

Een fase 2a-, tweedelig, gerandomiseerd, dubbel-blind, placebogecontroleerd, cross-overonderzoek met onvolledig blok ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van VX-371-inhalatieoplossing met en zonder orale ivacaftor bij patiënten met primaire ciliaire dyskinesie

Gepubliceerd: 28-07-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire doelstelling Deel A: Evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van de behandeling met VX-371 toegediend met en zonder 4,2% hypertone zoutoplossing (HS) bij patiënten vanaf 12 jaar met primaire ciliaire dyskinesie (PCD). Deel B: Evaluatie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46905

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PS-G202

Aandoening

- Respiratoire aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

erfelijke aandoening van de trilharen, Primaire ciliaire dyskinesie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Parion Sciences, Incorporated

Overige ondersteuning: Sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ivacaftor, primaire ciliaire dyskinesie, VX-371

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A

* Resultaten van veiligheids- en verdraagbaarheidsevaluaties van ongewenste voorvallen (AE*s), klinische laboratoriumwaarden (urine-, serum- en plasmachemie, en hematologie), elektrocardiogrammen met 12-afleidingen (ecg*s), spirometrie, vitale functies en pulsoximetrie

* Absolute verandering in het percentage voorspeld Forced Expiratory volume in 1 seconde (ppFEV1) ten opzichte van de onderzoeksaanvangswaarden na 28 dagen behandeling in Deel A

Deel B

Resultaten van veiligheids- en verdraagbaarheidsevaluaties van ongewenste voorvallen (AE*s), klinische laboratoriumwaarden (urine-, serum- en plasmachemie, en hematologie), elektrocardiogrammen met 12-afleidingen (ecg*s), spirometrie, vitale functies en pulsoximetrie

* Absolute verandering in het (ppFEV1) ten opzichte van de

onderzoeksaanvangswaarden en Deel B aanvangswaarden, na 28 dagen behandeling in

Deel B

Secundaire uitkomstmaten

Deel A

Secundair eindpunt

* Verandering in QOL-score zoals gemeten door de kwaliteit van leven-PCD vragenlijst (QOL-PCD) en de St. George-vragenlijst over ademhaling (SGRQ) van onderzoeksaanvangswaarden, na 28 dagen behandeling in deel A.

Andere eindpunten

* Verandering in FEV1, forced vital capacity (FVC) forced expiratory flow, midexpiratory phase (FEF 25%-75%), FEV1/FVC, ppFVC, percentage voorspeld FEV1/FVC en ppFEF25%-75% van studie baseline, na 28 dagen behandeling in Deel A.

* Plasma- en urineconcentraties VX-371.

Exploratief eindpunt

* Veranderde sputumkenmerken, die onder andere kunnen bestaan uit het percentage vaste stoffen, inflammatoire biomarkers, elektrolyten, microbiologie en de concentratie van het geneesmiddel van onderzoeksaanvangswaarden, na 28 dagen behandeling in Deel A.

Part B:

Secundair eindpunt

* Verandering in QOL-score zoals gemeten door de QOL-PCD en de SGRQ van

onderzoeksaanvangswaarden en deel B aanvangswaarden, na 28 dagen behandeling in deel B

Andere eindpunten

* Verandering in FEV1, FVC, FEF25%-75%, FEV1/FVC, ppFVC, percentage voorspeld FEV1/FVC, and ppFEF25%-75%, van onderzoeksaanvangswaarden en deel B aanvangswaarden, na 28 dagen behandeling in deel B.

* Plasma en urine concentraties van VX-371

Exploratief eindpunt

* Veranderde sputumkenmerken, die onder andere kunnen bestaan uit het percentage vaste stoffen, inflammatoire biomarkers, elektrolyten, microbiologie en de concentratie van het geneesmiddel van onderzoeksaanvraagwaarden en deel B aanvangswaarden, na 28 dagen behandeling in Deel B.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire ciliaire dyskinesie (PCD) is een autosomale recessieve stoornis die wordt gekenmerkt door verschillende ciliaire defecten die tot verlies van synchroniciteit en propulsie van de cilia leidt. In de gecilieerde longluchtwegen manifesteert PCD zich door inefficiënte verwijdering van slijm en geïnhalede deeltjes, waaronder bacteriën.

