

Een dubbelblind, gerandomiseerd fase 3b/4-onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra naar tofacitinib (CP-690,550) bij proefpersonen met colitis ulcerosa in stabiele remissie

Gepubliceerd: 19-12-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling* Het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van tofacitinib bij proefpersonen in stabiele remissie met tweemaal daags 10 mg die de dosis verlagen naar tweemaal daags 5 mg en dit aanhouden (*groep met dosis tweemaal daags 5...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50221

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pfizer A3921288 (9002/0512) Riveting

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis Ulcerosa, inflammatoire darmziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa in stabiele remissie, dubbelblind, fase 3b/4, Tofacitinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire analyse

Het primair eindpunt is remissie op basis van de gemodificeerde Mayo-score na maand 6. De primaire analyse zal worden uitgevoerd in maand 6, op basis van de FAS voor de schatting van behandelingsverschil tussen de volgende twee dosisgroepen:

* Tweemaal daags 10 mg tofacitinib dosisgroep: proefpersonen die oorspronkelijk werden toegewezen aan tweemaal daags 10 mg tofacitinib bij randomisatie.

* Tweemaal daags 5 mg tofacitinib dosisgroep: proefpersonen die oorspronkelijk werden toegewezen aan tweemaal daags 5 mg tofacitinib bij randomisatie, ongeacht dosisesescalatie terug naar tweemaal daags 10 mg tofacitinib.

De gestratificeerde schatting van het behandelingsverschil tussen tweemaal daags 10 mg en tweemaal daags 5 mg tofacitinib in verhouding tot proefpersonen met remissie in maand 6 zal worden gepresenteerd met de bijbehorende 95% betrouwbaarheidsinterval (CI). De wegingsmethode van Cochran-Mantel-Haenszel

(CMH) zal worden gebruikt voor de gestratificeerde schatting van het behandelingsverschil. De gestratificeerde CI zal worden gevormd aan de hand van de NewCombe-methode. Proefpersonen met dosisescalatie voorafgaand aan maand 6 of met ontbrekende waarden in maand 6 zullen worden behandeld als proefpersonen zonder respons in maand 6. Gevoeligheidsanalyses voor het afhandelen van ontbrekende gegevens zullen worden uitgevoerd en verdere details zullen worden verstrekt in het statistische analyseplan.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire analyse

Dosisvergelijking tussen tweemaal daags 5 mg en tweemaal daags 10 mg tofacitinib

Voor de primaire doelstelling zal het behandelingsverschil voor de binaire secundaire werkzaamheidseindpunten ook worden geschat op basis van de FAS, aan de hand van dezelfde methode als hierboven voor het primaire eindpunt werd beschreven. Voor doorlopende eindpunten zal de verandering ten opzichte van de uitgangswaarde worden geanalyseerd aan de hand van een lineair model met gemengde effecten, met de uitgangswaarde, doseringsgroep, endoscopische subscore aan de uitgangswaarde (0 versus 1), bezoek en doseringsgroep per bezoek elk als vast effect, en proefpersoon als een willekeurig effect.

De aangepaste schattingen en geassocieerde 95% betrouwbaarheidsinterval voor het algehele verschil tussen de twee doseringsgroepen zullen worden berekend.

Kaplan-Meier-schattingen tijdens de geplande bezoeken zullen worden berekend voor de tijd tot eindpuntvoorval. De logrank-test, gestratificeerd door endoscopische subscore aan de uitgangswaarde (0 versus 1), zal eveneens worden uitgevoerd voor de vergelijking tussen dosisgroepen.

Als een proefpersoon een dosisescalatie terug naar tweemaal daags 10 mg tofacitinib had, dan

- * zal de proefpersoon met betrekking tot binaire werkzaamheidseindpunten als een proefpersoon zonder respons worden beschouwd voor alle bezoeken na het bezoek met dosisescalatie,

- * zullen de verzamelde gegevens met betrekking tot doorlopende werkzaamheidseindpunten als ontbrekend worden beschouwd voor alle bezoeken na het bezoek met dosisescalatie,

- * zal voor de proefpersoon met betrekking tot de tijd tot verlies van remissie worden aangenomen dat deze een voorval had tijdens het bezoek met een dosisescalatie, mits aan de voorvalcriteria wordt voldaan; als niet aan de voorvalcriteria wordt voldaan, dan zal voor de proefpersoon worden aangenomen dat deze een censuurtijd had tijdens het bezoek met een dosisescalatie.

