

Een Gerandomiseerd, Dubbelblind, Gecontroleerd, Fase 3-onderzoek ter Beoordeling van de Werkzaamheid en Veiligheid van VX-445 Combinatie Behandeling bij Proefpersonen met Cystic Fibrose welke Homozygoot zijn voor de F508del-Mutatie (F/F)

Gepubliceerd: 16-08-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het doel van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van VX-445 in DC met TEZ/IVA bij proefpersonen met CF die homozygoot zijn voor de F508del (F) mutatie (F/F). Patiënten met dit genotype (F/F) hebben meestal een ernstige...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45850

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase3:VX-445 Combinatiebehandeling bij Homozygote Proefpersonen met CF(F/F)

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Taaislijmziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vertex Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Sponsor van dit onderzoek is Vertex Pharmaceuticals.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cystic Fibrose, Fase 3-Onderzoek, VX-445-Combinatie Behandeling, Werkzaamheid en Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Absolute verandering in percentage voorspeld geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (ppFEV1) in week 4 ten opzichte van de uitgangswaarde

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten:

* Absolute verandering in zweetchloride (SwCl) in week 4 ten opzichte van de uitgangswaarde

* Absolute verandering van de ademhalingsdomeinscore van de aangepaste vragenlijst voor CF (CFQ-R) in week 4 ten opzichte van de uitgangswaarde

Overige secundaire eindpunten:

* Beoordelingen van veiligheid en verdraagbaarheid op basis van bijwerkingen (adverse events, AE's), klinische laboratoriumwaarden, ECG's, vitale functies en puls oximetrie

* PK-parameters voor VX-445, TEZ, M1-TEZ en IVA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Achtergrond van het onderzoek:

Cystic fibrose (CF) is een autosomaal-recessieve chronische ziekte met ernstige morbiditeit en frequente vroegtijdige sterfte. Er is momenteel geen genezing. CF treft ongeveer 70.000 mensen wereldwijd (ongeveer 30.000 in de VS en 39.000 in de EU).

Op basis van de prevalentie kwalificeert CF als een weesziekte.

CF wordt veroorzaakt door een afgenomen hoeveelheid en/of functie van het cystische fibrose transmembraangeleidingsregulator (CFTR) eiwit als gevolg van mutaties in het CFTR-gen. Het CFTR-eiwit is een epitheliaal chloridekanaal dat helpt bij de regulatie van de zout- en waterabsorptie en secretie en de pH-balans in zweetklieren en meerdere organen, zoals de longen, alveesklier en andere gastro-intestinale organen. Ondanks de vooruitgang in de behandeling van CF met antibiotica en mucolytica, is de voorspelde mediane leeftijd van overleving voor een persoon met CF ongeveer 40 jaar. Progressief verlies van longfunctie is de belangrijkste doodsoorzaak. Meer effectieve behandelingen zijn nodig voor CF.

De meest voorkomende ziekte veroorzakende CFTR-mutatie, F508del, is goed voor 70% van de geïdentificeerde allelen bij mensen met CF, en ongeveer 40% van de mensen met CF zijn homozygoot voor F508del (F/F).

Op basis van het begrip van de moleculaire defecten veroorzaakt door CFTR-mutaties, zijn er 2 complementaire benaderingen ontwikkeld om de afgenomen hoeveelheid en/of functie van CFTR aan te pakken om het chloridetransport bij patiënten met CF te verbeteren. Correctoren vergemakkelijken de cellulaire verwerking en het transport om de hoeveelheid functionele CFTR op het celoppervlak te vergroten. Potentiators verhogen de kanaal-open-waarschijnlijkheid van het CFTR-eiwit dat aan het celoppervlak wordt afgeleverd om ionentransport te verbeteren. Afhankelijk van de hoeveelheid resterende CFTR-kanaalactiviteit in het membraan en de pathofysiologie van die activiteit (die het CFTR-genotype van de patiënt en mogelijk andere factoren weerspiegelt), kunnen beide benaderingen nodig zijn.

