

Het effect van tirzepatide versus dulaglutide op ernstige cardiovasculaire problemen bij patiënten met diabetes type 2 (SURPASS-CVOT)

Gepubliceerd: 20-04-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507846-96-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De belangrijkste reden voor het uitvoeren van dit onderzoek is bij te dragen aan de beantwoording van de volgende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52730

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I8F-MC-GPGN (SURPASS-CVOT)

Aandoening

- Diabetescomplicaties

Synoniemen aandoening

.ernstige hart en vaatproblemen bij type 2 diabetes

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiovasculair, Diabetes type 2, Dulaglutide, Tirzepatide

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tijd tot eerste optreden van een component van een MACE-3-gebeurtenis.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire werkzaamheidsmetingen zijn als volgt:

- Tijd tot aan overlijden door welke oorzaak dan ook;
- Tijd tot aan cardiovasculair overlijden;
- Tijd tot aan eerste myocardinfarct;
- Tijd tot aan eerste beroerte.
- Tijd tot aan het uitgebreid samengesteld cardiovasculair resultaat, gedefinieerd als cardiovasculair overlijden, een myocardinfarct, een beroerte, coronaire revascularisatie of ziekenhuisopname vanwege onstabiele angina;
- Cumulatief aantal gebeurtenissen van cardiovasculair overlijden en totaalaantal (eerste en terugkerende) gebeurtenissen van hartfalen waarvoor ziekenhuisopname is vereist en/of urgente ziekenhuisbezoeken vanwege hartfalen.

De overige secundaire metingen zijn als volgt:

- Gedeelte van patiënten met meer dan 10% gewichtsverlies na 36 maanden na de screening;
- Verandering ten opzichte van de baseline met betrekking tot:
 - gewicht, BMI en tailleomtrek
 - HbA1c

- albumine-creatinineverhouding in urine
- bloedlipiden: totaal cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden;
- Tijd tot aan eerste optreden van:
 - coronaire revascularisatie, carotisrevascularisatie of revascularisatie van perifere vaten, zowel afzonderlijk als alles bij elkaar
 - ziekenhuisopname vanwege onstabiele angina
 - samengesteld eindpunt van nieuwe of verergerende nefropathie
- Cumulatief aantal primaire samengestelde gebeurtenissen van cardiovasculair overlijden en totaalaantal (eerste en terugkerende) myocardinfarcten en/of beroertes;
- De maximale dosis tirzepatide die kan worden verdragen, wordt gemeten op basis van:
 - Het optreden van behandelingsgerelateerde bijwerkingen en permanente stopzetting van het gebruik van het onderzoeksmiddel vanwege bijwerkingen
 - Het optreden van:
 - pancreatitis
 - ernstige maag-darmcomplicaties
 - een willekeurige maligniteit (waaronder medullair en papillair schildkliercarcinoom)
 - ernstige hypoglykemiecomplicaties
 - immuungemedieerde reacties, waaronder ernstige allergische reacties en overgevoeligheidsreacties
 - hepatobiliaire complicaties (bijv. acute cholecystitis, acute cholelithiasis)

en geneesmiddelgerelateerd leverletsel)

- acuut nierfalen of verergering van chronisch nierfalen
- diabetische retinopathiecomplicaties
- supraventriculaire aritmie en geleidingsstoornissen
- Gemiddelde verandering ten opzichte van de baseline met betrekking tot:
 - bloeddruk en hartslag
 - lipase
 - pancreasamylase
 - calcitonine
 - eGFR.

De effecten van de aanvullende behandeling met maximaal 15 mg tirzepatide vergeleken met 1,5 mg dulaglutide worden gemeten op basis van:

- Verandering van anti-hyperglykemiemedicatie
- Door de patiënt gemelde resultaten
 - APPADL-vragenlijst
 - IW-SP-vragenlijst
 - EQ-5D-5L-vragenlijst
- Tijd tot de start van een langer dan 3 maand durende insulinetoediening voor patiënten die aan het begin van het onderzoek niet met insuline werden behandeld
- eGFR van cystatine C.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tirzepatide is een onderzoeksgeneesmiddel dat een duale agonist wordt genoemd van GLP- en GLP-1-receptoren (respectievelijk glucoseafhankelijk insulinetropisch polypeptide en glucagonachtig peptide-1). Het zorgt ervoor dat er meer insuline vrijkomt in het lichaam, waardoor de glucosewaarden in het lichaam dalen. Dit kan leiden tot aanzienlijk gewichtsverlies. Van GLP-1-receptoragonisten, zoals dulaglutide, is aangetoond dat ze het hart- en vaatstelsel kunnen beschermen en kunnen zorgen voor minder ongewenste cardiovasculaire problemen.