Voor doorlopende eindpunten die in de loop der tijd meermaals worden gemeten, zullen de ontbrekende waarden worden verwerkt in een lineair model met gemengde effecten, waarin het mechanisme van het ontbreken als willekeurig ontbrekend zal worden beschouwd.

Regimevergelijking tussen flexibele dosering en vaste dosering

Voor de eerste secundaire doelstelling zullen analyses worden uitgevoerd op basis van de FAS ter vergelijking van de volgende twee dosisregimes:

- * Tweemaal daags 10 mg tofacitinib vast dosisregime: proefpersonen die oorspronkelijk bij randomisatie werden toegewezen aan tweemaal daags 10 mg tofacitinib en 10 mg tofacitinib tweemaal daags aanhouden tot beëindiging of stopzetting.

- * Tweemaal daags 5 mg/10 mg tofacitinib flexibel dosisregime: proefpersonen die oorspronkelijk bij randomisatie werden toegewezen aan tweemaal daags 5 mg tofacitinib en tweemaal daags 5 mg tofacitinib aanhouden of dosisesescalatie van tweemaal daags 5 mg naar tweemaal daags 10 mg tofacitinib.

Analysemethoden komen overeen met de methoden die hierboven worden beschreven voor vergelijking tussen doseringsgroepen, met als uitzondering dat de gegevens van proefpersonen met dosisesescalatie terug naar tweemaal daags 10 mg tofacitinib zullen worden behandeld zoals ze zijn. Alleen de bezoeken met ontbrekende gegevens zullen als bezoek zonder respons worden beschouwd.

Voor de tweede secundaire doelstelling zullen samenvattende statistieken worden gerapporteerd voor de subgroep met proefpersonen die oorspronkelijk werden toegewezen aan tweemaal daags 5 mg tofacitinib en later werden herbehandeld met tweemaal daags 10 mg tofacitinib. Ontbrekende gegevens zullen niet worden toegerekend.

Veiligheidsanalyse

De veiligheidsgegevens zullen worden samengevat in overeenstemming met de Pfizer Data Standards, gebaseerd op de veiligheidsanalysegroep die gedefinieerd is als alle patiënten die ten minste 1 dosis onderzoeksproduct ontvingen.

Er worden samenvattingen gegeven per dosisgroep en per dosisregime, zoals gedefinieerd in de subrubriek over werkzaamheid.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het fase 3-programma voor tofacitinib bij colitis ulcerosa (UC) evalueerde de werkzaamheid en veiligheid van tofacitinib bij patiënten met matige tot ernstige actieve UC, bij wie eerdere behandeling met corticosteroïden, azathioprine/6 mercaptopurine (AZA/6 MP) en/of tumornecrosefactor-blokker (TNFi) faalde of onverdraagbaar was. Het programma bestaat uit 2 voltooide, identiek opgezette inductieonderzoeken van 8 weken (A3921094 en A3921095) met tweemaal daags 10 mg tofacitinib of placebo, 1 voltooid onderhoudsonderzoek van 52 weken (A3921096) met tweemaal daags 5 mg tofacitinib, tweemaal daags 10 mg tofacitinib of placebo en 1 lopend open-label langetermijn-uitbreidingsonderzoek (LTE) (A3921139) met tweemaal daags 5 mg tofacitinib en tweemaal daags 10 mg tofacitinib.

