

Een vervolgonderzoek naar de veiligheid op de lange termijn van mavacamten (MYK-461) bij volwassenen met hypertrofe cardiomyopathie die het MAVERICK-HCM-onderzoek (MYK-461-006) of het EXPLORER-HCM-onderzoek (MYK-461-005) hebben afgerond (MAVA-LTE)

Gepubliceerd: 04-06-2019 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502858-14-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. primaire doelstelling: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van mavacamten bij deelnemers met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hart- en vaataandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54979

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAVA-LTE

Aandoening

- Hart- en vaataandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

1 - Een vervolgonderzoek naar de veiligheid op de lange termijn van mavacamten (MYK- ... 6-05-2025

erfelijke hartziekte, Hartspierziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MyoKardia, Inc.

Overige ondersteuning: MyoKardia Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hypertrofische cardiomyopathie, Mavacamten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

- Incidentie van belangrijke hartbijwerkingen (overlijden, beroerte, acuut myocardinfarct)
- Incidentie van hospitalisaties (zowel cardiovasculair [CV] als niet-CV)
- De incidentie van voorvallen van hartfalen (HF) (inclusief HF-hospitalisaties en dringende eerste hulp/poliklinische bezoeken voor HF)
- Incidentie van atriumfibrillatie/atriumflutter (nieuw vanaf het screeningbezoek)
- Incidentie van ICD-ontladingen en gereanimeerde hartstilstand
- Incidentie van ventriculaire tachyritmieën (inclusief ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie)
- Incidentie van alle bijwerkingen die mogelijk verband houden met QT-verlening (torsades de pointes, CV of plots overlijden, aanhoudende ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie en flutter, syncope en stuiptrekkingen)
- Frequentie en ernst van bijwerkingen die optreden tijdens de behandeling,

ernstige bijwerkingen die optreden tijdens de behandeling en

laboratoriumafwijkingen (inclusief trends in NT-proBNP)

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid en farmacodynamiek:

- Verandering ten opzichte van de baseline in echocardiografische parameters van de systolische functie (bv. LVEF) en diastolische functie (bv. pieksnelheid van vroege diastolische septale en laterale beweging van de mitralisklepring [e^*], verhouding van de pieksnelheid van vroege diastolische transmitrale stroom [E] tot e^* [E/e^*], verhouding van E tot pieksnelheid van late transmitrale stroom [A] [E/A], pulmonaire arteriële systolische druk, grootte van het linker atrium) in de loop van de tijd
- Verandering ten opzichte van de baseline in rust en postValsalva LVOT-gradiënt (alleen EXPLORER-HCMdeelnemers)
- Verandering ten opzichte van de baseline in New York Heart Association (NYHA) functionele klasse in de loop van de tijd
- Verandering ten opzichte van de baseline in NT-proBNP in de loop van de tijd
- Frequentie van harttransplantatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MyoKardia ontwikkelt mavacamten, een 'cardiac myosin modulator', voor de behandeling van patiënten met symptomatische HCM, een aandoening met een aanzienlijke onvervulde medische behoefte, met de doelstellingen om ventriculaire vullingsdrukken te verminderen, de symptomen te verbeteren en de inspanningscapaciteit te vergroten.

MyoKardia heeft de huidige studie ontworpen om langetermijngegevens te genereren bij deelnemers met symptomatische nHCM en oHCM

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502858-14-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

primaire doelstelling:

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van mavacamten bij deelnemers met hypertrofische cardiomyopathie (HCM), die eerder geregistreerd waren in 1 van de 2 placebogecontroleerde studies: MAVERICK-HCM (MYK-461006) voor niet-obstructieve HCM (nHCM) en EXPLORER-HCM (MYK-461-005) voor obstructieve HCM (oHCM).

secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van de effecten op lange termijn van mavacamten op de symptomen en de echocardiografische metingen van de hartfunctie
- Het beoordelen van de linkerventrikeluitstroombaan (LVOT)-obstructie zoals bepaald aan de hand van Dopplerechocardiografie in het EXPLORER-LTE-cohort

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrische studie ter evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van mavacamten in 2 cohorten:

- Tot 60 deelnemers met nHCM die de MAVERICK-HCM studie tot en met week 24 hebben voltooid en beginnen met de screening voor deze studie binnen 90 dagen na het bezoek aan het einde van de MAVERICK-HCM-studie (EOS, end of study)
- Tot 250 deelnemers met oHCM die de EXPLORER-HCM studie tot en met week 38 hebben voltooid en beginnen met de screening voor deze studie binnen 90 dagen na het EOSbezoek van de EXPLORER-HCM-studie

Alle deelnemers ontvangen eenmaal daags (q.d.) het actieve studiegeneesmiddel (mavacamten) , maar hun status (actief middel of placebo) in de hoofdstudie zal geblindeerd blijven omdat de patiënten in de studies parallel worden geregistreerd.

