

Een fase 4, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek ter evaluatie van het effect van obeticholzuur op klinische uitkomsten bij proefpersonen met primaire biliaire cholangitis

Gepubliceerd: 11-11-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Om het effect van Obetichol Zuur op klinische resultaten bij patiënten met primaire biliaire cholangitis te evalueren

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55722

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Klinische resultaten met Obeticholzuur (OCA) in Leverbehandeling (COBALT)

Aandoening

- Lever- en galwegaandoeningen

Synoniemen aandoening

lever cirrose, Primaire biliaire cirrose

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Intercept Pharmaceuticals, Inc

Overige ondersteuning: Intercept Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biliaire, Cholangitis, Obetichol, zuur

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatie van het effect van OCA vergeleken met placebo, in combinatie met de erkende plaatselijke zorgstandaard, op klinische uitkomsten bij proefpersonen met primaire biliaire cholangitis (PBC) gemeten qua tijd tot het eerste optreden van enige van de volgende gearbitreerde voorvallen, afgeleid als een samengesteld eindpunt van voorvallen:

- * overlijden (alle oorzaken)
- * levertransplantatie
- * MELD (Model of Endstage Liver Disease)-score * 15
- * ziekenhuisopname (gedefinieerd als verblijf van 24 uur of langer) voor een nieuw optreden of herhaald optreden van:
 - * I. varicesbloeding
 - * II. hepatische encefalopathie (gedefinieerd als een West Haven-score * 2)
 - * III. spontane bacteriële peritonitis (bevestigd door diagnostische paracentese)
- * ongecontroleerde ascites (voor diuretica resistente ascites die therapeutische paracentese noodzakelijk maakt met een regelmaat van ten minste tweemaal per maand)

* hepatocellulair carcinoom bevestigd door 2 complementaire
beeldvormingsmodaliteiten

Secundaire uitkomstmaten

Evaluatie van het effect van OCA vergeleken met placebo op de tijd tot het eerste optreden van elke afzonderlijke component van het hierboven vermelde primaire eindpunt.

Evaluatie van het effect van OCA vergeleken met placebo op de tijd tot voorkomen lever-gerelateerd overlijden

Evaluatie van het effect van OCA vergeleken met placebo op de tijd tot progressie van de cirrhose

Evaluatie van het effect van OCA vergeleken met placebo op de tijd tot voorkomen van HCC

Evaluatie van het effect van OCA vergeleken met placebo bij het voortschrijden van de ziekte aan de hand van:

* biochemisch leveronderzoek

* markers voor ontsteking en fibrose

Evaluatie van het effect van OCA vergeleken met historische controles op levergerelateerde klinische uitkomsten.

Karakteriseren van de farmacokinetiek van OCA en conjugaten daarvan in een subgroep proefpersonen.

Evaluatie van de uitkomsten qua gezondheid en van de farmaco-economische factoren waaronder kosten-batenanalyse, benutting van hulpbronnen en metingen van kwaliteit van leven bij proefpersonen die behandeld zijn met OCA vergeleken met placebo.

Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid bij proefpersonen die behandeld zijn met OCA vergeleken met placebo.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primaire biliaire cirrose (PBC) is een ernstige, levensbedreigende, cholestatische leverziekte van onbekende etiologie die zonder behandeling vaak ontwikkelt tot leverfibrose en uiteindelijke cirrose, leverdecompensatie en noodzakelijke levertransplantatie of de dood tot gevolg. PBC is een zeldzame ziekte met een prevalentie in de VS van 40,2/100.000 (Kim 2000). PBC treft onevenredig vrouwen ongeveer 10: 1 en wordt meestal gediagnosticeerd bij patiënten tussen 40 tot 60 jaar. Ursodeoxycholzuur (UDCA), een fysiologisch bestanddeel van de menselijke gal, is momenteel de enige goedgekeurd behandeling voor PBC (Lindor 2009). Hoewel UDCA behandeling een duidelijk effect heeft op de behandeling van PBC, vertonen maximaal 50% van de patiënten een suboptimale of helemaal geen reactie op UDCA. Dergelijke patiënten hebben een significant verhoogd risico van een slechte klinische uitkomst vanwege PBC ziekte progressie. Er is een duidelijke medische behoefte aan betere behandelingen voor patiënten met PBC die een onvoldoende respons hebben op UDCA, of degenen die UDCA niet kunnen verdragen (meestal als gevolg van gastrointestinale ongewenste bijwerkingen [AEs]). Obeticholic acid (OCA) is ontwikkeld voor de behandeling van PBC en om patiënten die een onvoldoende respons hebben op of slechte tolerantie hebben van UDCA te voorzien in een nieuwe behandelingsoptie die veilig en effectief is.