Er zijn momenteel geen goedgekeurde behandelingen voor PCD en geen afgeronde, door de industrie gesponsorde, gecontroleerde klinische onderzoeken waarin behandelingen voor PCD worden geëvalueerd. Gezien het gebrek aan aangetoonde waarde van de behandelingen, is de behandeling van PCD-patiënten meestal gericht op het reinigen van de luchtwegen in combinatie met preventie en

behandeling van luchtweginfecties. Deze therapieën kunnen borstpercussie, posturale drainage, geneesmiddelen voor de behandeling van pulmonale symptomen en antibiotica (vaak oraal) omvatten. Gezien het belang van ophoesten bij patiënten met PCD, wordt het gebruik van hoestonderdrukkende middelen vermeden. Het lijkt waarschijnlijk dat het niet kunnen kwijtraken van slijm bij patiënten met PCD zowel een afspiegeling is van de afwezigheid van ciliaire slagen/kracht als de afwezigheid van een normale regulering van de slijmconcentratie. Hyperconcentratie van slijm zal naar verwachting de effectiviteit van de 2 reservemechanismen voor slijmverwijdering bij PCD-patiënten beperken (hoesten en de gas-vloeistofpomp). VX-371 (Parion Sciences P-1037) is een nieuwe chemische stof die tot de familie van amiloridederivaten behoort die pyrazinoylguanidinen wordt genoemd. VX-371 is een nieuwe ENaC-remmer die het transport van natrium remt door ENaC direct exofaciaal te blokkeren. Het wordt verondersteld dat de remming van ENaC-activiteit met VX-371 tot een toename in de bevochtiging van luchtwegsecreties zal leiden, waardoor deze door patiënten met PCD gemakkelijk kunnen worden opgehoest en door de gas-vloeistofpomp kunnen worden verwijderd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Deel A: Evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van de behandeling met VX-371 toegediend met en zonder 4,2% hypertone zoutoplossing (HS) bij patiënten vanaf 12 jaar met primaire ciliaire dyskinesie (PCD).

Deel B: Evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van de behandeling met ivacaftor en VX-371, toegediend met en zonder 4,2% hypertone zoutoplossing (HS) bij patiënten vanaf 12 jaar met primaire ciliaire dyskinesie (PCD).

Secundaire doelstelling:

Deel A: Evaluatie van het effect van VX-371 toegediend met en zonder 4,2% hypertone zoutoplossing (HS) op de kwaliteit van leven (QOL) bij patiënten vanaf 12 jaar met PCD.

Deel B: Evaluatie van het effect van VX-371 op de kwaliteit van leven (QOL) bij patiënten met PCD.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2a-, tweedelig, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, onderzoek met onvolledige blokcross-over bij patiënten vanaf 12 jaar met PCD.

Deel A bestaat uit:

Behandelperiode 1 * Washout * Behandelperiode 2

Deel B bestaat uit:
Behandel periode 3

Dit onderzoek bestaat uit het volgende:

- * Screeningsperiode: Dag van screeningsbezoek tot dag 1 (eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel). Het screeningsbezoek kan plaatsvinden op dag -38 tot dag -5 ten opzichte van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel
- * Behandelperiode 1 tot en met behandelperiode 2:
 - o Behandelperiode 1: Dag 1 (eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel) tot en met dag 29 (28 dagen behandeling)
 - o Uitspoelingsperiode Dag 29 tot en met dag 56
 - o Behandelperiode 2: Dag 57 tot en met dag 85 (28 dagen behandeling)
 - o Optionele behandelperiode 3 (Deel B): Dag 85 tot en met dag 113 (28 dagen behandeling)
- * Telefonische follow-up voor de veiligheid: 28 dagen (+ 7 dagen) na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel

Als de patiënt de onderzoeksbehandeling voortijdig beëindigt, moet zo snel mogelijk na dit besluit een bezoek bij voortijdige beëindiging van behandeling (BVB) worden gepland. Aan patiënten die de behandeling voortijdig beëindigen, zal ook worden gevraagd ongeveer 28 dagen (+ 7 dagen) na hun laatste onderzoeksgeneesmiddel, het nacontroletelefoongesprek voor de veiligheid te voeren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelvolgorden: Behandelvolgorde 1 Periode 1: VX-371 in 4,2% HS Periode 2: 4,2% HS Optionele periode 3: 4,2% HS + ivacaftor Behandelvolgorde 2 Periode 1: 2 4,2% HS Periode 2: VX-371 in 4,2% HS Optionele periode 3: VX-371 in 4,2% HS + ivacaftor Behandelvolgorde 3 Periode 1: VX-371 in 0,17% fysiologische zoutoplossing (placebo) Periode 2: Placebo (0,17% fysiologische zoutoplossing) Optionele periode 3: Placebo (0,17% fysiologische zoutoplossing) + ivacaftor Behandelvolgorde 4 Periode 1: Placebo (0,17% fysiologische zoutoplossing) Periode 2: VX-371 in 0,17% fysiologische zoutoplossing (placebo) Optionele periode 3: VX-371 in 0,17% fysiologische zoutoplossing (placebo) + ivacaftor

