

Een prospectief, gerandomiseerd, internationaal, multicenter, tweearmig, gecontroleerd, open-label onderzoek van riociguat bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) die een stabiele dosis fosfodiësterase-5-remmers (PDE-5i) met of zonder endothelinereceptorantagonist (ERA) krijgen, maar die het behandelingsdoel niet hebben bereikt.

Gepubliceerd: 07-12-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

De primaire doelstelling is het beoordelen van het aandeel patiënten in elke behandelingsgroep met een bevredigende klinische respons zoals vastgesteld op grond van een samengesteld primair eindpunt in week 24. De secundaire doelstelling is het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hartritmestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45410

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REPLACE

Aandoening

- Hartritmestoornissen

Synoniemen aandoening

pulmonale arteriële hypertensie, verhoogde bloeddruk in longslagader

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie (BAYER).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gerandomiseerd, open-label, pulmonale arteriële hypertensie, Riociguat

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire werkzaamheidseindpunt *bevredigende klinische respons* wordt gedefinieerd als het samengestelde eindpunt bestaande uit de volgende componenten (onafhankelijke centrale beoordeling):

* Er moet aan 2 van de 3 worden voldaan

* toename van 6MWD met * 10% of * 30 m vanaf baseline tot week 24

* WHO FC I of II in week 24

* vermindering van NT-proBNP met * 30% vanaf baseline tot week 24 (NT-proBNP verhouding week 24/baseline * 0,7), EN

* Geen klinische verslechtering (d.w.z. overlijden door alle oorzaken, ziekenhuisopname als gevolg van verslechterde PAH, ziekteprogressie)

Secundaire uitkomstmaten

niet toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie pagina 15 in het protocol

Riociguat (BAY 63-2521) is een directe stimulator van oplosbaar guanylaatcyclase (sGC). Bij de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische fase 3-studie PATENT-1 werd onderzoek gedaan naar de werkzaamheid en veiligheid van riociguat bij patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH). De studie voldeed aan het primaire eindpunt (placebogecorrigeerde verandering van 35,8 m vanaf baseline bij in 6 minuten lopend afgelegde afstand [6MWD]) en liet statistisch significante verbeteringen zien bij secundaire eindpunten, waaronder pulmonale vasculaire resistentie, N terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), functionele klasse volgens Wereldgezondheidsorganisatie (WHO FC), klinische verergering, vragenlijst over leven met pulmonale hypertensie (LPH), en Borg-dyspneuscore (1). PAH is een verwoestende, levensbedreigende aandoening die wordt gekenmerkt door snelle progressie en een hoge mortaliteit (2).

Sequentiële combinatietherapie is de meest gebruikte klinische strategie voor behandelingsescalatie geweest als het via alleen orale monotherapie bereikte behandelingseffect niet voldoende is (richtlijnen 2015 van European Society of Cardiology [ESC]/European Respiratory Society [ERS]) (3). Overstap tussen specifiek voor pulmonale hypertensie (PH) bedoelde geneesmiddeltherapieën is niet in gecontroleerde studies onderzocht en de behandelrespons bij de individuele patiënt kan niet worden voorspeld. Falen van behandeling met fosfodiësterase-5 remmers (PDE-5i) kan echter wijzen op belemmering van de stikstofoxide (NO)-sGC-cyclisch guanosinemonofosfaat (cGMP) route (4). Daarentegen is het behandelingseffect van sGC-stimulatie gebaseerd op een NO onafhankelijk werkingsmechanisme. Voorlopige gegevens uit de open-label overstapstudie RESPITE geven aan dat patiënten die van PDE-5i naar riociguat werden overgezet hiervan op basis van dit principe van route-optimalisatie kunnen profiteren.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het beoordelen van het aandeel patiënten in elke behandelingsgroep met een bevredigende klinische respons zoals vastgesteld op grond van een samengesteld primair eindpunt in week 24.

De secundaire doelstelling is het aantonen van de veiligheid en het klinisch effect in week 24 zoals aangegeven door de verandering in de 6-minutenwandelaafstand (6MWD), N-terminaal *pro-brain natriuretic peptide* (NT-proBNP), World Health Organization Functional Class (WHO FC) en de klinische

verslechtering ten opzichte van baseline in elke behandelingsarm.

