

Een tweedelige fase I studie met het samengestelde antilichaam medicijn SYD985 in combinatie met niraparib om veiligheid, farmacokinetiek en effectiviteit te evalueren bij patiënten met lokaal geavanceerde of uitgezaaide tumoren met HER2 expressie.

Gepubliceerd: 23-03-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Doelstellingen: De primaire doelstellingen van deze studie zijn:* Deel 1 (dosisescalatie): beoordeling van de veiligheid van SYD985 in combinatie met niraparib voor bepaling van de maximaal tolereerbare dosis (MTD) en het aanbevolen combinatie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52764

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SYD985 - niraparib combinatie / solide tumoren

Aandoening

- Overige aandoening
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

kanker, solide tumoren

Aandoening

Solid tumours (Study Part 1: solid tumours of any origin; Study Part 2: breast cancer, ovarian cancer or endometrial carcinoma/carcinosarcoma)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Byondis BV

Overige ondersteuning: Byondis BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antilichaam medicijn mix SYD982-niraparib, effectiviteit, HER-2 solide tumoren, lokaal geavanceerd of metastatisch, PK, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

Het primaire eindpunt voor Deel 1 van de studie is: • Incidentie van Dosis

Limiterende Toxiciteit (DLT).

Het primaire eindpunt voor Deel 2 van de studie is: • Objectieve Respons Ratio

(ORR).

ORR wordt gedefinieerd als het percentage patiënten met een beste totale

tumor-respons van complete respons (CR) of partiële respons (PR) volgens RECIST

1.1.

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheidseindpunten. Eindpunten gerelateerd aan veiligheid houden in:

- Incidentie en ernst van (ernstige) AE's;
- Veranderingen in vitale functies en gewicht;
- Veranderingen in ECOG score status;
- Veranderingen in laboratoriumparameters; • Percentage patiënten met bevestigde anti-SYD985 antilichamen; • Aantal patiënten met dosisaanpassingen vanwege AEs.

Effectiviteitseindpunten. Voorlopige effectiviteit zal worden beoordeeld door:

- Objectieve tumor respons ratio (ORR);
- Klinische voordeelratio (CBR);
- Aantal patiënten met CR, PR, stabiele ziekte (SD) en progressieve ziekte (PD);
- Beste percentage verandering in doellesie metingen
- Tijd tot reactie;
- Duur van de respons (DOR);
- Progressie-vrije overleving (PFS);
- Algehele overleving (OS).

CBR wordt gedefinieerd als het percentage patiënten met CR, PR, SD of non-CR/non-PD (nonCR/non-PD tenminste 6 maanden of meer). Tijd tot respons wordt gedefinieerd als de tijd van de eerste dag van de studiemedicatiebehandeling tot de eerste observatie van CR of PR. DOR wordt gedefinieerd als de duur van de eerste responsobservatie of respons (CR of PR) tot ziekteprogressie. PFS wordt gedefinieerd als de tijd van eerste

studiemedicatiebehandeling tot ziekteprogressie of dood veroorzaakt door elke mogelijke oorzaak. OS wordt gedefinieerd als de tijd van eerste studiemedicatiebehandeling tot dood door welke oorzaak dan ook..

- Farmacokinetiek eindpunten. PK eindpunten zullen standaardparameters inhouden als zoals C_{max}, t_{max}, oppervlakte onder de curve (AUC), C_{min} (doorlopende niveaus), uiteindelijke halfwaardetijden (t*), distributievolume en medicijnklaring.

- Andere eindpunten: genetische tumoranalyse zal worden samengevat en gecorreleerd. Indien mogelijk, met responsdata.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Therapeutische achtergrond en studie rationale van Antilichaam-medicijn mengsels (ADC's) worden erkend als een veelbelovende nieuwe klasse van therapeutische biologische middelen voor de behandeling van kanker.