Alle deelnemers ondergaan dezelfde beoordelingen en bezoekschema (per cohort), om de blinding van toewijzing van het studiegeneesmiddel in de hoofdstudie te behouden.

Screeningperiode (dag -28 tot dag -1)

Deelnemers aan deze studie zullen worden geselecteerd om ervoor te zorgen dat ze aan de selectiecriteria blijven voldoen. De resultaten van de beoordelingen uit het EOS-bezoek van de hoofdstudie kunnen worden gebruikt als screeningwaarden ter bevestiging van geschiktheid voor deze studie, als de deelnemer het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) binnen 28 dagen na het EOSbezoek van de hoofdstudie ondertekent.

Als er meer dan 28 dagen, maar minder dan 90 dagen zijn verstreken sinds het EOS-bezoek van de hoofdstudie, moeten de deelnemers vóór registratie volgens het protocol een volledig screeningbezoek ondergaan. Zodra een deelnemer het ICF ondertekent, begint het screeningvenster en moeten de deelnemers het baselinebezoek (dag 1) binnen 28 dagen voltooien.

Voor beide cohorten kan het interval van 90 dagen om de screening te beginnen, indien nodig, worden verlengd onder speciale omstandigheden en met de schriftelijke toestemming van de medische monitor van MyoKardia. Deelnemers die niet aan alle registratiecriteria voldoen, kunnen opnieuw worden geselecteerd. De medische monitor van MyoKardia moet worden gecontacteerd voor overleg over de specifieke situatie.

Behandelingsperiode (dag 1 tot week 252/einde van de behandeling)
Deelnemers die aan alle selectiecriteria voldoen, ondergaan de baselinebeoordelingen (dag 1), gevolgd door geplande bezoeken tot en met week 104/einde van de behandeling (EOT) zoals beschreven in tabel 1 of tabel 2. De bezoeken aan de kliniek omvatten, maar zijn niet beperkt tot, klinische evaluatiesymptomen, beoordeling van bijwerkingen (adverse events, AE)/ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE), elektrocardiogrammen (ecg's), PK-stalen, transthoracale echocardiografie (TTE) en laboratoriumbeoordelingen, zoals N-terminaal pro b-type natriuretisch peptide (NT-proBNP).

Voor de MAVERICK-LTE-cohort alleen

- Er zal ook een arteriële bloeddruk golfmorfologie worden uitgevoerd.
- Deze cohort zal in week 6 één extra bezoek ondergaan voor dosisaanpassing op basis van de beoordelingen in week 4.

Voor de EXPLORER-LTE-cohort alleen

- De dosisaanpassingen zullen gedaan worden op basis van gegevens van het in het centrum afgelezen echocardiogram in week 4, week 8 en week 12. De onderzoekers van het onderzoekscentrum zullen niet geblindeerd zijn voor de resultaten van de in het centrum afgelezen echocardiografie van deze bezoeken. De echocardiogrammen worden ook verzonden naar een centraal laboratorium voor toekomstige beoordeling tijdens de gegevensanalyse.
- Er wordt in week 24 een in het centrum afgelezen stressecardiogram

uitgevoerd, voor het beoordelen van de LVOT-gradiënt na lichaamsbeweging, en om te bepalen of verdere dosisaanpassing mogelijk nodig is (te bespreken met de medische monitor van MyoKardia). Deelnemers die in week 24 een dosisaanpassing ondergaan, zullen worden gevraagd om 28 dagen later (+/-7 dagen) terug te komen voor een echocardiografische beoordeling van hun LVOT-gradiënt. Herhaling van een volgende echocardiografische beoordeling van de LVOT-gradiënt na lichaamsbeweging zal afhangen van het oordeel van de onderzoeker.

