

Een gerandomiseerd, multicenter, open-label farmacokinetisch fase 3-onderzoek, met parallelle groepen, naar non-inferioriteit van subcutaan versus intraveneus toegediende ravulizumab bij volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die momenteel met eculizumab worden behandeld

Gepubliceerd: 27-11-2018 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Primair:- Het beoordelen van PK-non-inferioriteit van ravulizumab s.c. versus ravulizumab i.v. bij volwassen patiënten met PNH Secundair: - Het karakteriseren van de PK van ravulizumab s.c.- Het karakteriseren van de PD van ravulizumab s.c.- Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Rode-bloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52568

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALXN1210-PNH-303

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen

Synoniemen aandoening

Paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie; rode bloedcelaandoening

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: Alexion Pharmaceuticals;Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: intraveneus, paroxysmale nachtelijke hemoglobininurie (PNH), Ravulizumab, subcutaan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair PK-eindpunt: C-dal van ravulizumab in serum op dag 71

Secundaire uitkomstmaten

PK eindpunt: C-dal in de tijd

PD-eindpunt: Vrije serumconcentratie van C5 in de tijd

Immunogeniciteitseindpunt: Incidentie van tijdens de behandeling ontstane ADA*s
in de tijd

Eindpunten voor HRQoL en behandelingstevredenheid:

- Verandering in de FACIT-Fatigue-schaal, versie 4, van baseline tot dag 183
- Verandering in EORTC QLQ-C30 versie 3.0, van baseline tot dag 183
- Gemelde behandelingstevredenheid en patiëntvoorkeur zoals gemeten met de
- TASQ-score bij baseline en op dag 183

Eindpunten voor veiligheid

- Verandering in lichamelijke onderzoeken, vitale functies,
elektrocardiogrammen en laboratoriumbepalingen in de tijd

- Incidentie van ongewenste voorvallen en ernstige ongewenste voorvallen
- Incidentie van ongewenste effecten en ernstige ongewenste effecten van het hulpmiddel

Eindpunten voor werkzaamheid

- Verandering in de tijd in LDH
- Incidentie van doorbraakhemolyse
- Het bereiken van transfusieonafhankelijkheid
- Het bereiken van gestabiliseerd hemoglobine

Prestatie-eindpunt

- Gemelde uitkomst van poging om volledige dosis toe te dienen (met inbegrip van falen/defect van het hulpmiddel)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een zeer zeldzame en levensbedreigende verworven hemolytische aandoening veroorzaakt door ongecontroleerde activering van de terminale complement pathway. Chronische, ongecontroleerde complementcomponent 5 (C5) splitsing en afgifte van C5a en C5b-9 leiden tot hemolyse van rode bloedcellen (RBC). Hemolyse resulteert in de afgifte van intracellulair vrij hemoglobine en lactaat dehydrogenase (LDH) in de bloedsomloop, onomkeerbare binding aan en inactivatie van stikstofmonoxide (NO) door hemoglobine en remming van NO-synthese, vasoconstrictie en ischemie van het weefselbed als gevolg van afwezigheid van vaatverwijdend NO evenals mogelijke microthrombi die zich manifesteren als buikpijn, dysfagie en erectiestoornissen, bloedplaatjes activering, en een pro-inflammatoire en protrombotische toestand. Een substantieel deel van de patiënten met PNH ervaart nierfalen en pulmonale hypertensie. Patiënten ervaren ook veneuze of arteriële trombose op diverse locaties, waaronder de buik of het centrale zenuwstelsel. Secundaire effecten naast het risico op ernstige beschadiging van de eileider door trombose zijn onder andere buikpijn, extreme of niet-aflatende vermoeidheid, concentratiemo- gen of denken en verminderde dagelijkse activiteiten (ADL).

Het belangrijkste doel van effectieve PNH-behandeling met gerichte therapie is het verschaffen van onmiddellijke, volledige en aanhoudende remming van terminale complementactiviteit om intravasculaire hemolyse te blokkeren en daardoor trombose te voorkomen. Momenteel is de enige goedgekeurde behandeling voor PNH die de terminale complementactiviteit blokkeert eculizumab (Soliris®), een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (mAb) afgeleid van het muizen-anti-menselijke C5-antilichaam m5G1.1 en bindt specifiek aan het complementproteïne C5 met hoge affiniteit. Eculizumab wordt om de week toegediend via een intraveneuze infusie (IV).