Het onderzoek is opgezet ter beoordeling van (1) de werkzaamheid en veiligheid van tofacitinib bij proefpersonen in stabiele remissie met tweemaal daags 10 mg die de dosis verlagen naar tweemaal daags 5 mg, vergeleken met proefpersonen die tweemaal daags 10 mg aanhouden; (2) de werkzaamheid en veiligheid van tofacitinib bij proefpersonen in stabiele remissie met tweemaal daags 10 mg die de dosis verlagen naar tweemaal daags 5 mg met een optie voor dosisescalatie bij opflakking (*flexibel dosisregime*), vergeleken met proefpersonen die tweemaal daags 10 mg aanhouden; en (3) de werkzaamheid en veiligheid in de subgroep met proefpersonen met opflakkingen bij onderhoudsdosis van tweemaal daags 5 mg tofacitinib en herbehandeling met tweemaal daags 10 mg.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

* Het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van tofacitinib bij proefpersonen in stabiele remissie met tweemaal daags 10 mg die de dosis verlagen naar tweemaal daags 5 mg en dit aanhouden (*groep met dosis tweemaal daags 5 mg*), vergeleken met proefpersonen die tweemaal daags 10 mg aanhouden.

Secundaire doelstellingen

* Het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van tofacitinib bij proefpersonen in stabiele remissie met tweemaal daags 10 mg die de dosis verlagen naar tweemaal daags 5 mg met een optie voor dosisescalatie bij opflakking (*flexibel dosisregime*), vergeleken met proefpersonen die tweemaal daags 10 mg aanhouden.

* Het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid in de subgroep met proefpersonen in stabiele remissie met tweemaal daags 10 mg met opflakkingen na dosisverlaging tot tweemaal daags 5 mg tofacitinib en herbehandeling met tweemaal daags 10 mg.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind fase 3b/4-onderzoek in meerdere centra. Aanwijzing van fase 3b is voor landen waar goedkeuring van tofacitinib voor UC nog niet is verleend; Fase 4-aanwijzing is voor landen waar goedkeuring van tofacitinib voor UC is verleend. Dit onderzoek zal proefpersonen inschrijven van de op dit moment in onderzoek A3921139 ingeschreven proefpersonen; dit zijn proefpersonen met stabiele remissie met tweemaal daags 10 mg tofacitinib gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan inschrijving. Om in aanmerking te komen voor dit onderzoek dienen proefpersonen ten minste 2 opeenvolgende jaren t 10 mg tofacitinib gekregen te hebben in onderzoek A3921139, en dienen zij gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de uitgangswaarde geen corticosteroïden te ontvangen voor de behandeling van hun UC. Proefpersonen die op grond van wijziging 2 worden ingeschreven moeten geen risicofactoren voor longembolie hebben zoals beschreven in rubriek 4.2, exclusie criterium nr. 12.

Hoewel geschat wordt dat ongeveer 130 proefpersonen worden ingesceven in deze studie (op basis van beschikbaarheid van in aanmerking komende proefpersonen uit onderzoek A3921139 en op basis van conservatieve aannames van het verloop van 50% -60% in onderzoek A3921139), kan de uiteindelijke steekproefomvang meer dan 130 proefpersonen worden. De sponsor blijft zich bezighouden met onderzoekscentra die deelnemen aan Studie A3921139 om de mogelijkheid te beoordelen om extra in aanmerking komende proefpersonen in te schrijven.

De behandelingsduur in dit onderzoek zal in totaal 42 maanden zijn. De primaire analyse zal worden uitgevoerd nadat de laatst ingeschreven proefpersoon het onderzoeksbezoek na maand 6 bereikt. Dit onderzoek blijft dubbelblind voor het centrum en de proefpersoon voor de oorspronkelijke behandelingstoewijzing aan de uitgangswaarde.

Onderzoeksbezoeken zullen plaatsvinden aan de uitgangswaarde (inschrijving) en

na maand 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39 en 42. Alle proefpersonen die zich voortijdig terugtrekken of dit onderzoek voltooien, zullen gedurende 4 weken na de laatste dosis met het onderzoeksproduct een opvolgingsevaluatie voor veiligheid ondergaan.

Als een proefpersoon tijdens het verloop van het onderzoek een toename van klinische symptomen ervaart, zoals toename van rectale bloedingen of toename van de stoelgangfrequentie, dan dient er een endoscopie te worden uitgevoerd om te beoordelen of de proefpersoon opflakking ervaart. Opflakking dient voorafgaand aan het uitvoeren van eventuele dosisaanpassingen te worden bevestigd.