- Bij elk bezoek na week 24, als de in het centrum afgelezen LVOT-gradiënt met Valsalva-manoeuvre >30 mm Hg is en LVEF $\geq 50\%$ is, kan na overleg met de medische monitor van MyoKardia een dosisverhoging worden overwogen.
- PRO-beoordelingen worden in het centrum uitgevoerd

Onderzoeksproduct en/of interventie

MAVERICK-LTE-deelnemers Alle deelnemers krijgen mavacamten-capsules met onmiddellijke afgifte om 1 van de 2 doelgeneesmiddelconcentraties te bereiken (groep 1: ~ 200 ng/ml; groep 2: ~ 500 ng/ml). Het studiegeneesmiddel zal als 1 capsule q.d. via de mond worden toegediend. De toewijzing aan de groep en de dosissterkte uit de eerdere studie zullen geblindeerd zijn. Vanaf dag 1 zullen deelnemers die het actieve studiegeneesmiddel in MAVERICK-HCM hebben ontvangen, beginnen met mavacamten aan hetzelfde dosisniveau dat zij tijdens het EOT-bezoek (week 16) ontvingen. Deze deelnemers ondergaan dezelfde beoordelingen en hetzelfde bezoekschema als deelnemers die een placebo kregen in MAVERICK-HCM, om de blindering te behouden (bv. studiebezoeken in week 4 en week 6). Als in de MAVERICK-HCM-studie in week 16 (EOT) een deelnemer een PK van ≥ 1000 ng/ml heeft, dan is de aanvangsdosis voor deze studie: • 5 mg als de dosis bij EOT 15 mg of 10 mg was • 2,5 mg als de dosis bij EOT 5 mg was Deelnemers die placebo kregen in MAVERICK-HCM worden in een 1:1 ratio naar groep 1 of groep 2 gerandomiseerd. De randomisatie wordt gestratificeerd volgens huidige behandeling met bètablokker (ja of nee). Ze ontvangen een aanvangsdosis van 5 mg en ondergaan een geblindeerde dosisaanpassing via een interactief responsstelsel (IXRS) in week 6, op basis van de beoordelingen in week 4. **EXPLORER-LTE-deelnemers** De deelnemers krijgen gedurende 4 weken mavacamten-capsules met onmiddellijke afgifte bij een aanvangsdosis van 5 mg q.d., tenzij anders vermeld in paragraaf 7. De dosisaanpassingen zullen plaatsvinden op de dag van het bezoek, op basis van de in het centrum afgelezen resultaten van de TTE-beoordeling. Alle dosisaanpassingen vinden plaats via de IXRS, op basis van de TTE-gegevens die door het onderzoekscentrum zijn ingevoerd.

Inschatting van belasting en risico

De volgende informatie over bijwerkingen werd verkregen uit onderzoeken naar mavacamten bij patiënten met HCM sinds 30 oktober 2020. Sinds 30 oktober 2020 zijn meer dan 300 proefpersonen opgenomen in voltooide en nog lopende onderzoeken en behandeld met mavacamten.

Bijwerkingen die worden beschouwd als gerelateerd aan mavacamten
In een klinisch onderzoek van proefpersonen met obstructieve HCM

- Duizeligheid (zeer vaak, licht of matig, niet ernstig)
 - o In het klinische hoofdonderzoek kwam duizeligheid tijdens de behandelingsperiode voor bij 17% van de proefpersonen die behandeld werden met mavacamten en bij 12% van de proefpersonen die placebo kregen.
- Hartfalen vanwege systolische disfunctie (vaak, zwaar, ernstig)
 - o Hartfalen kwam tijdens de behandelingsperiode voor bij 2% van de proefpersonen die behandeld werden met mavacamten en bij 2% van de proefpersonen die placebo kregen in het klinische hoofdonderzoek.
 - o Systolische disfunctie (gemeten als linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) <50% op echocardiografie) kwam tijdens de behandelingsperiode voor bij 6% van de proefpersonen die behandeld werden met mavacamten en bij 2% van de proefpersonen die placebo kregen in het klinische hoofdonderzoek.
 - o In klinische onderzoeken in het algemeen waren hartfalen en systolische disfunctie in verband met mavacamten omkeerbaar na stopzetting van mavacamten.

In een klinisch onderzoek van proefpersonen met niet-obstructieve HCM kwamen kortdurende, verminderde ejectiefracties voor, oftewel een afname van het vermogen van het hart om bloed te pompen, bij 5 proefpersonen (12,5%) die mavacamten gebruikten. Dit leidde tot stopzetting van het onderzoeksmiddel. Alle 5 de patiënten herstelden na stopzetting van mavacamten.