Inschatting van belasting en risico

Bij PCD blijft ENaC ongeremd door het gebrek aan ATP in het lumen van de luchtwegen vanwege disfunctionele cilien. Hierdoor ontstaat een hyperconcentratie aan slijm. Remming van ENaC door VX-371 zal de bevochtiging van het slijm bij PCD-patiënten naar verwachting herstellen, waardoor het slijm gemakkelijker door hoesten en de gas-vloeistofpomp kan worden verwijderd. In-vitromodellen hebben ook aangetoond dat de combinatie van hypertone zoutoplossing (HS) met VX-371 de bevochtiging van bronchiale epitheelcellen verder verbetert, waardoor de effectiviteit van het ophoesten en de gas-vloeistofpomp mogelijk verder wordt verbeterd dan met alleen VX-371 zou

kunnen worden bereikt.

Het huidige onderzoek is bedoeld ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van VX-371, toegediend met en zonder 4,2% HS gedurende 28 dagen aan patiënten met PCD van 12 jaar en ouder.

Contactpersonen

Publiek

Parion Sciences, Incorporated

Meridian Parkway, Suite 195 2800
Durham, NC 27713
US

Wetenschappelijk

Parion Sciences, Incorporated

Meridian Parkway, Suite 195 2800
Durham, NC 27713
US

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. De patiënt (of diens wettelijk aangewezen en gemachtigde vertegenwoordiger) ondertekent en dateert een formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en, indien nodig, een instemmingsformulier.
2. Bereid en in staat zijn te voldoen aan de geplande bezoeken, het behandelplan, beperkingen voor het onderzoek, laboratoriumtests, anticonceptie-richtlijnen en andere onderzoeksprocedures.
3. Bereid en in staat zijn het vernevelingsapparaat te gebruiken zoals voorgeschreven in de gebruiksaanwijzing.
4. De patiënt moet bewijs hebben die een diagnose van PCD steunt op basis van het volgende:
 - A. Patiënten van * 12 tot < 18 jaar moeten voldoen aan 2 of meer van de volgende klinische criteria voor PCD:
 - * Onverklaarde neonatale ademhalingsproblemen (à terme geboren) waarbij ademhaling gedurende meer dan 24 uur met CPAP en/of zuurstof moest worden ondersteund
 - * Enig orgaan in situs inversus bevestigd door historische beeldvorming van de borstkas * situs inversus totalis, situs ambiguus of heterotaxie
 - * Dagelijks, het hele jaar, natte of productieve hoest vanaf het eerste levensjaar of bronchiëctasieën op historische beeldvorming van de borstkas
 - * Dagelijks, het hele jaar, verstopte neus vanaf het eerste levensjaar of pansinusitis op historische beeldvorming sinus
 - B. Bij patiënten van * 18 jaar moeten bronchiëctasieën te zien zijn op de historische beeldvorming van de borstkas
 - C. Bij alle patiënten moet TEVENS ten minste één van de volgende historische tests gedocumenteerd zijn:
 - * Voor patiënten zonder situs inversus, nNO-niveau, gemeten met een chemiluminescent NO analyzer, tijdens plateau < 77 nl/min op 2 tijdstippen, meer dan 2 maanden van elkaar, bij wie CF met behulp van een zweetproef of genetisch onderzoek is uitgesloten
 - * Voor patiënten met situs inversus, ten minste 1 maal nNO-niveau, gemeten met een chemiluminescent NO analyzer tijdens plateau < 77 nl/min
 - * Diagnose van ultrastructureel ciliair defect gesteld met transmissie-elektronenmicroscop (TEM)
 - * Tweemaal functieverlies en/of bekende mutaties in één met PCD geassocieerd gen. Voorafgaand aan randomisatie, moeten alle patiënten een bevestigde diagnose hebben van PCD (inclusief centrale review, zoals nodig) gebaseerd op een van het volgende:
 - * Tweemaal functieverlies en/of bekende mutaties in een enkel PCD-geassocieerd gen geïdentificeerd door het centrale genetisch testlaboratorium van het monster verkregen tijdens de screening visite; eerdere genotype resultaten kunnen niet worden gebruikt om de geschiktheid voor randomisatie te bepalen.
 - * Diagnose van ultrastructureel ciliair defect gesteld met transmissie-elektronenmicroscop. Een eerder voorbereid TEM monster zal centraal worden bekeken; een nieuw monster zal niet worden verkregen.
 - * Lateraal defect wat dextrocardia plus bronchiëctasieën in meer dan 1 lobe inhoudt op historische beeldvorming van de borstkas.
5. Patiënten met een voorspeld percentage FEV1 van * 40 tot < 90, gecorrigeerd voor