OCA is een gemodificeerd galzuur en farnesoid X receptor (FXR) agonist die is verkregen uit de primaire menselijke galzuurintermediären chenodeoxycholinezuur (CDCA). OCA is momenteel in ontwikkeling in de Verenigde Staten (US) en Europa voor de behandeling van PBC en andere chronische leverziekten.

OCA is Orphan Drug Designation verleend in de VS (9 april 2008) en Orphan Medicinal Product Designation in de Europese Unie (27 juli 2010) voor de behandeling van PBC.

In 2016 heeft de FDA goedkeuring verleend voor gebruik van OCA bij behandeling van patiënten met PBC in combinatie met UDCA in volwassenen met onvoldoende respons op UDCA of als monotherapie bij volwassenen intolerant voor UDCA. In December 2016 heeft ook de Europeesche Commissie voorwaardelijke goedkeuring verleend voor Ocaliva bij dezelfde indicatie.

OCA is een 6a-ethyl derivaat van het natuurlijk voorkomende primaire humane

galzuur CDCA, dat het endogene ligand is voor FXR. FXR is een ligand-afhankelijke transcriptiefactor die deel uitmaakt van de nucleaire receptor superfamilie. FXR reguleert diverse doelwitgenen die betrokken zijn bij het reguleren van de galzuur, lipide en glucose homeostase en bij de regulatie van immuun responsen. OCA's krachtige FXR agonistische effecten zijn waarschijnlijk verantwoordelijk voor de grootste werkzaamheid van het onderzoeksproduct.

Sommige van de farmacologische eigenschappen van OCA en andere FXR agonisten die zijn verduidelijkt in dier modellen van chronische leverziekte, toepasselijk in de behandeling van PBC, zijn de volgende:

- Verbetering van de lever choleresis met verminderde ontsteking en necrose
- Preventie en kentering van leverfibrose

Het belangrijkste werkingsmechanisme van OCA, waaronder de choleretic, anti-inflammatoire en anti-fibrotische eigenschappen, ligt ten grondslag aan haar hepatoprotectieve effecten en resulteren in een vermindering van letsels en een verbeterde werking van de lever in een cholestatische leverziekte zoals PBC.

Intercept Pharmaceuticals, Inc. (de sponsor) heeft een standaard batterij aan niet-klinische veiligheidsfarmacologie en toxicologie studies afgerond. Geen grote niet-klinische veiligheidseffecten zijn waargenomen behalve farmacologische hepatische effecten bij hoge doses. Deze farmacologische lever effecten zijn consistent met het detergent effect van galzuur bij buitengewoon grote hepatocellulaire blootstelling.

Doel van het onderzoek

Om het effect van Obetichol Zuur op klinische resultaten bij patiënten met primaire biliare cholangitis te evalueren

Onderzoeksopzet

Dit fase 4, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek zal het effect van OCA op klinische uitkomsten bij proefpersonen met PBC evalueren. Proefpersonen worden gescreend gedurende een 1 tot 8 weken durende screeningperiode voorafgaand aan toetreding tot het onderzoek, zodat herhaaldelijk serumchemiemonsters kunnen worden afgenomen (met een tussenperiode van ten minste 2 weken) om de alkalische-fosfatase (ALP)- en totaal-bilirubinewaarden vóór de behandeling te bevestigen (zie paragraaf 9.7.3). Gemiddelde waarden voor ALP en totaal bilirubine worden berekend met gebruikmaking van alle beschikbare screeningwaarden. Proefpersonen die aan alle criteria voor deelname en geen van de criteria voor uitsluiting voldoen, worden willekeurig ingedeeld (1:1) bij de OCA-behandelgroep of de placebobehandelgroep. De randomisatie wordt gestratificeerd volgens behandeling met ursodeoxycholzuur (UDCA) (ja/nee) en de bilirubinecategorieën bij baseline ($>$ bovenlimiet van normaal [ULN] / $\ast$ ULN). Het onderzoeksproduct (OCA of ermee overeenstemmende placebo) wordt eenmaal