Ravulizumab (ALXN1210) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (mAb) dat bindt aan C5 en de activering ervan blokkeert door complementaire pathway-converterasen, waardoor de vrijzetting van het pro-inflammatoire anafylatoxine C5a en de vorming van het terminale complementcomplex via C5b wordt voorkomen. Ravulizumab werd ontworpen met minimale gerichte engineering om 4 aminozuren te vervangen door de zware keten van eculizumab. Deze veranderingen verlengen de halfwaardetijd van ravulizumab ten opzichte van eculizumab, met behoud van de hoge mate van specificiteit en selectiviteit voor binding aan C5 van eculizumab.

Het doel van deze studie is om de farmacokinetiek (PK) te vergelijken, met name de pre-dose serumconcentratie (C_{through}), van ravulizumab subcutaan (SC) toegediend via een OBDS versus ravulizumab intraveneus (IV) toediening bij patiënten die klinisch stabiel zijn en die ten minste 6 maanden voorafgaand aan de studie met eculizumab zijn behandeld.

De werkzaamheid van ravulizumab IV bleek niet-inferieur aan eculizumab te zijn in klinische fase 3-onderzoeken bij patiënten die niet aan de remmingsstoornissen lijden en bij patiënten die eerder een behandeling met eculizumab kregen. Ravulizumab SC kan extra voordelen bieden door de behandelingslast in verband met chronische IV-dosering te verminderen. De veiligheid van ravulizumab SC via een OBDS bij patiënten met PNH met de in dit protocol gespecificeerde doses wordt ondersteund door gegevens uit klinische onderzoeken met ravulizumab IV en SC bij gezonde vrijwilligers en klinische studies met ravulizumab IV bij patiënten met PNH, naast post-marketing gegevens op het West Smart Dose Platform gebruikt met andere goedgekeurde behandelingen. Het baat- risico van de toediening van ravulizumab SC aan patiënten met PNH is naar verwachting gunstig.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Het beoordelen van PK-non-inferioriteit van ravulizumab s.c. versus ravulizumab i.v. bij volwassen patiënten met PNH

Secundair:

- Het karakteriseren van de PK van ravulizumab s.c.
- Het karakteriseren van de PD van ravulizumab s.c.
- Het karakteriseren van de immunogeniciteit van ravulizumab s.c.

- Het beoordelen van de HRQoL en behandelingstevredenheid voor ravulizumab s.c.
- Het beoordelen van de veiligheid van ravulizumab s.c. en ravulizumab OBDS
- Het beoordelen van de werkzaamheid van ravulizumab s.c.
- Het beoordelen van de prestaties van ravulizumab OBDS

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label, multicenter fase 3-onderzoek, met parallelle groepen, ter beoordeling van de PK-non-inferioriteit van ravulizumab s.c. toegediend via een OBDS vergeleken met intraveneus toegediend ravulizumab i.v. bij volwassen patiënten met PNH die klinisch stabiel zijn en voorafgaand aan inclusie in het onderzoek gedurende ten minste 3 maanden met eculizumab zijn behandeld.

Het onderzoek bestaat uit een screeningperiode van maximaal 30 dagen, een gerandomiseerde behandelingsperiode van 10 weken en een verlengingsperiode van maximaal 3,5 jaar (182 weken) of totdat het product is geregistreerd of goedgekeurd (in overeenstemming met landspecifieke voorschriften), afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Patiënt zullen worden gestratificeerd naar gewichtsgroep (≥ 40 kg tot < 60 kg en ≥ 60 kg tot < 100 kg) en vervolgens in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar ravulizumab s.c. of ravulizumab i.v.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ravulizumab subcutaan (sc).: - Oplaaddosis op dag 1: ravulizumab i.v. 2400 mg (Gewichtsgroep ≥ 40 tot < 60 kg) of ravulizumab i.v. 2700 mg (Gewichtsgroep ≥ 60 tot < 100 kg) - S.c. doses op dag 15, 22, 29, 36, 43, 50, 57 en 64 --> Ravulizumab s.c. 490 mg (2 ravulizumab OBDS-kits per wekelijkse dosis; Op dag 15 zullen patiënten die gerandomiseerd zijn naar de ravulizumab SC-groep zelf ravulizumab SC in de kliniek toedienen met toezicht door opgeleid personeel van de onderzoekslocatie als onderdeel van het vereiste trainingsprogramma voor zelftoediening thuis. Op dagen 29, 43, 57 en 64 zal ravulizumab SC door de patiënt in de kliniek zelf worden toegediend onder toezicht van opgeleid personeel van de onderzoekslocatie. Op dagen 22, 36 en 50 kan ravulizumab SC door de patiënt thuis worden toegediend. Met goedkeuring van de sponsor kan de patiënt ravulizumab SC in de kliniek zelf toedienen op doseringsdagen die niet zijn gepland in de kliniek.) -