Onderzoeksopzet

Prospectief, gerandomiseerd, internationaal, multicenter, tweearmig, gecontroleerd, 24 weken durend open label onderzoek. Patiënten worden gerandomiseerd naar het voortzetten van hun huidige PAH-specifieke behandeling of naar het vervangen van de PDE-5i-behandeling door riociguat. Patiënten op specifieke combinatietherapie met PDE-5i en ERA moeten in beide behandelingsarmen ERA blijven gebruiken in een stabiele dosis. In week 24 wordt er een samengesteld eindpunt van bevredigende klinische respons bepaald.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die het behandelingsdoel niet hebben bereikt en een middelmatig risico lopen volgens ERS-/ESC-richtlijnen, zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar het voortzetten van hun huidige PAH-specifieke behandeling of naar het vervangen van de PDE-5i-behandeling door riociguat gedurende 24 weken. Patiënten moeten gedurende 6 weken vóór en bij randomisatie worden voorbehandeld met een stabiele dosis PDE-5i +/- ERA. De behandeling met riociguat begint na een uitwasperiode van 24 uur bij eerdere behandeling met sildenafil (dagelijkse dosis van ten minste 60 mg) en 48 uur na eerdere behandeling met tadalafil (dagelijkse dosis van 20 tot 40 mg).

Inschatting van belasting en risico

De gemiddelde behandelingsduur is 24 weken

De meeste ongewenste effecten van Riociguat worden veroorzaakt door het farmacologische werkingsmechanisme ten aanzien van gladde spiercellen, voornamelijk door ontspanning van bloedvaten. Het effect van Riociguat op gladde spiercellen kan ook leiden tot gastro-intestinale symptomen (m.b.t. de maag en de darmen). In klinische onderzoeken met patiënten die werden behandeld voor PAH zijn de volgende ongewenste effecten van de verbinding waargenomen:

- Zeer vaak voorkomend (bij 10% of meer van de gebruikers): hoofdpijn, duizeligheid (een licht gevoel in het hoofd), dyspepsie (indigestie), perifeer oedeem (zwellen van ledematen), misselijkheid, diarree en braken.
- Vaak voorkomend (bij 1% of meer maar minder dan 10% van de gebruikers): hypotensie (lage bloeddruk), bloedarmoede (afname van het aantal rode bloedcellen), palpitaties (hartkloppingen), pijn in de maag-darmstreek en de buik, opzwellen van de buik (een opgeblazen gevoel, obstipatie (verstopping), dysfagie (slikproblemen), gastro-oesofageale reflux (brandend maagzuur), gastritis (ontsteking van het maagslijmvlies) en gastro-enteritis, neusverstopping (moeilijk door de neus kunnen ademen), epistaxe (bloedneus), en hemoptyse (ophoesten van bloed).
- Soms voorkomend (bij 0,1% of meer maar minder dan 1% van de gebruikers):

pulmonale hemorragie (longbloedingen). Er zijn ernstige longbloedingen * in een paar gevallen met fatale afloop (overlijden) * waargenomen in klinische onderzoeken bij patiënten met PAH die werden behandeld met Riociguat. Bij patiënten met pulmonale hypertensie bestaat er een verhoogde kans op luchtwegbloedingen, met name onder patiënten die antistollingstherapie (bloedverduunners) krijgen. Het risico op ernstige en fatale luchtwegbloedingen kan verder worden verhoogd door behandeling met Riociguat, met name bij aanwezigheid van risicofactoren, zoals recente episodes van ernstige hemoptyse (ophoesten van bloed), inclusief episodes behandeld via bronchiale arteriële embolisatie (een procedure die wordt gebruikt om ernstige hemoptyse te behandelen).

Als de proefpersonen ernstige hemoptyse/pulmonale hemorragie of interventionele behandeling hebben ondergaan om bloeding uit vaten naar de long (bronchiale arteriële embolisatie) te stoppen, zult hij/haar niet aan dit onderzoek kunnen deelnemen.

Als tijdens het onderzoek sprake is van longbloedingen, dient de patiënten onmiddellijk de onderzoeksarts hierover te informeren. Hij/zij zal dan met de patiënten de mogelijke schade (risico's) van het blijven gebruiken van Riociguat in het onderzoek afwegen tegen de mogelijke voordelen.

Aandoeningen m.b.t. de maag-darmmotiliteit (zoals indigestie, misselijkheid en braken), met name van het bovenste deel van het maagdarmkanaal, werden vaker waargenomen bij met Riociguat behandelde patiënten en werden verwacht op basis van het werkingsmechanisme van Riociguat (de manier waarop het geneesmiddel werkt en een medisch effect teweegbrengt). De overgrote meerderheid van de patiënten kon de behandeling voortzetten aangezien de bijwerkingen voornamelijk niet-ernstig waren en met medicatie konden worden behandeld.

