerste maaltijd van de dag. Canagliflozine zal worden verstrekt in de dosis van 100 mg/dag tot en met week 13, daarna zal de dosis naar het oordeel van de onderzoeker in week 13 of bij een daaropvolgend bezoek worden verhoogd naar 300 mg/dag, indien de proefpersoon aanvullende glykemieregulering nodig heeft en de dosis van 100 mg verdraagt (zie protocol rubriek 3.1). Na de randomisatie wordt alle onderzoeksmedicatie dubbelblind verstrekt. Tijdens het onderzoek zullen de proefpersonen maximaal 11 keer het onderzoekscentrum bezoeken. Daarnaast zijn er 6 telefonische contactmomenten. Tijdens de bezoeken wordt er bloed en urine verzameld voor analyses en de vitale parameters van de patient worden gemeten.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

1. Maximaal 11 bezoeken verspreid over 3,5 jaar;
2. Maximaal 6 telefonische contacten/ emailcontacten over 3,5 jaar;
3. 11 bloedafnames (waarvan 6 maal nuchter) en 10 maal urineverzameling over 3,5 jaar

Risico's:

1. Bijwerkingen van canagliflozine;
2. Risico's van bloedafname
3. Ongekende risico's

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
Tilburg 5026 RH
NL

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag

Dr. Paul Janssenweg 150
Tilburg 5026 RH
NL

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)

- Man of vrouw met de diagnose DMT2, een HbA1c -concentratie *7,0% tot *10,5% bij de selectie en (1) momenteel niet op een antihyperglykemische behandeling of (2) op een antihyperglykemisch middel als monotherapie of op een combinatiebehandeling met goedgekeurde middelen: bijv. sulfonylureum, metformine, pioglitazon, alfa-glucosidaseremmer, GLP-1-analoog, DPP-4-remmer, of insuline.;
- Voorgeschiedenis van of hoog risico op CV voorvallen, gedefinieerd op basis van:
 - 1) Leeftijd *30 jaar met gedocumenteerde symptomatische atherosclerotische CV voorvallen: waaronder CVA, MI, ziekenhuisopname voor onstabiele angina pectoris, bypassoperatie aan het hart, percutane coronaire interventie (met of zonder plaatsing van een stent), perifere revascularisatie (angioplastiek of operatie), symptomatische gedocumenteerde hemodynamisch significante aandoening van de a. carotis of perifere vaatziekte, of amputatie bij een vaatziekte.
 - 2) Leeftijd *50 jaar met 2 of meer van de volgende risicofactoren bij het selectiebezoek: 10 jaar of langer DMT2, systolische bloeddruk >140 mmHg (gemiddelde van 3 metingen) opgenomen bij het selectiebezoek terwijl de proefpersoon ten minste één bloeddrukverlagend middel gebruikt, momenteel dagelijks roken van sigaretten, gedocumenteerde micro- of macroalbuminurie (zie rubriek 3.2, Rationale voor de onderzoeksopzet, voor de definitie) binnen één jaar vóór de selectie, of een gedocumenteerde HDL-C <1 mmol/l (<39 mg/dl) binnen één jaar vóór de selectie.

Opmerking: er wordt een totale streefverhouding van ongeveer 70%:30% voor CV voorgeschiedenis (eerste categorie):risicofactoren (tweede categorie) aangehouden (met een maximum van ongeveer 40% in de tweede categorie). Deze streefverhouding is bedoeld als globale verhouding en kan per regio variëren. Het aandeel proefpersonen in deze categorieën zal centraal worden opgevolgd.

Opmerking: onder de term *gedocumenteerd* in de bovenstaande alinea*s wordt verstaan dat de vereiste informatie duidelijk genoteerd staat in ziekenhuis- of klinische dossiers, of in documenten van de doorverwijzende arts waarvan kopieën in het onderzoeksdossier van de proefpersoon moeten worden bewaard.;- Vrouwen moeten:

postmenopauzaal zijn, gedefinieerd als

o >45 jaar met amenorroe gedurende ten minste 18 maanden, of

o >45 jaar met amenorroe gedurende ten minste 6 maanden en minder dan 18 maanden en een bekende serumspiegel van follikelstimulerend hormoon (FSH) >40 IU/l, of