Onderhoudsdoses op dag 71 en qw t/m dag 1275: Ravulizumab s.c. 490 mg (2 ravulizumab OBDS-kits per wekelijkse dosis; door de patiënt zelf toegediend.) Ravulizumab intraveneus (i.v.): - Oplaaddosis op dag 1: ravulizumab i.v. 2400 mg (Gewichtsgroep ≥ 40 tot < 60 kg) of ravulizumab i.v. 2700 mg (Gewichtsgroep ≥ 60 tot < 100 kg) - Onderhoudsdosis op dag 15: Ravulizumab i.v. 3000 mg (Gewichtsgroep ≥ 40 tot < 60 kg) of Ravulizumab i.v. 3300 mg (Gewichtsgroep ≥ 60 tot < 100 kg) - Onderhoudsdoses op dag 71 en qw t/m dag 1275: Ravulizumab s.c. 490 mg (2 ravulizumab OBDS-kits per wekelijkse dosis; Zelf toegediend door de patiënt thuis of zelf toegediend in de kliniek met toezicht door opgeleid personeel van de onderzoekslocatie op geplande bezoeken. Met goedkeuring van de sponsor kan de patiënt ravulizumab SC in de kliniek zelf toedienen op doseringsdagen die niet zijn gepland in de kliniek. Op dag 71 zullen patiënten die gerandomiseerd zijn naar de ravulizumab IV-groep zelf ravulizumab SC in de kliniek toedienen met toezicht door opgeleid personeel op de

onderzoekslocatie als onderdeel van het vereiste trainingsprogramma voor zelftoediening thuis.)

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gevraagd om de procedures te ondergaan die worden beschreven op pagina's 18-28 van het onderzoeksprotocol. Het onderzoek zal bestaan uit een screeningperiode van maximaal 4 weken, een gerandomiseerde behandelingsperiode van 10 weken en een verlengingsperiode van 182 weken. De onderzoeksprocedures omvatten lichamelijk onderzoek, bloed- en urinemonsters, vitale functies, ECG, meningokokkenvaccinatie (indien niet eerder gedaan), invullen van vragenlijsten en elektronische dagboek (eDiary), vragen van onderzoeker en onderzoeksteam beantwoorden en toediening van onderzoeksgeneesmiddel inclusief het gebruik van een OBDS-apparaat voor subcutane toediening.

Bovendien worden vruchtbare proefpersonen gevraagd om voorbehoedsmiddelen te gebruiken en vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd zullen zwangerschapstesten ondergaan en bloed worden afgenomen voor HIV-testen. Het onderzoeksgeneesmiddel en ook de procedures die worden uitgevoerd in verband met het onderzoek kunnen ongemakken en risico's veroorzaken. Ravulizumab kan ook resulteren in ongemakken en risico's die nog niet bekend zijn.

Ze kunnen licht of ernstig van aard zijn, maar in sommige gevallen kunnen ze zeer ernstig zijn, lang aanhouden of nooit meer verdwijnen. Ook bestaat er een risico op overlijden.

Volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd op basis van de klinische ervaring bij PNH-patiënten die ravulizumab gebruiken

Patiënten die worden behandeld met ravulizumab, lopen, zelfs na een enkelvoudige dosis, een verhoogd risico op het krijgen van ernstige infecties die worden veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*. Dit is een bacteriële infectie die de hersenen kan aantasten (meningokokkenhersenvliesontsteking) of in het bloed kan geraken (meningokokkensepsis). Meningokokkeninfecties kunnen snel levensbedreigend of dodelijk worden, in het bijzonder als de infectie niet op tijd wordt herkend en behandeld. Proefpersonen worden ingeënt tegen meningokokkeninfecties. Een vaccinatie is op zichzelf misschien niet voldoende om een infectie met *Neisseria meningitidis* te voorkomen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij meer dan 10% van de PNH-patiënten): infectie van de bovenste luchtwegen, nasofaryngitis (verkoudheid), hoofdpijn

Vaak voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij 1% tot 10% van de PNH-patiënten): misselijkheid, buikpijn, overgeven, diarree, verstoring van de spijsvertering, griepachtige ziekte, koorts, moeheid, spierpijn, spierspasmen, rugpijn, gewrichtspijn, duizeligheid, huiduitslag en jeuk

Soms voorkomende bijwerkingen (waargenomen bij minder dan 1% van de PNH-patiënten): meningokokkeninfectie en meningokokkensepsis (bloedinfectie), koude rillingen

Onderzoeksprocedures:

Bloedafnames - Proefpersonen kunnen te maken krijgen met pijn, een blauwe plek

of een bloeding op de plaats van de prik. Er is ook een kans op infectie. Hoewel we verwachten dat de totale hoeveelheid bloed die in de loop van de tijd wordt afgenomen goed wordt verdragen, zou er anemie (bloedarmoede) kunnen optreden.