De werkzaamheid van tirzepatide zou beter kunnen zijn dan die van de meeste geneesmiddelen voor diabetes type 2 die op dit moment beschikbaar zijn, doordat de glucosewaarden worden verlaagd en cardiovasculaire problemen bij deelnemers met diabetes type 2 mogelijk worden voorkomen. Tijdens dit onderzoek wordt tirzepatide vergeleken met het momenteel beschikbare geneesmiddel dulaglutide. Ook wordt de cardiovasculaire veiligheid en bescherming van tirzepatide beoordeeld bij patiënten met diabetes type 2.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507846-96-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De belangrijkste reden voor het uitvoeren van dit onderzoek is bij te dragen aan de beantwoording van de volgende onderzoeksvraag:

- Wat zijn de verschillen tussen tirzepatide en dulaglutide met betrekking tot het voorkomen van cardiovasculaire problemen bij deelnemers met diabetes type 2 en een hoger risico op cardiovasculaire problemen? (U hebt mogelijk baat bij geneesmiddelen die dit risico niet verhogen of nieuwe ernstige cardiovasculaire complicaties voorkomen.)

Onderzoeksopzet

SURPASS-CVOT is een fase 3-, gebeurtenisafhankelijk, multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met actieve comparator en parallele groepen. Tijdens dit onderzoek wordt gekeken naar het effect van tirzepatide op MACE-3 met een dosis van eenmaal per week (QW), vergeleken met QW dulaglutide, wanneer het wordt toegevoegd aan de standaardbehandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 (DMT2) met vastgestelde hart- en vaatziekte en een verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire problemen.

Naast het onderzoeksgeneesmiddel moeten alle patiënten de standaardbehandeling krijgen voor hun diabetes en hart- en vaatziekte.

Tijdens dit onderzoek worden tirzepatide en dulaglutide met elkaar vergeleken. Patiënten worden willekeurig toegewezen aan de behandeling met tirzepatide of

dulaglutide, met een verhouding van 1:1. De randomisatie wordt gestratificeerd op basis van het land van inschrijving en het gebruik van SGLT-2-remmers.

Tirzepatide wordt eenmaal per week toegediend met dosissen die telkens worden verhoogd met een interval van 4 weken vanaf de begindosis tot aan de maximumdosis die in het onderzoeksprotocol wordt gedefinieerd, of tot aan de hoogste onderhoudsdosis die de patiënt kan verdragen. De dosis dulaglutide begint en blijft bij 1,5 mg QW. Om te kunnen zorgen voor blindering, zal de dosis dulaglutide zogenaamd ook worden verhoogd.

Om het risico op hypoglykemie te verlagen, moet er worden overwogen om tijdens het volledige onderzoek specifieke en gepersonaliseerde aanpassingen aan te brengen in de anti-hyperglykemiemedicatie. Tijdens bezoek 2, wanneer de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel wordt gestart, wordt in het protocol aangegeven hoe de dosis kan worden aangepast aan de gelijktijdig gebruikte glucoseverlagende medicatie.

Als tijdens de dosisescalatieperiode blijkt dat er een telefoonbezoek nodig is om de therapietrouw van de patiënt te bevorderen, kan dit worden goedgekeurd door het personeel van het onderzoekscentrum. Ongeveer 2 weken na de start van het onderzoeksgeneesmiddel en na iedere dosisverhoging kunnen er optionele telefoonbezoeken worden afgelegd.

Om zo veel mogelijk patiënten de maximumescalatie te laten bereiken, wordt de dosis bij zowel tirzepatide- als dulaglutidepatiënten die de maximumescalatie tijdens de eerste dosisescalatieperiode niet hebben bereikt, nog een keer verhoogd.

De cardiovasculaire resultaten en andere metingen van de patiënten worden tijdens de eerste 24 weken elke 4 weken bijgehouden en daarna ongeveer elke 3 maanden. De primaire analyse van dit onderzoek bestaat uit een intention-to-treatanalyse (ITT-analyse). Daarom worden alle gerandomiseerde patiënten gevolgd tot aan de beëindiging van de opvolging, ongeacht de naleving van het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel en het schema voor onderzoeksbezoeken.

Ongeveer 12.500 patiënten zullen worden opgenomen in ongeveer 650 onderzoekscentra wereldwijd.