o chirurgisch steriel (een hysterectomie, bilaterale ovariëctomie of afsluiting van de eileiders hebben gehad) of op een andere manier niet zwanger kunnen worden, of

o heteroseksueel actief en gebruik van een zeer betrouwbare anticonceptiemethode, waaronder orale hormonale anticonceptiva op voorschrift, prikpil, anticonceptiepleister, spiraaltje, methode met dubbele barrière (bv. condooms, pessarium, of cervixkapje met zaaddodend middel in de vorm van schuim, crème of gel) of sterilisatie van de mannelijke partner, in overeenstemming met de lokale regelgeving over het gebruik van anticonceptiemethoden voor proefpersonen die deelnemen aan klinische onderzoeken, gedurende de hele periode van hun deelname aan het onderzoek, of

o niet heteroseksueel actief.

Opmerking: proefpersonen die niet heteroseksueel actief zijn bij de selectie moeten akkoord gaan om een zeer betrouwbare anticonceptiemethode te gaan gebruiken als ze heteroseksueel actief worden tijdens hun deelname aan het onderzoek.;- Vrouwen die kinderen kunnen krijgen (d.w.z. de proefpersonen die niet voldoen aan de bovenstaande definitie van postmenopauzaal, ongeacht de leeftijd) moeten een negatieve urinezwangerschapstest hebben bij aanvang van het onderzoek (dag 1) en bij de selectie indien dit vereist wordt door de lokale regelgeving (opmerking: een serumzwangerschapstest in plaats van een urinezwangerschapstest is aanvaardbaar indien vereist door de lokale regelgeving).;- Zich willen en kunnen houden aan de verboden en beperkingen die in dit protocol worden vermeld;- De proefpersonen moeten een informatie- en toestemmingsformulier hebben ondertekend om aan te geven dat ze het doel van en de vereiste procedures voor het onderzoek begrijpen en bereid zijn om deel te nemen aan het onderzoek;Inclusie criterium voor randomisatie

- De proefpersonen moeten *80% van hun enkelblinde placebodoses hebben genomen tijdens de 2 weken vóór de randomisatie op dag 1 om in aanmerking te komen voor de randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Potentiële proefpersonen die voldoen aan een van de volgende criteria worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek.;Gerelateerd aan diabetes/metabool