1. Byondis ontwikkelde een nieuwe therapie die zich richt op HER-2, DYD985, die is samengesteld uit monoclonale IgG1 antilichaam trastuzumab (gelijk aan Herceptin®) covalent gebonden aan een verbindend medicijn. Het verbindende medicijn bevat een splitsbare verbinder en het pro-medicijn seco-DUocarmycin-hydroxyBenzamide-Azaindole (seco-DUBA). Na hechting aan HER2 aan de celmembraan, ondergaat SYD985 receptor gemedieerde internalisatie en de verbinder wordt gesplitst in het lysosoom in het dipeptide valine-citruline (vc) patroon door protease. Na splitsing ontstaan 2 zelfeliminerende reacties om het pro-medicijn seco-DUBA te genereren, die zich dan spontaan herschikt om de actieve toxine DUBA SYD985 te vormen. De actieve toxine alkylaten DNA resulteren in DNA schade in zowel delende als niet-delende cellen en uiteindelijk celdood. Waarschijnlijk indiceert SYD985 ook een neveneffect via extra-cellulaire splitsing van het verbindende medicijn binnen in de tumor via extracellulaire protease. Dit neveneffect doodt mogelijk niet alleen de

HER2-positieve cel, maar potentieel ook (HER2-negatieve) aanpalende cellen. SYD985 werd succesvol geëvalueerd in een fase I studie die bestond uit meerdere HER2-tumor types en is momenteel in een fase 3 ontwikkeling als monotherapie voor derdelijns HER2 positieve metastatische borkanker in de SYD985.002/Tulip studie [ClinicalTrials.gov: NCT03262935].

2. Poly Adenosine Difosfaat Ribose Polymerase (PARP) is familie van proteïne enzymen die betrokken is bij een aantal cellulaire processen, zoals DNA reparatie, genomische stabiliteit en geprogrammeerde celdood. Verschillende PARP-remmers werden al succesvol geëvalueerd bij verscheidene tumortypes, inclusief borst- en eierstok kanker.

3. Onderzoek is gaande om de indicatiegebieden uit te breiden om andere tumortypen te includeren en om verdere subgroepen te identificeren die potentieel gevoelig zijn voor PARP-remming als gevolg van inherente of verkregen veranderingen van DNA reparatiemanieren, in het bijzonder resulterend uit afwijkingen in manieren om te reageren op DNA schade (DDR), zoals BRCA genmutaties en/of homolog recombinitie tekort (HRD). Combineren van de DNA-alkylatische cytotoxische mechanismen van SYD985 met medicijnen die DNA reparatiemechanismen in theorie verslechteren, verhoogt de gevoeligheid van zulke tumoren voor de lokaal vrijgekomen cytotoxische last van de ADC, resulterend in synergetische effecten op tumorcel doding.

4. Dit synergetische actiemechanisme werd aangetoond in preklinische experimenten waarin SYD985 gecombineerd werd met de PARP-remmer niraparib (zie Investigator's Brochure). Opeenvolgende in vivo experimenten werden gedaan bij xenografische modellen verkregen bij patiënten, met een voorbeeld getoond in Figuur 1. Hier werd een drievoudig negatief borstkanker model behandeld met niraparib, SYD985 of de combinatie.

Overblijvende tumorvolume veranderingen geven aan dat het effect van de gecombineerde behandeling (in groen) was groter dan werd gezien bij dieren die werden blootgesteld aan een monotherapie (in rood en blauw) een toegevoegd en/of synergetisch in vivo effect van de combinatie suggererend (Figuur 1). Ofschoon combinaties van systematische cytotoxische therapie en PARP remming heel goede chemo-potentie in preklinische modellen heeft laten zien, wordt de combinatie van dit mechanisme in verband gebracht met verhoogde myelotoxiciteit in klinische trials.

5. Combineren van PARP-remming met de SYD985 ADC zou potentieel het risico van zulk een toxiciteit kunnen reduceren, omdat het beenmerg minder beïnvloed wordt, doordat SYD985 de cytotoxische load voornamelijk afgeeft aan de tumor. Verder, een lagere dosis van SYD985 ADC en niraparib zou voldoende kunnen zijn om genoeg tumorrespons te induceren of behouden met een gelijk of verbeterd toxiciteitsprofiel. Dit zou vooral belangrijk kunnen zijn voor patiënten met lage expressie HER-2 kankers waarbij het mogelijk zou zijn de respons ratio te verhogen en / of de duur van de tumorcontrole te verlengen resulterend in een verhoogde progressievrije overleving en algehele overleving door HER2 als

doelwit te behandelen, hetgeen tegenwoordig niet geïndiceerd is voor deze patiënten, in combinatie met PARP-remming.