- leeftijd, geslacht en lengte volgens de voorspelde waarden van de Global Lung Function Initiative (GLI) tijdens het screeningsbezoek, gemeten 4 uur of meer na de laatste dosis kortwerkende luchtwegverwijders (*-agonisten en/of anticholinergica)
6. Niet-roker tijdens de 90 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek, minder dan 5 pakjaren hebben gerookt, en bereid om niet te roken tijdens deelname aan het onderzoek.
 7. Stabiel medicatiegebruik en fysiotherapie voor de borst gedurende de 28 dagen voorafgaand aan dag 1, en geen verwachte noodzaak tot veranderingen in de onderzoeksperiode (anders dan het stoppen met HS).
 8. Als momenteel dagelijks HS wordt geïnhaleerd, in staat zijn het gebruik ervan voor de duur van het onderzoek te staken.
 9. Als dagelijks of in chronische cycli antibiotica worden gebruikt, ten minste 4 maanden vóór het screeningsbezoek een constante behandeling hebben gehad. De cyclische behandeling met antibiotica kan zowel intermitterende monotherapie zijn (zoals 28 dagen wel/28 dagen niet) of continu afwisselende therapie (zoals 28-daagse cycli van twee afwisselende antibiotica).
 10. Klinisch stabiel (zoals beoordeeld door de onderzoeker) gedurende ten minste 14 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek en geen bewijs van significante nieuwe of acute verslechtering van de ademhaling, met uitzondering van symptomen van allergische (blijvende of seizoensgebonden) of niet-allergische rinitis.
 11. Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen, moeten bij het screeningsbezoek een negatieve serumzwangerschapstest hebben. Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen, moeten op bezoekdag 1 en 57 vóór ontvangst van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel in elke respectieve behandelingsperiode, een negatieve urinezwangerschapstest hebben. Seksueel actieve vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen, moeten voldoen aan de anticonceptiemaatregelen in paragraaf 11.6.5.1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van CF, met ten minste 1 van de volgende:
 - a. Gedocumenteerde zweetproef ≥ 60 mM bij kwantitatieve pilocarpine-iontoforese
 - b. Afwijkend resultaat op de nasaal potentiaalverschil- (NPD) test
 - c. 2 CF-veroorzakende mutaties in het CFTR-gen
2. Kandidaten met slechts 1 mutatie in het CFTR-gen en een zweetproef van ≥ 60 mm bij kwantitatieve pilocarpine-iontoforese.
3. Geschiedenis van orgaantransplantatie of longresectie of borstwandoperatie.
4. Naar het oordeel van de onderzoeker significante congenitale hartafwijkingen anders dan situs inversus.
5. Diagnose van cri-du-chat-syndroom (chromosoom 5p-deletiesyndroom).
6. Kan niet zonder kortwerkende luchtwegverwijder gedurende de 4 uur voorafgaand aan het ziekenhuisbezoek en gebruik langwerkende luchtwegverwijder de nacht voor het eerste en laatste bezoek van elke behandelingsperiode.
7. Een geschiedenis van een ziekte of een klinische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, de resultaten van het onderzoek kan beïnvloeden of een extra risico kan vormen bij de toediening van het (de) onderzoeksgeneesmiddel(en) aan de patiënt. Dit geldt

voor, maar is niet beperkt tot, een geschiedenis van klinisch significante en ongecontroleerde bijnier-, neurologische, maag-, nier-, lever-, cardiovasculaire (ook hyper-/hypotensie en tachy-/bradycardie), psychologische, pulmonale (behalve PCD), metabole, endocriene, of hematologische/coagulatie aandoeningen of ziekten, of dermate ernstige scoliose dat die de longfunctie beïnvloedt, of andere belangrijke aandoeningen of ziekten, naar het oordeel van de onderzoeker.