- Voorgeschiedenis van diabetische ketoacidose, DMT1, pancreas- of bèta-celtransplantatie, of diabetes bij pancreatitis of pancreatectomie.
 - Voorgeschiedenis van één of meer ernstige hypoglykemische episodes in de 6 maanden vóór de selectie
- Opmerking: een ernstige hypoglykemische episode is gedefinieerd als een voorval waarvoor de hulp van een andere persoon nodig is.
- Voorgeschiedenis van erfelijke glucose-galactosemalabsorptie of primaire renale glucosurie
 - Voortdurende schildklierafwijking die onvoldoende onder controle is
- Opmerking: proefpersonen die schildklierhormonen als substitutietherapie krijgen, moeten gedurende ten minste 6 weken vóór dag 1 op een stabiele dosis zijn.;Renaal/cardiovasculair
- Nierziekte waarvoor behandeling met immunosuppressiva nodig was of een voorgeschiedenis van chronische dialyse of een niertransplantaat. Opmerking: proefpersonen met een voorgeschiedenis van een behandelde nierziekte in de kindertijd, zonder gevolgen, mogen deelnemen.
 - Myocardinfarct, onstabiele angina pectoris, revascularisatieprocedure of cerebrovasculair accident in de 3 maanden vóór de selectie, of een geplande revascularisatieprocedure, of voorgeschiedenis van een hartaandoening van New York Heart Association (NYHA) klasse IV (de criteriacommissie van de New York Heart Association).
 - Bekende ecg-bevindingen in de 3 maanden vóór de selectie waarvoor een dringende diagnostische evaluatie of interventie nodig is (bijv. een nieuwe klinisch relevante aritmie of een geleidingsstoornis);Gastro-intestinaal
 - Bekende voorgeschiedenis van hepatitis B-oppervlakteantigeen of positief voor hepatitis C-antistoffen (tenzij bekend met gedocumenteerde persisterende stabiele/normale waarden voor aspartaataminotransferase [ASAT] en alanineaminotransferase [ALAT]), of een andere klinisch actieve leverziekte
 - Een voorgeschiedenis van of geplande bariatrische operatie;Laboratoriumonderzoek
 - eGFR <30 ml/min/1,73m² bij het selectiebezoek
 - ALAT-waarden >2,0 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) of totaal bilirubine >1,5 keer de ULN, tenzij de bevindingen volgens de onderzoeker en zoals overeengekomen met de medische monitor van de opdrachtgever, overeenkomen met het syndroom van Gilbert;Andere aandoeningen
 - Voorgeschiedenis van maligniteit in de 5 jaar vóór de selectie (uitzonderingen: plaveiselcel- en basaalcelcarcinoom van de huid en carcinoma in situ van de baarmoederhals, of een maligniteit die naar het oordeel van de onderzoeker en de medische monitor van de opdrachtgever wordt beschouwd als genezen met een minimaal risico op een recidief)
 - Voorgeschiedenis van positief voor antistoffen tegen het humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
 - De proefpersoon heeft momenteel een klinisch relevante hematologische aandoening (bijv. symptomatische anemie, een proliferatieve beenmergaandoening, trombocytopenie)
 - Beoordeling van de onderzoeker dat de levensverwachting van de proefpersoon minder dan 1 jaar is, of een andere aandoening waardoor deelname volgens de onderzoeker niet in het belang van de proefpersoon is, of die de in het protocol gespecificeerde evaluaties van de veiligheid en werkzaamheid verhindert, beperkt of verstoort
 - Een grote operatie (d.w.z. onder volledige narcose) in de 3 maanden vóór het selectiebezoek of een operatie gepland tijdens de verwachte deelname aan het onderzoek door de proefpersoon (met uitzondering van kleine operaties, d.w.z. poliklinische operaties onder lokale verdoving)

- Elke aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker het welzijn van de proefpersoon in gevaar brengt of die het voldoen aan of het uitvoeren van de vereisten voor het onderzoek door de proefpersoon verhindert; Medicatie/behandelingen
- Huidig of eerder gebruik van een SGLT2-remmer.
- Huidige of eerdere deelname aan een ander onderzoek met canagliflozine.
- Bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor canagliflozine of een van de hulpstoffen ervan (zie rubriek 14.1, Fysische beschrijving van het/de onderzoeksgeneesmiddel[en])
- Huidig gebruik van een corticosteroïd of immunosuppressivum, of waarschijnlijk behandeling met een corticosteroïd nodig (voor een periode langer dan 2 weken) of een immunosuppressivum.

Opmerking: proefpersonen die inhalatie-, intranasale, intra-articulaire of topische corticosteroïden, of corticosteroïden in therapeutische substitutiedoses gebruiken, mogen deelnemen

- Een werkzaam experimenteel geneesmiddel gekregen (met inbegrip van vaccins) of een experimenteel hulpmiddel gebruikt in de 3 maanden vóór dag 1/aanvang van het onderzoek; Algemeen
 - Voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik in de 3 jaar vóór de selectie
 - Zwanger zijn of borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden of borstvoeding te geven tijdens het onderzoek
 - Medewerkers van de onderzoeker of het onderzoekscentrum met directe betrokkenheid bij het voorgestelde onderzoek of andere onderzoeken onder leiding van die onderzoeker of dat onderzoekscentrum, evenals familieleden van de medewerkers of de onderzoeker
- Opmerking: de onderzoekers moeten ervoor zorgen dat aan alle criteria voor deelname aan het onderzoek wordt voldaan en vaststellen dat er zich bij de proefpersoon intussen geen verandering in de klinische toestand heeft voorgedaan sinds de selectie. Vóór de randomisatie moeten de proefpersonen bij wie de toestand na de selectie verandert met als gevolg dat ze nu voldoen aan een exclusie criterium, worden uitgesloten van deelname.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 02-04-2014
Aantal proefpersonen: 250
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Invokana
Generieke naam: Canagliflozine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-12-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-02-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-03-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-03-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	10-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2016
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	EUCTR2013-003050-25-NL
CCMO	NL47109.018.13