Andere mogelijke risico*s onder evaluatie:

Veranderingen in de elektrische activiteit van het hart (verlengd QT-interval): in onderzoeken die bij gezonde proefpersonen werden uitgevoerd, zijn kleine veranderingen in de elektrische activiteit van het hart waargenomen bij hogere geteste doses mavacamten. Uit andere laboratoriumonderzoeken en andere onderzoeken met dieren is echter gebleken dat deze veranderingen in de elektrische activiteit van het hart naar verwachting niet zullen leiden tot onregelmatige hartslag. Bovendien kwamen deze veranderingen in de elektrische activiteit van het hart (verlengd QTc-interval) bij patiënten met HCM niet vaker voor bij patiënten die behandeld werden met mavacamten dan bij patiënten die placebo kregen. Er heeft geen verhoging van een gevaarlijke onderbreking van hartritmes in verband met verlengd QTc-interval plaatsgevonden bij patiënten met HCM die behandeld werden met mavacamten. Er is geen informatie over QTc-verlenging bij patiënten met andere soortenhartfalen.

Contactpersonen

Publiek

MyoKardia, Inc.

Sierra Point Parkway 1000
Brisbane CA 94005

US

Wetenschappelijk

MyoKardia, Inc.

Sierra Point Parkway 1000
Brisbane CA 94005
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. De hoofdstudie hebben voltooid tot en met het EOS-bezoek, binnen 90 dagen na ondertekening van de toestemming.
(Deelnemers die buiten het tijdvenster van 90 dagen van het EOS-bezoek vallen, kunnen in deze studie worden opgenomen in afwachting van de goedkeuring van de medische monitor van MyoKardia). Deelnemers die voortijdig zijn gestopt uit de ouderstudie of de MAVA LTE-studie kunnen overwogen worden voor inclusie.
2. In staat zijn om de studievervoersprocedures te begrijpen en na te leven, de risico's die aan de studie verbonden zijn te begrijpen, en geïnformeerde toestemming geven volgens de federale, lokale en institutionele richtlijnen voordat de eerste studiespecifieke procedure start
3. Een lichaamsgewicht van meer dan 45 kg hebben tijdens het screeningbezoek of op dag 1 (het gewicht op dag 1 moet voorafgaand aan de dosering worden gecontroleerd)
4. Adequate akoestische vensters hebben om nauwkeurige TTE's mogelijk te maken (zie de handleiding voor echocardiografie van het centrum)
5. Een gedocumenteerde LVEF $\geq 50\%$ hebben, afgelezen door een centraal echocardiografielaboratorium van de TTE inrust bij de screening

6. Veiligheidslaboratoriumwaarden binnen de normale waarden (volgens het referentiebereik van het centraal laboratorium) hebben; een deelnemer met veiligheidslaboratoriumwaarden buiten de normale grenzen kan echter toch ingeschreven worden als hij of zij beantwoordt aan alle van de volgende criteria:

- De veiligheidslaboratoriumwaarde buiten de normale grenzen wordt door de onderzoeker als klinisch onbelangrijk beschouwd
- Als er een alanine-aminotransferase- of aspartaataminotransferase resultaat is, moet de waarde $< 3 \times$ de bovengrens van het laboratoriumreferentiebereik zijn
- De geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, gecorrigeerd op lichaams grootte, is ≥ 30 ml/min/1,73 m²

7. Vrouwelijke deelnemers mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven en, indien seksueel actief, moeten één van de volgende zeer effectieve anticonceptiemethodes gebruiken vanaf het screeningbezoek tot en met 90 dagen na de laatste dosis van experimenteel geneesmiddel (IMP, Investigational Medicinal Product).

- gecombineerde (oestrogeen- en progestageenbevattende) hormonale anticonceptie geassocieerd met ovulatieremming of hormonale anticonceptie met alleen progestageengeassocieerd met ovulatieremming door orale, implanteerbare of injecteerbare toedieningsweg
- spiraaltje (IUD, intrauterine device)
- hormoonspiraaltje (IUS, intrauterine hormone-releasingsystem)
- bilaterale tubaire occlusie
- de vrouw is chirurgisch gesteriliseerd sinds 6 maanden of postmenopauzaal sinds 1 jaar. Permanente sterilisatie omvat hysterectomie, bilaterale ovariëctomie, bilaterale salpingectomie en/of gedocumenteerde bilaterale tubaire occlusie ten minste 6 maanden voor de screening. Vrouwen worden als postmenopauzaal beschouwd als ze voor minstens 1 jaar of meer na stopzetting van alle exogene hormonale behandelingen amenorroe hebben en hun follikelstimulerende hormoongehalten (FSH) in het postmenopauzale bereik zijn.
- Naast de bovenstaande vereisten voor anticonceptie voor vrouwelijke deelnemers, moeten mannelijke partners ook een anticonceptiemethode gebruiken (bv. barrièremethode, condoom of vasectomie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanhoudende of permanente atriumfibrillatie hebben en geen anticoagulantia gebruiken gedurende ten minste 4 weken voorafgaand en/of de hartslag is niet voldoende onder controle (Opmerking: deelnemers met aanhoudende of permanente atriumfibrillatie die worden behandeld met anticoagulantia en waarvan de hartslag voldoende onder controle is, worden toegelaten)