daags via de mond ingenomen. Het onderzoeksproduct wordt gestart met 5 mg OCA of ermee overeenstemmende placebo, voor patiënten die niet-cirrhosisch zijn of geclassificeerd als Child-Pugh A bij de screening. Na 3 maanden behandeling met het onderzoeksproduct wordt de dosis op basis van verdraagbaarheid wellicht verhoogd (tot de maximale dosis van 10 mg OCA of ermee overeenstemmende placebo, op geblindeerde wijze) bij het bezoek na 3 maanden of een daaropvolgend onderzoeksbezoek. Proefpersonen met cirrhose en geclassificeerd als Child-Pugh B of C zullen een gemodereerd dosis regime volgen, en beginnen met wekelijks de 5mg OCA of ermee overeenstemmende placebo. Daarna volgen ze een gemodereerd titratieplan (Protocol Appendix A).

De proefpersonen komen gedurende het verloop van het onderzoek terug voor driemaandelijke bezoeken.

Sub Studie Genetisch onderzoek (optioneel)

Sub Studie Biopsie onderzoek (optioneel, n.v.t. voor NL)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen krijgen of placebo of 5 mg OCA wat getitreerd moet worden tot 10 mg OCA (in een geblindeerde wijze) tijdens de 3-maanden visite of op enig studiebezoek daarna, afhankelijk van de verdraagzaamheid.

Inschatting van belasting en risico

Alle risico's die gepaard gaan met het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel in dit onderzoek zijn op dit moment wellicht niet bekend. Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Gemeld bij meer dan 10% van de patiënten die OCA hebben gebruikt

- * jeuk

Vaak voorkomende bijwerkingen

Gemeld bij meer dan 1%, maar minder dan of gelijk aan 10%, van de patiënten die OCA hebben gebruikt

- * een opgezet gevoel of pijn in de onderbuik

- * gewrichtspijn

- * blauwe plekken

- * constipatie

- * diarree

- * slaapproblemen

- * droge ogen

- * vermoeidheid

- * hoofdpijn

- * geïrriteerde huid, schaafwonden of huidwonden (d.w.z. als gevolg van jeuk)

- * misselijkheid

- * uitslag

Deze bijwerkingen, die gemeld zijn door met OCA behandelde patiënten, zijn mogelijk ook opgetreden als deel van de medische aandoening waarvoor de patiënt

werd behandeld of kunnen zich om andere omstandigheden hebben voorgedaan.

Gebruik van OCA kan ook leiden tot veranderingen in de vetgehaltes in het bloed. Sommige van deze veranderingen zijn in het algemeen in verband gebracht met ongewenste effecten op het hart en de bloedvaten, zoals vernauwing van bloedvaten. Het is niet duidelijk of door OCA veroorzaakte veranderingen in de vetgehaltes in het bloed ook leiden tot ongewenste effecten op het hart en de bloedvaten.

Andere, minder vaak gemelde (bij minder dan 1% van de patiënten) maar significante bijwerkingen waarvan u zich bewust dient te zijn en die u onmiddellijk aan uw onderzoeksarts dient te melden, zijn onder meer verslechtering van de tests van de gezondheid of werking van de lever, geelzucht (geel worden van de huid en/of ogen), vochtophoping in het maaggebied en ontsteking van de galblaas.

Als zich een of meer van deze bijwerkingen voordoen, wordt uw behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel wellicht veranderd en krijgt u wellicht een behandeling van uw onderzoeksarts voor de bijwerkingen.

Bloedafname

Wanneer er bloedmonsters uit een ader worden genomen, kan er enige lichte pijn optreden en bestaat het risico van een blauwe plek op de plaats van de naald. Soms kan iemand duizelig worden of flauwvallen wanneer er bloed wordt afgenomen en er bestaat een zeldzame kans op infectie.