De therapeutische activiteit van CFTR-correctoren en -potentiators is vastgesteld met producten die zijn ontwikkeld door Vertex en goedgekeurd voor de behandeling van CF: ivacaftor (IVA) monotherapie (Kalydeco®), en lumacaftor (LUM) in combinatie met IVA (Orkambi®). Kalydeco® en Orkambi® zijn goedgekeurd voor de behandeling van CF bij patiënten met bepaalde CFTR-genotypes. Een tweede corrector/potentiator-combinatie, tezacaftor (TEZ)/IVA (Symdeko®) is nu goedgekeurd in de VS. Een MAA is ingediend en wordt momenteel beoordeeld. VX-445 is een volgende generatie CFTR-corrector die wordt ontwikkeld voor toediening in drievoudige combinatie (DC) met TEZ/IVA voor de behandeling van CF.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van VX-445 in DC met TEZ/IVA bij proefpersonen met CF die homozygoot zijn voor de F508del (F) mutatie (F/F). Patiënten met dit genotype (F/F) hebben meestal een ernstige ziekte en hiervoor bestaat nog geen goedgekeurde CFTR-modulator-therapie. Bij deze patiënten is er dus sprake van een grote on vervulde behoefte aan aanvullende behandelingsmogelijkheden. Vanwege deze behoefte wordt VX-445 ontwikkeld in DC met TEZ/IVA voor F/F-proefpersonen. Het potentieel voor voordeel bij deze patiënten wordt ondersteund door in-vitro-gegevens en klinische gegevens bij F/F-proefpersonen; daarnaast is de DC van VX 445/TEZ/IVA over het algemeen veilig en wordt goed verdragen. (raadpleeg de VX-445-investigator's brochure, v3.0 van 20 april 2018).

Primaire doelstelling:

Het beoordelen van de werkzaamheid van VX-445 in drievoudige combinatie (DC) met tezacaftor (TEZ) en ivacaftor (IVA) bij proefpersonen met taasl ijmziekte (cystic fibrosis, CF) die homozygoot zijn voor de F508del -mutatie (F/F)

Secundaire doelstellingen:

- * Het beoordelen van de veiligheid van VX-445 in DC met TEZ en IVA
- * Het beoordelen van de farmacodynamiek (PD) van VX-445 in DC met TEZ en IVA
- * Het beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van VX-445, TEZ en IVA wanneer het als DC wordt toegediend

Onderzoeksopzet

Opzet van het Onderzoek:

Dit is een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, actief gecontroleerd, parallel-groep multicenter onderzoek, in meerdere centra uitgevoerd.

Ongeveer 100 proefpersonen worden gerandomiseerd (1:1) naar de TC-VX-445/TEZ/IVA groep of naar de TEZ/IVA groep.

De totale duur van het onderzoek is ongeveer 16 weken: 4 weken screening, 4 weken run-in periode, 4 weken behandel-periode en 4 weken veiligheid opvolging periode. De veiligheid opvolging periode vervalt voor proefpersonen welke worden ingesloten in het open label onderzoek. (VX17-445-105 open Label Onderzoek)

Randomizatie naar de DC groep zal worden gestratificeerd aan de hand van ppFEV1, (<70 versus *70)

De ppFEV1 wordt bepaald tijdens de run- in periode: Dag -14 onderzoek.

Indien dag-14 ppFEV1 waarde niet valide, of niet beschikbaar is, zal de meest recent beschikbare ppFEV1 waarde worden gebruikt voor stratificatie.

Tevens wordt gestratificeerd naar leeftijd ten tijde van het screeningbezoek (<18 versus *18 jaar).

De screenings periode loopt van dag-56 tot dag-2, waarna aansluitend de 4 weken Run-In periode volgt.

Screeningsbeoordelingen kunnen één keer worden herhaald om geschiktheid voor het onderzoek vast te stellen.

De open label Run-in periode, waarin proefpersonen open label TEZ 100 mg een maal daags (qd) en IVA 150 mg elke 12 uur (q12h) ontvangen is bedoeld als een betrouwbaar uitgangspunt voor randomisatie naar de behandelperiode.

De eerste dosis open- label TEZ/IVA zal worden gegeven op dag -28 bezoek.

De laatste dosis open- label TEZ/IVA zal worden gegeven op de avond voor dag -1 (1 dag voor de dag 1 bezoek)

Op dag -14 van de run-in periode zal een spirometrie onderzoek en zweetest gedaan worden.

Proefpersonen die de behandeling vroegtijdig stopzetten gedurende de Run-in periode, worden niet gerandomiseerd en kunnen niet deelnemen aan de behandelperiode.