Daarnaast dienen proefpersonen die atypische symptomen of kenmerken ervaren in het normale ziekteverloop van UC, aanzienlijk verergerde beoordelingen van de ziekteactiviteit hebben in het voorafgaande bezoek, of de aanwezigheid hebben van risicofactoren, zoals recent antibioticagebruik of een recente voorgeschiedenis van C. difficile-infectie, voorafgaand aan beoordeling van opflakking en uitvoering van dosisaanpassingen een Clostridium difficile (C. difficile)-toxinetest te ondergaan.

Zie Sectie 5.11 van het protocol voor richtlijnen voor dosisaanpassing van tofacitinib en definitie van opflakking.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen zullen aan de uitgangswaarde van onderzoek A3921288 naar één van twee dosisgroepen worden gerandomiseerd: > 5 mg tofacitinib > 10 mg tofacitinib

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met matig tot ernstig actieve UC worden uitgedaagd met weinig behandelingsopties voor een levenslange chronische aandoening met hoge ziektebelasting, verminderde kwaliteit van leven en bijbehorende comorbiditeiten.

In het programma UC Fase 3 werd tofacitinib 10 mg tweemaal daags geëvalueerd gedurende 8 weken inductietherapie, gevolgd door 5 mg of 10 mg tweemaal daags gedurende 52 weken voor onderhoudstherapie bij patiënten met matige tot ernstige UC. Deze studies toonden 10 mg tofacitinib als inductie therapie en beide tofacitinib 5 mg tweemaal daags en 10 mg tweemaal daags als onderhoudstherapie effectief waren, ten opzichte van placebo. Het middel had een aanvaardbaar veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel. Op basis van de blootstellingresponsen model van de onderhoudsdata was er een significante trend voor toename van het effectiviteitsrespons, evenals een trend voor toename van sommige bijwerkingen samenhangend met verhoging van tofacitinib

dosis en blootstelling Bij patiënten die meedoen aan de lopende open label studie A3921139 is nog steeds werkzaamheid, aanvaardbare veiligheid en verdraagbaarheid aangetoond bij zowel 5 mg tweemaal daags als 10 mg tweemaal daags doses.

Voor meer informatie raadpleeg ICF.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

235 East 42nd street
New York 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

235 East 42nd street
New York 10017
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. Proefpersonen die op dit moment ingeschreven zijn in onderzoek A3921139 die tweemaal daags 10 mg tofacitinib hebben ontvangen voor minimaal 2 opeenvolgende jaren in studie A3921139 voorafgaand aan en inclusief uitgangswaarde van studie A3921288.2. Proefpersonen die in stabiele remissie zijn met tweemaal daags 10 mg tofacitinib gedurende de periode van 6 maanden in onderzoek A3921139 tot en met de uitgangswaarde van onderzoek A3921288, bepaald door het voldoen aan elk van de volgende criteria:

a. Een partiële Mayo-score *2 zonder individuele subscore >1 en een subscore van 0 voor rectale bloeding bij elk onderzoeksbezoek waar gegevens beschikbaar zijn gedurende de periode van 6 maanden in onderzoek A3921139 tot en met de uitgangswaarde van onderzoek A3921288;

b. EN ten minste één beoordeling van remissie op basis van Mayo-score;

* Als er in de *6 maanden voorafgaand aan de uitgangswaarde van onderzoek A3921288 geen endoscopie werd uitgevoerd, dan is voorafgaand aan randomisatie in onderzoek A3921288 een endoscopie in onderzoek A3921139 vereist met een endoscopische deelscore van 0 of 1.

* Alle beschikbare beoordelingen op basis van Mayo-score in deze periode dienen remissie aan te tonen.