Vanwege het farmacologische werkingsmechanisme (de manier waarop het geneesmiddel werkt en een medisch effect teweegbrengt) is ontdekking van een bestaande pulmonale veno-occlusieve ziekte (de adergerelateerde vorm van primaire pulmonale hypertensie) mogelijk. PVOZ (pulmonale veno-occlusieve ziekte) is een zeer zeldzame aandoening die moeilijk vast te stellen is. Het is een zeldzame vorm van pulmonale hypertensie die wordt veroorzaakt door afsluiting van de kleine aders in de longen. Als gevolg hiervan kan er geen zuurstofrijk bloed door de longen gaan en kan dit de linkerharthelft niet bereiken. Omdat Riociguat de doorbloeding van de longslagaders verbetert, kan Riociguat een verslechtering van de klinische toestand van PVOZ-patiënten veroorzaken, wat blijkt uit longcongestie en daaropvolgende longoedeem (ophoping van vocht in de long met ademhalingsproblemen als gevolg). Gezien de ernst van de onderliggende ziekte kan dit effect levensbedreigend zijn.

Klinische symptomen van PVOZ kunnen weken tot maanden na aanvang van de behandeling Riociguat optreden. Als dit gebeurt, dient onmiddellijk te worden gestopt met de toediening van Riociguat.

Onlangs werd een onderzoek met Riociguat beëindigd vanwege een onbalans qua mortaliteit (overlijden) en qua ernstige ongewenste voorvallen bij patiënten met verhoogde druk in de longcirculatie in verband met littekenvorming bij de longen door een onbekende oorzaak (idiopathische interstitiële pneumonie).

BAYER AG, de sponsor van het huidige onderzoek waaraan u deelneemt, heeft de

beschikbare gegevens geanalyseerd, die ook zijn beoordeeld door onafhankelijke commissies voor gegevenscontrole en door gezondheidsinstanties. Er werd vastgesteld dat er geen aanwijzingen zijn dat deze nieuwe informatie invloed heeft op de voordelen of risico's voor de patiënten bij het huidige onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Bayer AG

Rechnungseingangsstelle -
Leverkusen 51368
DE

Wetenschappelijk

Bayer AG

Rechnungseingangsstelle -
Leverkusen 51368
DE

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)

Patiënten die voldoen aan de volgende inclusiecriteria komen in aanmerking voor opname in

6 - Een prospectief, gerandomiseerd, internationaal, multicenter, tweearmig, gecontr ... 27-06-2025

het onderzoek:

1. Mannelijke en vrouwelijke patiënten van 18 tot 75 jaar oud.
2. Patiënten met symptomatische PAH met een pulmonale vasculaire resistentie (PVR) $> 400 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, gemiddelde pulmonale arteriële druk $\geq 25 \text{ mmHg}$ en pulmonale capillaire wiggendruk (PCWP) $\geq 15 \text{ mmHg}$ zoals bepaald door middel van de meest recente rechterhartkatheterisatie (RHC) op basis van medische voorgeschiedenis vóór screening om de diagnose te bevestigen. De PCWP kan ook worden vervangen door de linker ventriculaire einddiastolische druk ($\geq 15 \text{ mmHg}$).
 - * De volgende types PAH:
 - * a. idiopathisch
 - * b. erfelijk
 - * c. door geneesmiddelen en toxines geïnduceerde PAH
 - * d. geassocieerd met PAH als gevolg van:
 - * bindweefselziekte (CTD)
 - * aangeboren hartziekte, maar alleen als de patiënt meer dan één jaar vóór inschrijving chirurgische reparatie heeft ondergaan
 - * portale hypertensie met levercirrose (opmerking: patiënten met klinisch relevante leverfunctiestoornis worden uitgesloten; zie exclusies gerelateerd aan orgaanfunctiestoornissen)
3. Patiënten op stabiele doses van een combinatietherapie van PDE 5i en ERA of op stabiele PDE 5i-monotherapie 6 weken vóór en bij randomisatie, maar die het behandelingsdoel niet hebben bereikt (tadalafil 20 tot 40 mg eenmaal daags of sildenafil met een dagelijkse dosis van ten minste 60 mg).
4. WHO FC III bij screening en bij randomisatie.
5. 6MWD-test tussen 165 m en 440 m bij screening en bij randomisatie.
6. Stabiele dosis diuretica (indien gebruikt) gedurende ten minste 30 dagen vóór en bij randomisatie.
7. Patiënten die in staat zijn instructies te begrijpen en op te volgen en die in staat zijn gedurende het gehele onderzoek aan het onderzoek deel te nemen.
8. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen dienen in te stemmen met het gebruik van adequate anticonceptie wanneer ze seksueel actief zijn. Adequate anticonceptie is gedefinieerd als een combinatie van ten minste 2 doeltreffende voorbehoedsmiddelen, waarvan er ten minste 1 bestaat uit een fysieke barrière (bijv. condoom met hormonale anticonceptie zoals een implantaat of gecombineerde orale anticonceptiemiddelen, condoom met spiraaltje). Dit geldt vanaf het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier tot 30 (+5) dagen na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie.
9. Patiënten moeten schriftelijk toestemming hebben gegeven voor deelname aan het onderzoek na eerst voldoende informatie te hebben gekregen en voordat er onderzoeksspecifieke procedures plaatsvinden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten op wie een of meer van de exclusiecriteria van toepassing zijn, komen niet in aanmerking voor opname in het onderzoek:

1. Deelname aan een ander interventioneel klinisch onderzoek binnen 30 dagen vóór screening.
2. Eerdere randomisatie naar behandeling tijdens dit onderzoek (geen hernieuwde randomisatie).
3. Eerdere behandeling met riociguat.
4. Zwangere vrouwen (d.w.z. positieve serum- β -humaanchoriongonadotrofinetest of andere tekenen van zwangerschap), of vrouwen die borstvoeding geven, of vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die geen combinatie van 2 doeltreffende anticonceptiemethodes gebruiken (zoals aangegeven in inclusie criterium nr. 8) gedurende het gehele onderzoek.
5. Patiënten met een medische stoornis, aandoening of voorgeschiedenis daarvan die afbreuk zou doen aan het vermogen van de patiënt om deel te nemen aan dit onderzoek of om dit onderzoek te voltooien, naar het oordeel van de onderzoeker.
6. Patiënten met middelenmisbruik (bijv. alcohol- of drugsmisbruik) in de 3 maanden vóór en bij randomisatie.
7. Patiënten met onderliggende medische aandoeningen met een levensverwachting van minder dan 2 jaar (bijv. actieve kanker met gelokaliseerde en/of gemetastaseerde tumormassa).
8. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige allergieën of meerdere geneesmiddelallergieën.
9. Patiënten met overgevoeligheid voor het experimentele geneesmiddel of hulpstoffen daarvan.
10. Patiënten die niet in staat zijn een geldige 6MWD-test uit te voeren (bijv. orthopedische ziekte, perifere arteriële occlusieve ziekte, die het vermogen van de patiënt om te wandelen aantast). Opmerking: Patiënten die hulpmiddelen bij het lopen nodig hebben, kunnen worden toegelaten als dit naar de mening van de onderzoeker geen afbreuk doet aan de wandelafstand. Patiënten met een verschil van meer dan 15% tussen de 6MWD-test bij screening en randomisatie (d.w.z. baseline).
11. Deelname aan een ondersteunend programma voor lichamelijke training, gedefinieerd als een programma met gestructureerde oefeningen en revalidatie onder toezicht van een arts en/of fysiotherapeut binnen 12 weken vóór screening. Deelnemers die zijn ingeschreven voor een bewegingsprogramma voor longrevalidatie > 12 weken vóór screening kunnen aan het onderzoek deelnemen als zij ermee instemmen om hun huidige niveau van revalidatie tijdens de screening en gedurende de 24 weken van het onderzoek te handhaven.
12. Uitgesloten medicatie/behandeling:
 - a. Patiënten die gescreend zijn voor mogelijke deelname aan het onderzoek mogen niet worden teruggetrokken uit behandelingen die medisch noodzakelijk zijn. Als dergelijke behandelingen niet overeenkomen met de toelatingscriteria van dit onderzoek, mag de patiënt niet worden ingeschreven. De volgende specifieke geneesmiddelen voor de behandeling van PAH mogen op geen enkel moment tijdens het onderzoek tegelijkertijd met riociguat worden gebruikt:
 - * PDE 5i (bijv. sildenafil, tadalafil of vardenafil) mag niet gelijktijdig met riociguat worden toegediend
 - * Niet-specifieke PDE-remmers (bijv. dipyridamol, theofylline)
 - * NO-donors (bijv. nitraten, amylnitriet)
 - b. Prostacyclineanaloga (PCA) en prostacyclinereceptoragonisten (PRA) ongeacht de wijze van toediening binnen 30 dagen vóór en bij randomisatie (behalve voor vasoreactiviteitsonderzoek).