De patiënten worden gevolgd totdat minimaal 1615 patiënten het primaire eindpunt hebben bereikt, dat door het onderzoekscentrum wordt bepaald. Naar verwachting zal dit gebeuren na een opvolging van gemiddeld ongeveer 48 maanden. Het onderzoek kan eerder worden gestopt op basis van een veiligheidsbeoordeling door een onafhankelijke gegevenscontrolecommissie of vanwege de aangetoonde werkzaamheid tijdens tussentijdse analyses.

Het onderzoek zal naar verwachting ongeveer 54 maanden duren, maar dit hangt af

van de hoeveelheid patiënten die te maken krijgen met minimaal 1 component van het primaire eindpunt. Hierdoor zijn er na de geplande duur mogelijk nog meer bezoeken nodig. Deze extra bezoeken, die vergelijkbaar zijn met de bezoeken tijdens de onderhoudsperiode, zullen elke 3 maanden plaatsvinden.

Ongeveer 3 maanden voor de verwachte datum waarop er 1615 gebeurtenissen worden bereikt, zal de afsluitingsperiode van het onderzoek bekend worden gemaakt. Tijdens deze afsluitingsperiode zal er voor iedere patiënt een laatste bezoek worden ingepland.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tirzepatide wordt eenmaal per week toegediend met dosissen die telkens worden verhoogd met een interval van 4 weken vanaf de begindosis tot aan de maximumdosis die in het onderzoeksprotocol wordt gedefinieerd, of tot aan de hoogste onderhoudsdosis die de patiënt kan verdragen. De dosis dulaglutide begint en blijft bij 1,5 mg QW. Om te kunnen zorgen voor blinding, zal de dosis dulaglutide zogenaamd ook worden verhoogd.

Inschatting van belasting en risico

De veiligheidskenmerken van tirzepatide zijn vergelijkbaar met die van dulaglutide. De meest voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid, braken en diarree. Over het algemeen waren deze gebeurtenissen mild of matig (met enkele ernstige gebeurtenissen) en van korte duur. De hoogste eerder geteste dosis tirzepatide werd in verband gebracht met meer gastro-intestinale bijwerkingen na een relatief korte dosisescalatieperiode. De suggestie is echter dat een langzamere dosisescalatie en kleinere dosisverhogingen de verdraagbaarheid mogelijk kunnen verbeteren.

Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat de mogelijke risico's/bijwerkingen van tirzepatide overeenkomen met GLP-1-receptoragonisten. De risico's bestaan ook uit de ontwikkeling van mogelijke stofspecifieke anti-drug-antilichamen, net als bij andere op eiwit gebaseerde behandelingen. Er zijn geen duidelijke GLP-receptoragonisteffecten geïdentificeerd die zouden kunnen duiden op aanvullende of verschillende veiligheidsrisico's.

Tijdens de klinische onderzoeken die tot nu toe zijn uitgevoerd, heeft dulaglutide het verwachte effect op insulinesecretie laten zien, wat leidde tot een significante afname van de HbA1c-waarden. Toediening van dulaglutide bij patiënten met DMT2 is in verband gebracht met gewichtsverlies. De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten bij wie dulaglutide werd toegediend, hadden betrekking op het maag-darmstelsel, zoals misselijkheid en braken.

Tijdens het onderzoek worden er verschillende anti-hyperglykemiegeneesmiddelen gebruikt. Sommige stoffen, zoals sulfonylurea en insuline, kunnen gerelateerd

zijn aan het optreden van hypoglykemie. Dit potentiële risico wordt tijdens het onderzoek in de gaten gehouden. Er zullen maatregelen worden getroffen om het risico op hypoglykemie te verlagen, waaronder een eerste dosisverlaging en/of stopzetting van het gebruik van deze stoffen. Ook zal de dosis frequent worden aangepast naar het oordeel van de onderzoeker.

Normaal gesproken gaan patiënten met DMT2 ongeveer één keer in de drie tot zes maanden naar hun arts om de status van hun ziekte vast te stellen. De artsen stellen dan vragen over hun fysieke en geestelijke gesteldheid en hun voeding. Er kan een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd om hun gewicht, bloeddruk en hartslag te controleren. De bezoeken die gerelateerd zijn aan dit onderzoek, vinden vaker plaats en zijn een aanvulling op de normale gezondheidscontroles. Het kan echter zo zijn dat de patiënten baat hebben bij frequente deskundige medische zorg gedurende een periode van ongeveer 54 maanden.