Dit protocol beschrijft de fase I studie met SYD985 in combinatie met niraparib om de maximaal getolereerde dosis (MTD) van de combinatie vast te stellen, de aanbevolen combinatie dosis regime (RDE) en om het toxiciteitsprofiel te beschrijven, farmacokinetiek en voorlopige antikanker activiteit.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen:

De primaire doelstellingen van deze studie zijn:

- * Deel 1 (dosisescalatie): beoordeling van de veiligheid van SYD985 in combinatie met niraparib voor bepaling van de maximaal tolereerbare dosis (MTD) en het aanbevolen combinatie dosisschema voor uitbreiding (RDE, recommended dose regimen for expansion)
- * Deel 2 (uitbreiding): beoordeling van het objectieve tumor respons percentage (ORR, objective response rate) van het gecombineerde dosisschema voor SYD985/niraparib.

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn beoordeling van de combinatie SYD985/niraparib bij de RDE met betrekking tot: * veiligheid (waaronder immunogeniciteit); * farmacokinetische parameters; * voorlopige werkzaamheid.

Onderzoeksopzet

Studieopzet:

In deel 1 kunnen patiënten worden opgenomen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2positieve solide tumoren ongeacht de oorsprong, terwijl in deel 2 alleen patiënten met gevorderde of gemetastaseerde borst-, ovarium- of endometriumkanker in aanmerking komen. * Deel 1: dosisescalatie Patiënten die aanmerking komen, krijgen elke drie weken een infusie van SYD985 in een dosis van 0,9 mg/kg in combinatie met niraparib en worden gecontroleerd op veiligheid en het optreden van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's; dose-limiting toxicities). De dosering van niraparib wordt onderzocht per cohort door de dagdosis of het aantal doseringsdagen te wijzigen (zie het geplande dosisescalatieschema). Voor elke dosisniveau combinatie worden ten minste 3 patiënten opgenomen. Zodra er zich bij 2 of meer patiënten van de 3 tot 6 patiënten bij een bepaald dosisniveau tijdens de eerste behandelingscyclus (één cyclus duurt 21 dagen) een DLT voordoet, vindt er geen verdere dosisescalatie meer plaats. De MTD wordt gedefinieerd als het hoogste dosisniveau waarbij bij niet meer dan 1 op de 6 patiënten dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) zijn opgetreden. De RDE wordt bepaald op basis van alle beschikbare

farmacokinetische en veiligheidsgegevens, en dit dosisschema wordt in deel 2 van de studie aangehouden. Indien nodig geacht, kan elk dosisniveau met extra patiënten worden uitgebreid. Op grond van de werkzaamheids- en veiligheidsgegevens van deel 1 kan worden besloten om bij uitgebreide patiëntcohorten (deel 2) diverse geschikte dosisschema's verder te onderzoeken om de optimale baten-risicoverhouding van deze combinaties vast te stellen. *

Deel 2: uitgebreide cohorten Dit deel van de studie omvat 3 cohorten van patiënten met borst-, ovarium- of endometriumkanker volgens de inclusie- en exclusiecriteria. In elk cohort worden maximaal 16 patiënten opgenomen. Als twee of meer van de 16 patiënten een respons vertonen, kunnen er maximaal 14 extra patiënten worden opgenomen tot in totaal 30 patiënten per cohort. Alle patiënten, van beide delen van de studie, krijgen elke drie weken een infusie van SYD985 met een aanvangsdosis van 0,9 mg/kg in combinatie met niraparib tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Tijdens de eerste twee behandelingscycli moeten de patiënten ten minste wekelijks naar het ziekenhuis komen voor veiligheidsbeoordelingen, gevolgd door één bezoek bij volgende cycli (op de dag dat SYD985 wordt toegediend). Er vindt bloedafname voor farmacokinetisch onderzoek plaats, waarvoor tijdens cyclus 1 en 2 extra bezoeken nodig zijn op alle locaties die deelnemen aan deel 1 van de studie (zie stroomdiagram). Dertig (30) dagen na het bezoek bij stopzetting van de behandeling wordt een follow-up bezoek gepland en de patiënten worden verder elke 3 maanden gevolgd om de datum van ziekteprogressie (in geval van stopzetting van de behandeling zonder progressie) en de algehele overleving te beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksgeneesmiddel, wijze van toediening: SYD985 (Byondis BV, Nederland): [vic-]trastuzumab duocarmazine Injectieflacons met het geneesmiddel bevatten 80 mg steriel gelyofiliseerd SYD985 dat voor gebruik moet worden gereconstitueerd met 8,0 ml steriel water voor injectie om een oplossing van 10 mg/ml te verkrijgen. Injectieflacons met het geneesmiddel SYD985 moeten tot gebruik worden bewaard bij 2 tot 8 °C. Alle patiënten worden behandeld met SYD985 in een dosis van 0,9 mg/kg elke drie weken (Q3W). De berekende hoeveelheid gereconstitueerde oplossing moet worden toegevoegd aan een infuuszak met daarin 100 ml 0,9% natriumchloride zonder verdere toevoegingen. SYD985 wordt intraveneus toegediend gedurende 60 minuten voor de eerste infusie en indien het goed wordt verdragen, kunnen de volgende infusies worden toegediend in een periode van 30 minuten. Niraparib (Zejula®, TESARO Bio Netherlands BV, Nederland): niraparib-tosylaatchloride Harde capsules (wit/paars) met 100 mg niraparib voor orale toediening volgens protocolspecifieke doseringsinstructies. De capsules moeten in hun geheel worden doorgeslikt met water, mogen niet worden fijngemaakt en er mag niet op worden gekauwd. De capsules kunnen onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Er kan geconcludeerd worden op basis van Fase I ervaring met SYD985 dat er een