Zij zullen zo spoedig mogelijk na de beslissing tot stoppen van de behandeling, worden gezien voor een vroegtijdige beëindiging van behandeling (early termination of treatment ETT). Het opvolgingsbezoek voor veiligheid vindt ongeveer 28 dagen na de laatste dosis onderzoek- geneesmiddel plaats, en is het laatste bezoek in het kader van dit onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

During the TEZ/IVA Run-in Period, study drug refers to TEZ/IVA and IVA. During the Treatment Period, study drug refers to VX-445/TEZ/IVA and matching placebo, TEZ/IVA and matching placebo, and IVA. Active study drugs will be orally administered as fixed-dose combination (FDC) film-coated tablets (2 VX-445/TEZ/IVA tablets or 1 TEZ/IVA tablet) in the morning and as 1 film-coated IVA tablet in the evening. Active substance: VX-445, TEZ (tezacaftor; VX-661), and IVA (ivacaftor, VX-770) Activity: CFTR corrector, CFTR corrector, and CFTR potentiator (increased Cl⁻ secretion) Strength: 100-mg VX-445/50-mg TEZ/75-mg IVA FDC tablet Active substance: TEZ (tezacaftor; VX-661) and IVA (ivacaftor; VX-770) Activity: CFTR corrector and CFTR potentiator (increased Cl⁻ secretion) Strength: 100-mg TEZ/150-mg IVA FDC tablet Active substance: IVA (ivacaftor; VX-770) Activity: CFTR potentiator (increased Cl⁻ secretion) Strength: 150-mg tablet

Inschatting van belasting en risico

Risico's in verband met VX-445:

Alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken; de mate waarin dit gebeurt varieert. De drievoudige VX-445/TEZ/IVA-combinatie is eerder toegediend aan proefpersonen met taaislijmziekte. De meest voorkomende klachten waren hoest en een toename in sputum; sommige proefpersonen hadden uitslag. In een onderzoek bij gezonde vrouwen trad huiduitslag op bij ongeveer 4 van de 15 proefpersonen

die anticonceptiepillen en VX-445/TEZ/IVA samen namen. De huiduitslag was niet ernstig en verdween nadat de behandeling was afgerond of stopgezet. VX-445 is onderzocht bij dieren. VX-445 werd over het algemeen goed verdragen bij toediening aan honden en ratten gedurende 28 dagen. Bijwerkingen in sommige dieren waren onder andere: afname van lichaamsgewicht, afname van bloeddruk, schade aan het maagslijmvlies, afname van het aantal jonge rode bloedcellen wat bloedarmoede kan veroorzaken, schade aan de testikels en het sperma, schade aan de eierstokken en ovariële follikels. Al deze bijwerkingen werden alleen geobserveerd bij geneesmiddelniveaus die veel hoger (2 keer of hoger) waren dan verwacht in het huidige onderzoek.

Mogelijke risico's van alleen ivacaftor en een combinatie van tezacaftor/ivacaftor:

Tot op heden hebben meer dan 2000 deelnemers ten minste 1 dosis van alleen IVA of een combinatie van TEZ/IVA gekregen.

De bijwerkingen in verband met alleen IVA of de combinatie van TEZ/IVA staan hieronder vermeld:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen die zich bij * 10% voordeden waren onder meer:

- * hoofdpijn
- * keelpijn
- * infectie van de bovenste luchtwegen
- * neusverstopping
- * buikpijn
- * verkoudheid
- * diarree
- * uitslag

Vaak voorkomende bijwerkingen die zich bij *1 tot <10% voordeden waren onder meer:

- * duizeligheid
- * misselijkheid
- * bacteriën in sputum
- * sinuscongestie
- * loopneus
- * rode keel

Hoge leverenzymen (aangeduid als ALT of AST) in het bloed zijn waargenomen bij sommige deelnemers die werden behandeld met IVA of met de TEZ/IVA-combinatie.

De zeer hoge niveaus in deze testen kunnen leiden tot het stoppen van het onderzoeksgeneesmiddel, en deze abnormale bloedtesten kunnen beter worden nadat met het onderzoeksgeneesmiddel is gestopt. In een aantal ernstige gevallen kunnen sterk verhoogde leverenzymen voorkomen als een teken van leverbeschadiging en deze kan permanent worden en zelfs levensbedreigend zijn. Behalve veranderingen in laboratoriumtesten zijn de symptomen van leverbeschadiging niet specifiek en kunnen verminderde eetlust, maagklachten, vermoeidheid, pijn in de rechterbovenbuik, braken, donkere urine en/of geel worden van de ogen of huid omvatten.

Abnormaliteit van de oog lens (cataract) is waargenomen bij sommige kinderen en adolescenten die werden behandeld met IVA of de TEZ/IVA-combinatie. Een verband tussen IVA of de TEZ/IVA-combinatie en cataracten is onzeker, maar kan niet worden uitgesloten.