Er kan sprake zijn van risico's met betrekking tot de tests die worden uitgevoerd tijdens het onderzoek, zoals bloedtests, ecg's en oogonderzoek, maar ook met betrekking tot de naaldinjecties wanneer het onderzoeksmiddel wordt toegediend. Naar het oordeel van de onderzoeker zullen er klinische routinematige controles en metingen worden uitgevoerd om zo het risico op deze complicaties te verlagen of om de patiënten op de juiste manier te verzorgen wanneer ze te maken krijgen met deze complicaties.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Eastgate Business Park, Little Island 11 Eastgate Road, Island House
Cork T45 KD39
IE

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Eastgate Business Park, Little Island 11 Eastgate Road, Island House
Cork T45 KD39
IE

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] Mannen of vrouwen van minimaal 40 jaar oud met een diagnose van diabetes mellitus type 2 (Wereldgezondheidsorganisatie, 2019).

[2] Vastgestelde hart- en vaatziekte, waaronder minimaal 1 van de volgende aandoeningen (a-c):

a. Ischemische hartklachten met EEN van de volgende voorwaarden:

- Gedocumenteerde voorgeschiedenis van spontaan myocardinfarct
- $\geq 50\%$ stenose in 1 of meerdere grote kransslagaders, vastgesteld door middel van invasieve angiografie

- $\geq 50\%$ stenose in 2 of meer grote kransslagaders, vastgesteld door middel van

coronaire

CT-angiografie, of

- Voorgeschiedenis van chirurgische of percutane coronaire revascularisatie;

b. Cerebrovasculaire aandoening - een of meerdere van de volgende voorwaarden:

- Gedocumenteerde voorgeschiedenis van ischemische beroerte

- Vernauwing van de halsslagader met $\geq 50\%$ stenose, vastgesteld door middel van een echo,

MRI-scan of angiografie

- Carotisstent of chirurgische revascularisatie;

c. Perifeer vaatlijden met EEN van de volgende voorwaarden:

- Claudicatio intermittens en enkel-armindex van $< 0,9$

- Eerdere niet-traumatische amputatie of behandeling van perifere vaten (bijv. stent of chirurgische revascularisatie) vanwege perifeer vaatlijden.

[3] HbA1c $\geq 7\%$ (≥ 53 mmol/mol) en $\leq 10,5\%$ ($\leq 91,3$ mmol/mol), gebaseerd op de beoordeling van het centrale laboratorium tijdens de screening.

[4] Body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m².

[5] Op het moment waarop het formulier voor geïnformeerde toestemming wordt getekend: moet het gebruik van anticonceptiemiddelen door mannen of vrouwen voldoen aan de plaatselijke regelgeving met betrekking tot

anticonceptiemethoden voor deelnemers aan klinische onderzoeken.

[6] De patiënten moeten naar de mening van de onderzoeker gemotiveerd zijn en kunnen en willen leren hoe ze het behandelingsmiddel (tirzepatide of dulaglutide) zelf kunnen injecteren, zoals voor dit protocol vereist is (mensen met fysieke en/of gezichtsbeperkingen die de injecties niet zelf kunnen toedienen, moeten worden geholpen door iemand die heeft geleerd hoe het onderzoeksgeneesmiddel moet worden geïnjecteerd).

[7] Patiënten die in staat zijn om geïnformeerde toestemming te geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

[8] Patiënten met diabetes mellitus type 1.

[9] Patiënten die tijdens de screening of randomisatie ongecontroleerde diabetes hebben die volgens de arts onmiddellijk moet worden behandeld (zoals diabetische ketoacidose).

[10] Patiënten met 1 of meerdere gevallen van ernstige hypoglykemie en/of 1 of meerdere gevallen van hypo-unawareness binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening.

[11] Hebben momenteel een behandeling voor diabetische retinopathie en/of macula-oedeem gepland staan.

[12] Patiënten die binnen 2 maanden voorafgaand aan de screening in het ziekenhuis zijn opgenomen voor congestief hartfalen.

[13] Patiënten met chronisch congestief hartfalen volgens de functionele classificatie IV van de New York Heart Association.

[14] Patiënten die op dit moment van plan zijn om coronaire revascularisatie, carotisrevascularisatie of revascularisatie van perifere vaten te ondergaan.

[15] Patiënten met chronische of acute pancreatitis op een willekeurig moment voorafgaand aan de screening, ongeacht de etiologie.