Elektrocardiogram (hartfilmpje)

Er bestaan geen risico's in verband met het ondergaan van een hartfilmpje afgezien van mogelijke lichte roodheid of irritatie op de plek waar de klefelektroden worden geplaatst. Dit is tijdelijk.

Fibroscan® (alleen bepaalde centra)

De Fibroscan® is een echo van de lever zonder bekende risico's. Sommige ziekenhuizen gebruiken dit hulpmiddel niet en dus is het mogelijk dat u dit type scan niet zult ondergaan.

Endoscopie

Voor het endoscopische onderzoek van uw slokdarm (luchtpijp), maag en twaalfvingerige darm (het eerste gedeelte van de dunne darm) wordt er een flexibel slangetje waaraan een lampje en een camera zijn bevestigd, door uw mond en keel geleid. Uw arts kan beelden van uw slokdarm bekijken op een kleurenmonitor. In zeldzame gevallen (minder dan 1 op de 100) kan er een bloeding optreden. De bloeding is gewoonlijk niet hevig en hoeft niet behandeld te worden; in zeer zeldzame gevallen echter (minder dan 1 op de 1.000) is er mogelijk een bloedtransfusie nodig. Een ander zeldzaam risico (ongeveer 1 op de 100) bij endoscopie is infectie. De meeste infecties zijn licht en kunnen met antibiotica worden behandeld. Uw arts kan u vóór de

procedure preventieve antibiotica geven als u een hoger risico loopt om een infectie te krijgen. Scheuren van de slokdarm, maag of twaalfvingerige darm is een zeer zeldzame complicatie van endoscopie. Een scheur in uw slokdarm maakt mogelijk een ziekenhuisopname noodzakelijk, en soms chirurgie om dit te herstellen. Het risico van deze complicatie is zeer gering (minder dan 1 op de 1.000).

Voordat u endoscopie ondergaat, krijgt u gewoonlijk medicatie als kalmering (zodat u zich slaperig voelt en minder pijn voelt). Bij deze medicaties bestaat er een zeer klein risico van een hartaanval, longontsteking of beroerte (slechte bloedstroom naar de hersenen).

Echoscan van de lever

Tijdens een echo wordt er gel op uw huid aangebracht en drukt een opgeleide laborant(e) een klein handheld hulpmiddel, ongeveer ter grootte van een stuk zeep, tegen uw huid boven de plaats die wordt onderzocht en verplaatst hij/zij het zo nodig om een beeld vast te leggen. Er gaan geen bekende risico's gepaard met het ondergaan van een echo van de lever.

Zwangerschap

De effecten van OCA op zwangerschap en het ongeboren kind (de foetus) zijn onbekend. Vrouwen die in staat zijn zwanger te worden, moeten gedurende de gehele onderzoeksperiode en ten minste 30 dagen na het innemen van de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel ten minste één doeltreffende anticonceptiemethode toepassen.

Contactpersonen

Publiek

Intercept Pharmaceuticals, Inc

4760 Eastgate Mall NA
San Diego CA92121
US

Wetenschappelijk

Intercept Pharmaceuticals, Inc

4760 Eastgate Mall NA
San Diego CA92121
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Definitieve of waarschijnlijke diagnose PBC (die overeenkomt met de richtlijnen van de American Association for the Study of Liver Diseases [AASLD] en de Europese Vereniging voor Leveronderzoek [EASL]; Lindor 2009; EASL 2009), zoals aangetoond door de aanwezigheid van * 2 van de volgende 3 diagnostische factoren:
 - a. voorgeschiedenis van verhoogde ALP-spiegels gedurende ten minste 6 maanden
 - b. positieve titer van antimitochondriale antistoffen (AMA) of als AMA negatief is of de titer laag is ($< 1:80$) PBC-specifieke antistoffen (anti-GP210 en/of anti-SP100 en/of antistoffen tegen de belangrijkste M2-componenten [PDC-E2, 2-oxo-glutaarzuur-dehydrogenasecomplex])
 - c. leverbiopsie die overeenkomt met PBC
2. Een gemiddeld totaal bilirubine $> \text{ULN}$ en $* 5x \text{ULN}$ en/of een gemiddelde ALP $> 3x \text{ULN}$
3. Neemt ofwel geen UDCA in (geen dosis UDCA in de afgelopen $* 3$ maanden) of heeft UDCA gedurende ten minste 12 maanden ingenomen met een stabiele dosis gedurende $* 3$ maanden voorafgaande aan dag 0