positief voordeel/risico profiel is voor patiënten met voortgeschreden HER2-expressieve kankers om behandeling met SYD985 in overweging te nemen en dat onderzoek van de SYD985/niraparib combinatie wetenschappelijk, mechanistisch en klinisch plausibel is. Ontwikkeling van een verdraagbaar combinatieregime zou een nieuwe behandelingsoptie voor zwaar voorbehandelde kankerpatiënten opgenomen in Deel I van de studie kunnen zijn. Relevantie is het hoogste voor de patiënten met borst-, eierstok- of baarmoederslijmvlieskanker, opgenomen in Deel 2 van deze studie omdat de frequentie van een DDR-profiel relatief veelvoorkomend is bij deze patiënten waardoor van de combinatie van behandeling met HER2- als doel plus PARP-remming een verdere verhoging van het voordeel-risico profiel verwacht wordt in vergelijking met SYD985 of PARP- remming alleen.

Vaak worden veiligheidstests zoals oog- en lichamelijke onderzoeken, hematologie/biochemie en ECG/LVEF metingen opgenomen in de studie om vroeg toxiciteiten te ontdekken als ze plaatsvinden en ze adequaat te monitoren. Duidelijke instructies betreffende dosisaanpassingen, dosisgave uitstel, reductie of beëindiging worden beschreven in Sectie 9.8, specifiek voor oog-, long- hart- en hematologische toxiciteit. Daarbovenop zullen onderzoekers geïnstrueerd worden om voorzichtig de tumor evaluatiescans te beoordelen op enige veranderingen in de longen. Patiënten met een medische geschiedenis of aanwezigheid van kerratitis, verminderde hartfunctie en/of longziekte worden van de studie uitgesloten, omdat deze patiënten een hoger risico lopen om significante toxiciteit gerelateerd aan de behandeling op te lopen.

Contactpersonen

Publiek

Byondis BV

Microweg 22
Nijmegen 6545 CM
NL

Wetenschappelijk

Byondis BV

Microweg 22
Nijmegen 6545 CM
NL

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)

De studiepopulatie bestaat uit patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren, die voldoen aan de volgende in- en exclusiecriteria: Inclusiecriteria: 1. Man of vrouw, leeftijd ≥ 18 jaar op het tijdstip van ondertekening van het eerste geïnformeerde toestemmingsformulier; 2. Patiënt met een histologisch bevestigde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumor met progressie bij gebruik van standaardtherapie of voor wie geen standaardtherapie bestaat, met de volgende beperking: Deel 1: solide tumoren ongeacht de oorsprong; Deel 2: borstkanker, ovariumkanker of endometriumcarcinoom/-carcinosarcoom; 3. HER2-tumorstatus ten minste 1+ zoals immunohistochemisch (IHC) is vastgesteld door het plaatselijke laboratorium; 4. Aanwezigheid van een tumorlaesie waaruit een biopsie kan worden afgenomen en de patiënt moet bereid zijn een vers biopsie af te staan voor centraal HER2-onderzoek en genetisch onderzoek, tenzij er voldoende (door biopsie verkregen) tumormateriaal beschikbaar is dat < 6 maanden vóór ondertekening van het geïnformeerde toestemmingsformulier van het hoofdonderzoek is afgenomen; 5. Ten minste één meetbare kankerlaesie zoals gedefinieerd volgens de Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (RECIST versie 1.1); 6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus ≤ 1 ; 7. Toereikende orgaanfunctie, zoals aangetoond aan de hand van de volgende laboratoriumwaarden: - absolute neutrofielentelling $\geq 1,5 \times 10^9/l$; - bloedplaatjes telling $\geq 100 \times 10^9/l$; - hemoglobine $\geq 10,0$ g/dl of 6,2 mmol/l; - totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN); - aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT) $\leq 3,0 \times$ ULN (of $\leq 5,0 \times$ ULN bij aanwezigheid van levermetastasen); - serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ ULN; 8. Vrouwen die zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten tijdens de studie en gedurende maximaal 6 maanden na de laatste behandeling met het