Intraveneuze (i.v.) infusen - Proefpersonen kunnen ongemak voelen bij het aanbrengen van de i.v.-lijn. In zeldzame gevallen kan dit leiden tot pijn, bloeding, een blauwe plek, zwelling, stolselvorming in de ader, weglekken van geneesmiddel of oplossing in omliggend weefsel en mogelijke infectie op de plaats waar de i.v.-lijn is ingebracht.

Subcutane (s.c.) infusen - Het onderzoeksgeneesmiddel wordt via een injectie onder de huid toegediend met behulp van 2 OBDS-apparaten per dosis.

Proefpersonen kunnen te maken krijgen met plaatselijke pijn, roodheid, jeuk, een blauwe plek, huiduitslag of infectie op de plaats waar de s.c.-injectie is gegeven.

On-body delivery system (OBDS) - Dit is een draagbaar injectieapparaat voor eenmalig gebruik dat op het lichaam wordt vastgeplakt. Het is de bedoeling dat proefpersonen het ongeveer 10 minuten op het lichaam (bovenarm, buik of dij) dragen. Het wordt op het lichaam vastgezet met een soort van pleister en wordt na afloop van het s.c.-infuus weer weggehaald. Zoals met alle kleefmiddelen, bestaat er een kleine kans op irritatie van de huid. Symptomen van plaatselijke huidirritatie kunnen zijn: huiduitslag, jeuk en roodheid.

De meningokokkenvaccinaties kunnen tijdelijk een plaatselijke zwelling op de injectieplaats veroorzaken.

De werkzaamheid van ravulizumab IV bleek niet-inferieur aan eculizumab te zijn in klinische fase 3-onderzoeken bij patiënten die niet aan de remmingsstoornissen lijden en bij patiënten die eerder een behandeling met eculizumab kregen. Ravulizumab SC kan extra voordelen bieden door de behandelingslast in verband met chronische IV-dosering te verminderen. De veiligheid van ravulizumab SC via een OBDS bij patiënten met PNH met de in dit protocol gespecificeerde doses wordt ondersteund door gegevens uit klinische onderzoeken met ravulizumab IV en SC bij gezonde vrijwilligers en klinische studies met ravulizumab IV bij patiënten met PNH, naast post-marketing gegevens op het West Smart Dose Platform gebruikt met andere goedgekeurde behandelingen. Het baat- risico van de toediening van ravulizumab SC aan patiënten met PNH is naar verwachting gunstig.

Contactpersonen

Publiek

Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Seaport Boulevard 121

Boston MA 2210
US

Wetenschappelijk

Alexion Pharmaceuticals, Inc.

Seaport Boulevard 121
Boston MA 2210
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Patiënten moeten ten minste 18 jaar oud zijn op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier.
2. Behandeld met eculizumab volgens de aanbevolen dosering voor PNH (900 mg elke 14 dagen $\pm$ 2 dagen) gedurende ten minste 3 maanden vóór de aanvang van het onderzoek zonder gemiste doses binnen 2 maanden voorafgaand aan het onderzoek en niet meer dan 2 doses buiten de de visite-window
3. Lactaatdehydrogenaseriveaus $\leq 1,5 \times$ ULN (bovengrens van normaal), volgens centraal laboratorium, bij Screening. Het bloedmonster moet binnen 24 uur van of onmiddellijk voorafgaand aan een geplande dosis eculizumab worden verkregen (dwz op het niveau van eculizumab).
4. Gedocumenteerde diagnose van PNH bevestigd door hooggevoelige flowcytometrie-evaluatie (Borowitz, 2010).
5. Gevaccineerd tegen meningokokkeninfecties binnen 3 jaar voorafgaand aan of op het moment van het starten van het onderzoeksgeneesmiddel om het risico op meningokokkeninfectie te verminderen (N meningitidis).
6. Lichaamsgewicht > 40 tot <100 kg, en waarschijnlijk binnen dit bereik van het lichaamsgewicht te blijven gedurende de duur van het onderzoek volgens de

onderzoeker.

7. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd en mannelijke patiënten met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd moeten de door het protocol voorgeschreven anticonceptie instructies volgen tijdens de behandeling en gedurende ten minste 8 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

8. Patiënten (of hun wettelijke gevolmachtigde) moeten bereid en in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven en om te voldoen aan alle studiebezoeken en -procedures, inclusief zelftoediening van ravulizumab SC-doses en het gebruik van gegevensverzamelingsapparatuur of -middelen om direct patiëntgegevens registreren

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Meer dan 1 LDH-waarde $> 2 \times \text{ULN}$ binnen de 3 maanden voorafgaand aan het begin van het onderzoek.
2. Ernstig ongunstig vasculair voorval (MAVE) in de 6 maanden voorafgaand aan het begin van het onderzoek.
3. Aantal bloedplaatjes $< 30.000 / \text{mm}^3$ ($30 \times 10^9 / \text{L}$) bij screening.
4. Absoluut neutrofielengehalte $< 500 / \mu\text{L}$ ($0,5 \times 10^9 / \text{L}$) bij screening.
5. Geschiedenis van beenmergtransplantatie.
6. Geschiedenis van een N meningitidis-infectie.
7. Geschiedenis van onverklaarde infecties.
8. Actieve systemische bacteriële, virale of schimmelinfectie binnen 14 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel op dag 1.
9. Aanwezigheid van koorts $\geq 38^\circ \text{C}$ ($100,4^\circ \text{F}$) binnen 7 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel op dag 1.
10. Humaan immunodeficiëntievirus (HIV) -infectie (aangetoond door HIV-1 of HIV-2-antilichaamtiter).
11. Voorgeschiedenis van maligniteit binnen 5 jaar van screening, met uitzondering van huidkanker of carcinoma van non-melanoma in situ van de baarmoederhals die is behandeld zonder aanwijzingen voor een recidief.
12. Voorgeschiedenis van of voortdurende ernstige hart-, long-, nier-, endocriene of hepatische ziekte (bijv. Actieve hepatitis) die, naar de mening van de onderzoeker of sponsor, de deelname van de patiënt aan een klinische onderzoeksk uitsluit.
13. Instabiele medische aandoeningen (bijv. Myocardischemie, actieve gastro-intestinale bloeding, ernstig congestief hartfalen, verwachte behoefte aan grote operaties binnen 6 maanden na dag 1, bestaan van chronische anemie die geen verband houdt met PNH) waardoor patiënten waarschijnlijk niet de vereisten van de protocol zou kunnen voldoen).
14. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor een ingrediënt in het onderzoeksgeneesmiddel, inclusief overgevoeligheid voor eiwitten van muizen.
15. Vrouwelijke patiënten die van plan zijn zwanger te worden of op dit moment

zwanger zijn of borstvoeding geven.

16. Vrouwelijke patiënten die een positieve zwangerschapstest hebben bij screening of op dag 1.

17. Bekende medische of psychische toestand (en) of risicofactor die, naar de mening van de onderzoeker, de volledige deelname van de patiënt aan het onderzoek zou kunnen verstoren, een extra risico voor de patiënt zou kunnen vormen of de uitkomst van het onderzoek zou kunnen verstoren.

18. Bekende of vermoede geschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik of -afhankelijkheid binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening.

19. Het onvermogen om de vereisten voor SC-zelftoediening te doen.

20. Onvermogen om naar de kliniek te reizen voor gespecificeerde bezoeken tijdens de gerandomiseerde behandelingsperiode of om te voldoen aan de logistieke vereisten van het onderzoeksgeneesmiddel.

21. Gelijktijdig gebruik van anticoagulantia is verboden als ze niet op een stabiel regime zijn gedurende tenminste 2 weken voorafgaand aan het begin van het onderzoek.

22. Deelname aan een ander onderzoek of gebruik van een experimentele therapie binnen 30 dagen vóór de start van het onderzoeksgeneesmiddel op dag 1 in dit onderzoek of binnen de 5 halfwaardetijden van dat onderzoeksproduct, waarbij de langste geldt (behalve deelname aan observationele onderzoeken [bijv. PNH-register]).

23. Heeft ooit een andere experimentele C5-antagonist ontvangen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	25-09-2019

Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: On-body toedieningssysteem voor ravulizumab (OBDS)
Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ravulizumab
Generieke naam: Ravulizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-11-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-07-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-11-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-03-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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
Ander register	128367
EudraCT	EUCTR2017-002370-39-NL
CCMO	NL67982.068.18