Het onderzoeksgeneesmiddel kan een zeer kleine hoeveelheid lactose bevatten, een suiker dat in zuivelproducten wordt aangetroffen. De hoeveelheid lactose in een enkele pil is ongeveer hetzelfde als de hoeveelheid in één theelepel melk. Het is onwaarschijnlijk dat deze hoeveelheid lactose symptomen veroorzaakt bij mensen die lactose-intolerantie hebben.

Risico's van geneesmiddelinteractie (geneesmiddelen die met of tegen elkaar werken):

Vrijwel alle geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken. Velen daarvan zijn mild, maar sommige kunnen levensbedreigend worden als deze niet worden behandeld. De combinatie van het onderzoeksgeneesmiddel en andere medicijnen, voedingssupplementen, natuurlijke remedies en vitamines kan schadelijk voor u zijn.

Onbekende risico's:

Er kunnen bijwerkingen voorkomen die nog niet bekend zijn.

Risico's van de onderzoeksprocedures:

Afnemen van bloedmonster: risico op een blauwe plek of pijn bij het afnemen van de bloedmonsters. Sommige mensen worden duizelig of vallen flauw van een bloedafname. Risico op een infectie oplopen (zelden), of een bloeding, roodheid of een blauwe plek op de prikplaats van de naald.

Ecg: De plakstrips die voor deze test worden gebruikt, kunnen huidirritatie veroorzaken. Het verwijderen van de plakkers veroorzaakt hetzelfde ongemak als het verwijderen van een pleister.

Spirometrie: Risico om tijdens of na de test de behoefte te voelen om te hoesten of risico op kortademigheid.

Zweetchloridetest: De zweettest kan tintelingen veroorzaken op de huid waar de plakstrips worden geplaatst. In sommige gevallen kunnen blaasachtige bultjes ontstaan die binnen 2-3 uur verdwijnen. Er is een kleine kans op lichte verbranding van de huid. Dit gebeurt bij minder dan 1 op 50.000 mensen. Wanneer dit gebeurt, is het gewoonlijk licht en wordt het binnen een tot twee weken beter met weinig of geen littekens.

Contactpersonen

Publiek

Vertex Pharmaceuticals

Van Swietenlaan 6
Utrecht 9728NZ
NL

Wetenschappelijk

Vertex Pharmaceuticals

Van Swietenlaan 6
Utrecht 9728NZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Proefpersoon (of zijn of haar wettelijk benoemde en bevoegde vertegenwoordiger) zal een informatie- en toestemmingsformulier (ICF) ondertekenen en dateren en, waar van toepassing, een instemmingsformulier.
2. Bereid en in staat zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelingsplan, beperkingen van het onderzoek, richtlijnen voor anticonceptie en andere onderzoeksprocedures.
3. Leeftijd 12 jaar of ouder op de datum van de geïnformeerde toestemming.
4. Bevestigde diagnose van CF zoals vastgesteld door de onderzoeksarts.
5. Proefpersoon heeft het F/F-genotype. NB: Als de screeningsresultaten voor het CFTR-genotype niet zijn ontvangen vóór dag -28, kan een eerder laboratoriumverslag van het CFTR-genotype worden gebruikt om geschiktheid vast te stellen. Proefpersonen bij wie het genotype bij de screening niet is bevestigd als F/F moeten stoppen met het onderzoek.(rubriek 9.9).