2. Neemt momenteel of heeft binnen 14 dagen van de screening een niet-toegestane medicatie genomen, zoals cytochroom P450 (CYP) 2C19-remmer (bv. omeprazol), eensterke CYP 3A4-remmer of sint-janskruid
3. Heeft een QTcF >500 ms bij screening of enige andere ecg afwijking waarvan de onderzoeker acht dat het een risico vormt voor de veiligheid van de deelnemer (bv. tweedegraads atrioventriculair blok type II)
4. Heeft gedocumenteerde obstructieve kransslagaderziekte (>70% stenose in een of meerdere epicardialekransslagaders) of een voorgeschiedenis van myocardinfarct
5. Heeft gekende matige of ernstige (naar het oordeel van de onderzoeker) stenose van de aortaklep bij hetscreeningbezoek
6. Heeft overgevoeligheid voor één van de componenten vande mavacamten formulering
7. Heeft deelgenomen aan een klinische studie waarbij dedeelnemer gelijk welk studiegeneesmiddel kreeg (of gebruikt momenteel een onderzoeksapparaat) binnen 30 dagen vóór de screening, of minstens 5 keer de respectievelijke eliminatiehalfwaardetijd (welke daarvan ook het langste is), behalve voor deelname aan MAVERICK-HCM of EXPLORER-HCM. Voorafgaande deelname aan een niet-interventionele observationele studie is toegestaan.
8. Heeft een voorgeschiedenis van syncope of een voorgeschiedenis van aanhoudende ventriculairetachyaritmie met lichaamsbeweging tussen het EOS-bezoek van de hoofdstudie en het screeningbezoek.
9. Heeft een voorgeschiedenis van gereanimeerde plotse hartstilstand of gekende voorgeschiedenis van een adequate ontlading van een implanteerbare cardioverter*defibrillator(ICD, implantable cardioverter-defibrillator) bij levensbedreigende ventriculaire aritmie tussen het EOS- bezoek van de hoofdstudie en het screeningbezoek. (Opmerking: een voorgeschiedenis van antitachycardiestimulatie (ATP) is toegestaan)
10. Momenteel behandeld met disopyramide of ranolazine (binnen 14 dagen voorafgaand aan het screeningbezoek) of geplande behandeling met disopyramide of ranolazine tijdens de studie
11. Momenteel behandeld of geplande behandeling tijdens de studie met een combinatie van een bètablokker en verapamil of een combinatie van een bètablokker en diltiazem
12. Heeft een acute of ernstige comorbide aandoening (bv. belangrijke infectie of een hematologische, renale, metabolische, gastro-intestinale of endocriene stoornis) die, naar het oordeel van de onderzoeker, zou kunnen leiden tot vroegtijdige beëindiging van de studiedeelname, of die de meting of interpretatie van de doeltreffendheids- en veiligheidsbeoordelingen in de studie zou kunnen verstoren
13. Voorgeschiedenis van klinisch significante maligne ziekte die zich sinds de registratie in de hoofdstudie heeft ontwikkeld
 - Deelnemers die succesvol behandeld werden voor nietmetastatisch cutaan plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom of die voldoende behandeld werden voor baarmoederhalscarcinoom in situ of ductaal borstcarcinoom in situ (DCIS), kunnen ingeschreven worden in de studie
14. Niet in staat zijn om de studievereisten na te leven, inclusief het aantal

vereiste bezoeken aan het klinisch centrum

15. Is in dienst van of is een familielid van iemand die in dienst is van MyoKardia, de onderzoeker, of zijn/haar personeel of familie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-01-2020
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mavacamten
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2019

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	CTIS2022-502858-14-00
EudraCT	EUCTR2018-004039-64-NL
CCMO	NL70105.028.19
Ander register	nog niet bekend