8. Gebruik van diuretica (zoals amiloride) of renine-angiotensine antihypertensiva (zoals spironolacton, angiotensine-converterend enzym [ACE] en/of neurale endopeptidase- (NEP) remmers of angiotensinereceptorblokkers [ARB*s]) of trimethoprim of drospirenon in de 28 dagen vóór dag 1 of verwacht deze tijdens het onderzoek nodig te hebben.

9. Had symptomen van acute bovenste of onderste luchtweginfectie of had een acute pulmonale exacerbatie die moest worden behandeld of minder dan 28 dagen vóór dag 1 behandeld met systemische antibiotica voor oor- of sinusaandoening (topische oorantibiotica toegestaan).

10. Geschiedenis van significante intolerantie voor geïnhaleerde HS, zoals bepaald door de onderzoeker.

11. Geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik, naar het oordeel van de onderzoeker.

12. Bekende overgevoeligheid voor een van de onderzoeksgeneesmiddelen of voor amiloride.

13. Heeft ivacaftor gebruikt binnen 28 dagen voorafgaand aan Dag 1 of heeft zeer waarschijnlijk ivacaftor nodig gedurende de studie

14. Vrouw die zwanger is of borstvoeding geeft.

15. Klinisch significante laboratoriumafwijkingen bij het screeningsbezoek naar het oordeel van de onderzoeker, of een van het volgende:

a. Plasma- of serumkalium > bovengrens normaal (ULN)

b. Abnormale nierfunctie, gedefinieerd als creatinineklaring < 50 ml/min met behulp van de Bedside Schwartz-vergelijking (voor patiënten van 12 tot 17 jaar) of < 50 ml/min met behulp van de cockcroft-gaultformule (voor patiënten vanaf 18 jaar).

c. Abnormale leverfunctie, gedefinieerd als * 3 x ULN voor alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT) of >2 x ULN voor totaal bilirubine, tenzij verklaard door het gilbertsyndroom (goedaardige indirecte hyperbilirubinemie)

d. Hemoglobineconcentratie < 10,0 g/dl

16. Niet bereid of niet in staat te voldoen aan de richtlijnen voor anticonceptie zoals beschreven in paragraaf 11.6.5.1.

17. Geschiedenis van ten minste 2 culturen van sputum of keeluitstrijkjes met aanwezigheid van B. cepacia complex of M. abscessus of M. avium in de afgelopen 2 jaar.

18. Is minder dan 3 maanden vóór dag 1 geopereerd met algemene verdoving en ziekenhuisopname.

19. Heeft minder dan 28 dagen vóór het screeningsbezoek deelgenomen aan een experimenteel onderzoek met toediening van een onderzoeksmiddel of het gebruik van een experimenteel apparaat (Let op: deelname aan een eerder of gelijktijdig observationeel onderzoek is aanvaardbaar).

20. Heeft een chirurgische of medische aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker de absorptie, distributie, stofwisseling en uitscheiding van het onderzoeksgeneesmiddel of de veiligheidsbeoordelingen zou kunnen beïnvloeden.

21. Heeft een andere aandoening of omstandigheden die deze patiënt, naar het oordeel van de onderzoeker, voor dit onderzoek uitsluiten.

22. Is een naast familielid of kent een naast familielid van de onderzoeker of een sub-

onderzoeker, wetenschappelijk medewerker, apotheker, onderzoekscoördinator, of ander personeel dat rechtstreeks betrokken is bij de uitvoering van het onderzoek.;Extra exclusiecriteria voor deel B:

In toevoeging op de bovenstaande exclusiecriteria, patiënten die deelnemen aan deel B en voldoen aan een van de volgende exclusie criteria, zullen niet geschikt zijn om door te gaan in deel B:

1. Geen tabletten kunnen doorslikken
2. Gelijktijdig gebruik van sterke of matige remmers of inductoren van cytochroom P450 (CYP) 3A, waaronder consumptie van bepaalde kruidengeneesmiddelen (bijvoorbeeld sint-janskruid) en grapefruit / grapefruitsap.
3. Bekende overgevoeligheid voor ivacaftor.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-04-2017
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kalydeco
Generieke naam:	ivacaftor
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: VX-371
Generieke naam: VX-371

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-07-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-01-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-01-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-04-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-07-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	13-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2015-004917-26-NL
CCMO	NL57586.078.16