onderzoeksgeneesmiddel zeer effectieve anticonceptie gebruiken. Dit is niet vereist in geval de patiënt of enige partner chirurgisch is gesteriliseerd of in geval de patiënt daadwerkelijk afziet van seksuele activiteit.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria: 1. Eerder behandeld met: a. DUBA-bevattende antilichaam-geneesmiddelconjugaten wanneer dan ook; b. Behandeling met anthracyclinen binnen 8 weken voor aanvang van de studiebehandeling; c. Een andere antikankerbehandeling waaronder chemotherapie, immunotherapie of onderzoeksgeneesmiddelen binnen 4 weken voor aanvang van de studiebehandeling of 5 keer de halfwaardetijd van de behandeling, welke periode korter is; d. Radiotherapie binnen 4 weken voor aanvang van de studiebehandeling of binnen 1 week voor palliatieve zorg (zolang de longen niet werden blootgesteld); e. Hormoonbehandeling binnen 1 week voor aanvang van de studiebehandeling. De patiënt moet voldoende hersteld zijn van eventuele behandelingsgerelateerde toxiciteiten tot NCI CTCAE graad ≤ 1 (behalve voor toxiciteiten die volgens de onderzoeker geen veiligheidsrisico voor de patiënt vormen); 2. Voorgeschiedenis van infusiegerelateerde reacties en/of overgevoeligheid voor trastuzumabbevattende behandeling, niraparib of hulpstoffen van de studiegeneesmiddelen (bijv. lactose of tartrazine in niraparib) die leidden tot permanente stopzetting van de behandeling; 3. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van keratitis; 4. Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) $< 50\%$ zoals beoordeeld door echocardiografie of een 'multigated acquisition' (MUGA) -scan bij screening, of een voorgeschiedenis van een klinisch significante afname van de LVEF tijdens een eerdere trastuzumabbevattende behandeling die leidde tot permanente stopzetting van de behandeling; 5. Voorgeschiedenis (binnen 6 maanden voor aanvang van de studiebehandeling) of de aanwezigheid van klinisch significante cardiovasculaire ziekte zoals instabiele angina pectoris, congestief hartfalen, myocardinfarct, ongecontroleerde hypertensie of hartritmestoornis die medicamenteuze behandeling noodzakelijk maakt; 6. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van idiopathische longfibrose, organiserende pneumonie (bijv. bronchiolitis obliterans), geneesmiddelgeïnduceerde pneumonitis, of idiopathische pneumonitis, of aanwijzingen voor actieve pneumonitis op een CT-scan van de thorax bij screening; 7. Ernstige, niet onder controle gebrachte systemische ziekte (bijv. klinisch significante cardiovasculaire, pulmonale of metabole ziekte) bij screening; 8. Symptomatische hersenmetastasen, hersenmetastasen met noodzaak van steroïdbehandeling van de symptomen of behandeling voor hersenmetastasen binnen 8 weken voor aanvang van de studiebehandeling; 9. Bekende actieve hepatitis B-, C- of E-infectie; 10. Zware operatieve ingreep binnen 4 weken voor aanvang van de studiebehandeling; 11. Zwangerschap of het geven van borstvoeding; 12. Andere aandoening die volgens de onderzoeker de veiligheid van de patiënt of

het vermogen van de patiënt om de studie te voltooien in gevaar zou brengen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 31-05-2021

Aantal proefpersonen: 5

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: SYD985

Generieke naam: SYD985 (trastuzumab vc seco-DUBA INN) - trastuzumab duocarmazine

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: zejula

Generieke naam: niraparib

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-03-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2023
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
EudraCT	EUCTR2019-002937-12-NL
CCMO	NL72514.091.20