[16] Hebben een bekende, klinisch significante maagledigingsabnormaliteit zoals ernstige gastroparese of maaguitgangsobstructie, of hebben een (bariatrische) maagbypassoperatie of restrictieve bariatrische chirurgie ondergaan, of hebben momenteel een dergelijke ingreep gepland staan

[17] Patiënten met acute of chronische hepatitis, tekenen of symptomen van een andere leveraandoening of een alanineaminotransferasewaarde (ALT-waarde) van ≥ 3 x de bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN) van het referentiebereik, zoals vastgesteld door het centrale laboratorium.

[18] Patiënten met ernstig chronisch nierfalen (gedefinieerd als een bekende eGFR-waarde van < 15 ml/minuut/1,73 m²) of patiënten die chronische dialyse ondergaan.

[19] Patiënten met bewijs van een significante, ongecontroleerde endocriene abnormaliteit (bijv. thyrotoxicose of bijniercrisis).

[20] Patiënten met een familiale of persoonlijke voorgeschiedenis van multiple endocriene neoplasie type 2 (MEN2), familiaal medullair schildkliercarcinoom (MTC) of een persoonlijke voorgeschiedenis van niet-familiaal MTC.

[21] Patiënten die tijdens de screening een serumcalcitonineniveau hadden van: (op basis van de resultaten van het centrale laboratorium)

- ≥ 20 ng/l tijdens bezoek 1, als $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m², of

- ≥ 35 ng/l tijdens bezoek 1, als $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m².

[22] Patiënten met een voorgeschiedenis van een actieve of onbehandelde maligniteit of patiënten die gedurende minder dan 5 jaar in remissie zijn van een klinisch significante maligniteit. Een uitzondering op dit criterium is basaal- of plaveiselcelcarcinoom, baarmoederhalskanker in situ of prostaatkanker in situ.

[23] Patiënten met een voorgeschiedenis van een andere aandoening (zoals bekend drugs- of alcoholmisbruik of een psychiatrische aandoening) waardoor de patiënt volgens de onderzoeker het protocol niet goed kan volgen en voltooien.

[24] Patiënten met een getransplanteerd orgaan (hoornvliestransplantatie [keratoplastiek] is wel toegestaan) of patiënten die van plan zijn een orgaantransplantatie te ondergaan.

[25] Patiënten met een andere aandoening (bijv. overgevoeligheid) die een contra-indicatie vormt voor een van de incretines van GLP-1 RA.

[26] Hebben binnen 60 dagen voorafgaand aan de screening een myocardinfarct, percutane coronaire revascularisatie, ischemische beroerte, carotisstentplaatsing of chirurgische revascularisatie, niet-traumatische amputatie of behandeling van de perifere vaten (bijv. stentplaatsing of chirurgische revascularisatie) ondergaan

[27] Patiënten die binnen 5 jaar voorafgaand aan de screening een bypassoperatie hebben ondergaan.

[37] Hebben in de afgelopen 90 dagen voorafgaand aan de screening een bloedtransfusie of ernstig bloedverlies gehad, of hebben bekende hematologische aandoeningen die HbA1c-meting zouden kunnen belemmeren.

[28] Patiënten die binnen 3 maanden voorafgaand aan bezoek 1 zijn behandeld met GLP-1 RA of pramlintide

[29] Patiënten die op een willekeurig moment voorafgaand aan bezoek 1 zijn gestopt met de behandeling met GLP-1 RA of pramlintide omdat ze de behandeling niet konden verdragen

[30] Exclusie criterium [30] is verwijderd.

[31] Patiënten die momenteel meedoen met een ander klinisch onderzoek naar een experimenteel geneesmiddel of een ander soort medisch onderzoek dat wetenschappelijk of medisch gezien niet te verenigen is met dit onderzoek.

[32] Patiënten die in de afgelopen 30 dagen hebben deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel. Als het vorige onderzoeksgeneesmiddel een lange halfwaardetijd heeft, moeten er 5 halfwaardeperiodes of 3 maanden zijn verstreken, afhankelijk van welke periode langer duurt.

[33] Patiënten die dit onderzoek al hebben afgerond of afgebroken of patiënten die zijn gerandomiseerd in een ander onderzoek naar tirzepatide.

[36] Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-10-2020
Aantal proefpersonen:	336
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tirzepatide
Generieke naam:	Tirzepatide
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Trulicity
Generieke naam:	Dulaglutide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	15-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
CTIS	CTIS2023-507846-96-00
EudraCT	EUCTR2019-002735-28-NL
CCMO	NL72286.091.20