13. Exclusiecriteria gerelateerd aan longziekte:

- a. Alle types PH (inclusief PH-IIP) behalve subtypes van de Dana Point Group I die in de inclusiecriteria worden gespecificeerd.
- b. Aanwijzingen voor klinisch significante restrictieve of obstructieve parenchymale longziekten naar het oordeel van de onderzoeker (bijv. op basis van een *schone* CT-scan van de longen).
- c. Ernstige aangeboren afwijkingen van de longen, borstkas en het middenrif.
- d. Ernstige restrictieve longziekte (totale longcapaciteit [TLC] < 60%).
- e. Matig ernstige obstructieve longziekte (geforceerd expiratoir volume in 1 seconde/geforceerde vitale capaciteit [FEV1/FVC] < 50%).
- f. Bevestigde obstructieve slaapapneu
- g. Ernstige diffusiestoornis (diffusiecapaciteit van de long voor koolstofmonoxide < 30% voorspeld).
- h. Voorgeschiedenis van actieve toestand van ernstige hemoptoë/pulmonale bloedingen waaronder bloedingen die worden behandeld met embolisatie van de arteria bronchialis.

14. Exclusiecriteria in verband met hypoxie (pulsioximeter in rust):

- a. Perifere capillaire zuurstofverzadiging (SpO2) < 88% ondanks zuurstofsuppletie (* 4 l/min) in rust.

15. Cardiovasculaire exclusiecriteria:

- a. Niet onder controle gebrachte arteriële hypertensie (SBP > 180 mmHg en/of diastolische BP > 110 mmHg).
- b. SBP < 95 mmHg vóór en bij randomisatie.
- c. Hartslag in rust bij wakkere patiënt < 50 bpm of > 105 bpm.
- d. Permanente atriumfibrillatie en nieuw begin van atriumfibrillatie binnen de afgelopen 3 maanden vóór screening.
- e. Linker ventriculaire systolische disfunctie zoals bepaald aan de hand van echocardiografie (linkerventriek-ejectiefraction [LVEF] < 40%, methode van Simpson).
- f. Hypertrofische obstructieve cardiomyopathie.
- g. Ernstige bewezen of vermoede coronaire hartziekte (patiënten met Canadian Cardiovascular Society Angina Classification klasse 2 tot 4, en/of patiënten die nitraten nodig hebben, en/of acuut coronair syndroom, of coronaire interventies (PCI, CABG) binnen de laatste 3 maanden vóór en bij randomisatie).
- h. Klinische aanwijzingen voor symptomatische atherosclerotische aandoening (bijv. perifere vaatziekte met verminderde wandelafstand, voorgeschiedenis van CVA met blijvende neurologische stoornis, enz.).
- i. Voorgeschiedenis van CVA binnen 3 maanden vóór en bij randomisatie.
- j. Aangeboren of verworven hartklepziekte of cardiomyopathie indien klinisch significant met uitzondering van tricuspidalisinsufficiëntie als gevolg van PAH.
- k. Drie of meer van de volgende risicofactoren voor aandoening/disfunctie van het linkerventrikel:

- * body-mass index (BMI) * 30
- * voorgeschiedenis van essentiële hypertensie
- * diabetes mellitus, alle types
- * voorgeschiedenis van significante hart- en vaatziekten

16. Exclusiecriteria gerelateerd aan orgaanfunctiestoornissen:

- a. Klinisch relevante leverfunctiestoornis zoals blijkt uit:
 - * Bilirubine > 2 keer de bovengrens van normaal (ULN) en/of

- * Alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) > 3 keer ULN
 - b. Teken van ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh C), en/of
 - c. Nierinsufficiëntie (glomerulusfiltratiesnelheid < 30 ml/min (berekend op basis van de formule van Cockcroft of de formule voor aanpassing van de voeding bij nieraandoeningen).
17. Overige exclusiecriteria:
- a. Andere comorbiditeiten die leiden tot verminderde inspanningscapaciteit.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	25-10-2017
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ADCIRCA
Generieke naam:	Tadalafil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ADEMPAS
Generieke naam:	RIOCIGUAT
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	REVATIO
Generieke naam:	Sildenafil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2018
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	EUCTR2016-001067-36-NL
CCMO	NL58930.029.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 29-03-2019

Datum resultaten gemeld: 23-12-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

23-11-2020