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van andere, gelijktijdig optredende leverziekten, waaronder:
 - * hepatitis C-virusinfectie
 - * actieve hepatitis B-infectie; proefpersonen die echter geseroconverteerd zijn (negatief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen en hepatitis B-antigeen) kunnen na overleg met de medische toezichthouder mogelijk in het onderzoek worden

opgenomen

*primaire scleroserende cholangitis

*alcoholische leverziekte

*definitieve auto-immune leverziekte of overlappende hepatitis

*niet-alcoholische steatohepatitis

*gilbertsyndroom

2. Aanwezigheid van klinische complicaties van PBC of klinisch significante decompensatie van de lever, waaronder:

*voorgeschiedenis van levertransplantatie, op dit moment op de wachtlijst voor een levertransplantatie staan of een huidige MELD-score ≥ 12 . Proefpersonen die op de wachtlijst voor een levertransplantatie staan ondanks een relatief vroeg ziektestadium (bijvoorbeeld volgens regionale richtlijnen) komen mogelijk in aanmerking zolang ze niet aan enige van de overige criteria voor uitsluiting voldoen

*cirrose met complicaties, waaronder een voorgeschiedenis (in de afgelopen 12 maanden) of aanwezigheid van:

*varicesbloeding

*ongecontroleerde ascites

*encefalopathie

*spontane bacteriële peritonitis

*bekend of vermoed HCC

*eerdere ingreep met transjugulaire intrahepatische portosystemische shunt

*hepatorenaal syndroom (type I of II) of serumcreatinine bij screening (bezoek 1 of 2) $> 2 \text{ mg/dl}$ ($178 \text{ } \mu\text{mol/l}$)

3. Gemiddeld totaal bilirubine $> 5 \times \text{ULN}$

4. Proefpersonen die een maagbypassoperatie (een maagbandoperatie is acceptabel) of ileumresectie hebben ondergaan of voornemens zijn deze te ondergaan

5. Andere medische aandoeningen die de levensverwachting kunnen verminderen, waaronder bekende kankers (behalve carcinomata in situ of andere stabiele, relatief goedaardige aandoeningen)

6. Bij vrouwen: voornemens zijn zwanger te worden, naar bekend zwanger zijn of een positieve urinezwangerschapstest hebben (bevestigd door een positieve serumzwangerschapstest) of borstvoeding geven

7. Bekende voorgeschiedenis van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus

8. Medische aandoeningen die een niet-hepatische toename in ALP kunnen veroorzaken (bijv. ziekte van Paget of fractures in de afgelopen 3 maanden voorafgaand aan Dag 0)

9. Andere klinisch significante medische aandoeningen die niet goed onder controle worden gehouden of waarvan de medicatiebehoefte naar verwachting gedurende het onderzoek zullen veranderen

10. Voorgeschiedenis van alcoholmisbruik of misbruik van andere middelen binnen 1 jaar voorafgaand aan dag 0

11. Deelname aan een ander onderzoek naar een onderzoeksproduct, biologisch middel of medisch hulpmiddel, in de 30 dagen voorafgaand aan de screening.

Deelname aan een eerder onderzoek van OCA is toegestaan binnen een washoutperiode van 3 maanden voorafgaande aan inschrijving in dit onderzoek

12. Zodanige geestelijke labiliteit of incompetentie dat er onzekerheid bestaat

over de validiteit van het informatie- en toestemmingsformulier of het vermogen om het onderzoeksprotocol na te leven

13. Voorgeschiedenis van bekende of vermoede klinisch significante overgevoeligheid voor OCA of enige van de componenten daarvan

14. UDCA naïef (tenzij gecontra-indiceerd)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-08-2017
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Obeticholisch Zuur (OCA)
Generieke naam:	6 α -ethyl chenodeoxycholisch zuur (6-ECDCA); INT-747
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2015

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2021
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	EUCTR2014-005012-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02308111
CCMO	NL54135.091.15