6. Geforceerd ademhalingsvolume in 1 seconde (forced expiratory volume in 1 second, FEV1) *40% en *90% van het voorspelde gemiddelde voor leeftijd, geslacht en lengte (vergelijkingen van het Global Lung Function Initiative [GLI])⁹ bij het screeningsbezoek. Spirometrie metingen moeten voldoen aan de criteria 10 van de American Thoracic Society/European Respiratory Society voor aanvaardbaarheid en herhaalbaarheid.
7. Stabiele CF-ziekte zoals beoordeeld door de onderzoeksarts.
8. Bereid om op een stabiel CF-behandelingsregime te blijven (zoals gedefinieerd in rubriek 9.5) tot en met het einde van de deelname aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van een ziekte of een klinische aandoening die, naar de mening van de onderzoeksarts, de resultaten van het onderzoek kunnen beïnvloeden, of een extra risico kunnen vormen bij het toedienen van onderzoeksgeneesmiddel(en) aan de proefpersoon. Dit omvat, maar is niet beperkt tot, het volgende:
 - * Klinisch significante cirrose met of zonder portale hypertensie.
 - * Orgaan transplantatie of hematologische transplantatie.
 - * Alcohol- of drugsmisbruik in het voorgaande jaar, waaronder, maar niet beperkt tot, cannabis, cocaïne en opiaten, naar het oordeel van de onderzoeksarts.
 - * Kanker, behalve plaveiselcelcarcinoom huidkanker, basaalcelcarcinoom huidkanker en stadium 0 cervixcarcinoom in situ (alle 3 zonder recidief in de voorgaande 5 jaar).
2. Elk van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden bij de screening:
 - * Hemoglobine <10 g/dl
 - * Totaal bilirubine *2 × ULN
 - * Aspartaattransaminase (AST), alaninetransaminase (ALT), gammaglutamyltransferase (GGT), of alkalinefosfatase (ALP) *3 × ULN
 - * Afwijkende nierfunctie, gedefinieerd als glomerulaire filtratiesnelheid *50 ml/min/1,73 m² (berekend met behulp van de formule van de Modification of Diet in Renal Disease Studie (11 en 12) bij proefpersonen *18 jaar en *45 ml/min/1,73 m² berekend met behulp van de formule van Counahan - Barratt (13) bij proefpersonen van 12 tot en met 17 jaar..
3. Een acute infectie van de bovenste of onderste luchtwegen, pulmonale exacerbatie(s) (PEx), of veranderingen in de behandeling (waaronder antibiotica) voor sinopulmonale ziekte binnen 28 dagen vóór de eerste dosis TEZ/IVA in de inlooperperiode (dag -28).
4. Longinfectie met organismen geassocieerd met een snellere afname van de longstatus (waaronder, maar niet beperkt tot, Burkholderia cenocepacia, Burkholderia dolosa en Mycobacterium abscessus). Bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van een positieve kweek zal de onderzoeksarts de volgende criteria toepassen om vast te stellen of de proefpersoon vrij is van infectie met dergelijke organismen:
 - * De proefpersoon heeft geen kweek van de ademhalingswegen gehad die positief was voor deze organismen in de 12 maanden voorafgaand aan de datum van geïnformeerde toestemming.
 - * De proefpersoon heeft binnen de 12 maanden voorafgaand aan de datum van geïnformeerde toestemming ten minste 2 kweken van de ademhalingswegen gehad die

negatief waren voor dergelijke organismen, waarbij de eerste en de laatste van deze organismen ten minste 3 maanden uit elkaar liggen, en de meest recente binnen 6 maanden vóór de datum van geïnformeerde toestemming.

5. Een acute ziekte die geen verband houdt met CF (bijv. gastro-enteritis) binnen 14 dagen vóór de eerste dosis TEZ/IVA in de inlooperperiode (dag -28).

6. Lopende of voorafgaande deelname aan een onderzoek naar een experimentele behandeling anders dan een Vertex-CFTR-modulator binnen 28 dagen of 5 halfwaardetijden (de langste periode geldt hier) vóór de screening. De duur van de verstreken tijd kan langer zijn indien vereist door lokale voorschriften.

7. Gebruik van verboden medicatie zoals gedefinieerd in tabel 9-2, binnen de gespecificeerde periode vóór de eerste dosis TEZ/IVA in de inlooperperiode (dag -28).

8. Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen. Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij de screening/dag -56 (serumtest) en de TEZ/IVA-inlooperperiode/dag -28 (urinetest).

9. De proefpersoon of een naast familielid van de proefpersoon is de onderzoeksarts of een subonderzoeker, onderzoeksassistent, apotheker, onderzoekscoördinator of ander personeelslid dat direct betrokken is bij het uitvoeren van het onderzoek in dat centrum. Een volwassene (van 18 jaar of ouder) die een familielid is van een onderzoeksmedewerker kan deelnemen op voorwaarde dat:

* de volwassene zelfstandig woont en niet verblijft bij de onderzoeksmedewerker, en

* de volwassene aan het onderzoek deelneemt in een ander centrum dan waar het familielid werkt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-10-2018

Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Kalydeco
Generieke naam: Ivacaftor
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: not applicable
Generieke naam: placebo voor ivacaftor

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: not applicable
Generieke naam: placebo voor VX-445/tezacaftor/ivacaftor

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: not applicable
Generieke naam: VX-445/tezacaftor/ivacaftor

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-08-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-09-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-12-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2019
Soort: Amendement

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	EUCTR2018-000184-89-NL
CCMO	NL66316.041.18