c. EN proefpersonen dienen gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de uitgangswaarde geen enkele corticosteroïdebehandeling voor hun colitis ulcerosa (UC) te ontvangen.3. Vrouwelijke proefpersonen die vruchtbaar zijn, dienen gedurende het gehele onderzoek en tot ten minste 28 dagen na de laatste dosis van de toegewezen behandeling akkoord te gaan met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode. Vrouwelijke proefpersonen in Canada die vruchtbaar en seksueel actief zijn, dienen tegelijkertijd twee anticonceptiemethoden te gebruiken: één zeer effectieve anticonceptiemethode en één aanvullende effectieve anticonceptiemethode (zie rubriek 4.4.4 van het protocol voor meer informatie). 4. Vrouwelijke patiënten die vruchtbaar zijn, dienen voorafgaand aan randomisatie een negatieve zwangerschapstest op urine te hebben.5. Proefpersonen die bereid en in staat zijn om de geplande bezoeken, het behandelingsschema, de laboratoriumonderzoeken, de telefoongesprekken m.b.t. het stoelgangdagboek en de andere onderzoeksprocedures na te leven.6. Aanwezigheid van een persoonlijk ondertekend en gedateerd informatie- en toestemmingsformulier waarin wordt aangegeven dat de proefpersoon geïnformeerd is over alle relevante aspecten van het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Proefpersonen die oorspronkelijk tweemaal daags 10 mg tofacitinib kregen toegewezen aan de uitgangswaarde van onderzoek A3921139 en bij wie de dosis tofacitinib werd verlaagd tot tweemaal daags 5 mg vanwege veiligheid of

werkzaamheid.2. Aanwezigheid van onbepaalde colitis, microscopische colitis, ischemische colitis, infectieuze colitis of klinische bevindingen die wijzen op de ziekte van Crohn.3. Proefpersonen bij wie naar het oordeel van de onderzoeker waarschijnlijk tijdens het onderzoek chirurgie vereist is voor UC.4. Proefpersonen die tijdens de in het protocol gespecificeerde onderzoeksperiode (zie bijlage 3) naar verwachting één of meer verboden geneesmiddelen zullen ontvangen, inclusief matige tot krachtige CYP3A-opwekkers of -remmers. 5. Proefpersonen die tijdens de onderzoeksperiode en tot 6 weken na de laatste dosis van het onderzoeksproduct naar verwachting vaccins met levend of verzwakt virus zullen ontvangen.6. Vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of een zwangerschap plannen tijdens de onderzoeksperiode.7. Proefpersonen met aangetoonde maligniteit van de dikke darm of enige dysplasie (bijv. *platte dysplasie*, poliep), aangetroffen in endoscopische test tijdens onderzoek A3921139. Proefpersonen met compleet geresecteerde adenomateuze poliep(en) buiten (of naast) de omvang van colitis kunnen in aanmerking komen na overleg met de sponsor. Houd er rekening mee dat het pathologierapport voorafgaand aan inschrijving van de proefpersoon dient te worden beoordeeld.8. Een andere acute of chronische medische of psychiatrische aandoening inclusief recent(e) (in het afgelopen jaar) actieve zelfmoordneiging of -gedrag of afwijkende laboratoriumwaarde die het risico van deelname aan het onderzoek of van toediening van het onderzoeksproduct kan verhogen, of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan beïnvloeden en naar het oordeel van de onderzoeker de proefpersoon ongeschikt zou maken voor deelname aan dit onderzoek.9. Personeelsleden van het onderzoekscentrum die rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek, en hun familieleden, personeelsleden van het centrum die anderszins onder toezicht staan van de onderzoeker, of proefpersonen die werknemers zijn van Pfizer en rechtstreeks betrokken zijn bij het uitvoeren van het onderzoek, en hun familieleden.10. Proefpersonen die naar het oordeel van de onderzoeker of Pfizer geen medewerking zullen verlenen aan het naleven van de onderzoeksprocedures of hiertoe niet in staat zullen zijn.11. Deelname aan andere onderzoeken, met uitzondering van studie A3921139, met onderzoeksmiddel(en) tijdens de onderzoeksdeelname.12. Onderwerpen met een van de volgende risicofactoren voor longembolie bij aanvang, zoals gedefinieerd door het PRAC van het EMA (alleen volgens Amendement 2):

- * heeft hartfalen
- * heeft stollingsstoornissen geërfd
- * heeft veneuze trombo-embolie gehad, ofwel diepe veneuze trombose of longembolie
- * neemt gecombineerde hormonale anticonceptiva of hormonale vervanging behandeling
- * heeft maligniteit (associatie is het sterkst met andere vormen van kanker dan nonmelanoom huidkanker)
- * ondergaat een grote operatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-12-2018
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tofacitinib 5 mg & 10 mg
Generieke naam:	-
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2018
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2021
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	EUCTR2017-002274-39-NL
CCMO	NL63307.018.17