

Veiligheid en effectiviteit van chemoprophylaxe en sporozoïeten immunisatie met *Plasmodium falciparum* NF135 tegen homologe en heterologe malaria-infectie in gezonde vrijwilligers in Nederland

Gepubliceerd: 25-06-2018 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Primaire doelstelling: Om de veiligheid en tolerantie van NF135.C10 sporozoiët immunisatie onder chemoprophylaxis te bepalen
Secundaire doelstellingen: • Bepalen van de dosis-afhankelijke beschermende werkzaamheid van NF135.C10 CPS-immunisatie tegen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44351

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CPS135

Aandoening

- Overige aandoening
- Protozoa-infectieziekten

Synoniemen aandoening

Plasmodium falciparum; malaria

Aandoening

Malaria infectie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum
Overige ondersteuning: MVI

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gecontroleerde humane malaria infectie, Malaria, Plasmodium falciparum, Sporozoïeten immunisatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Frequentie en omvang van bijwerkingen na NF135.C10 CPS immunisatie

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire studie eindpunten

- Tijd om bloedstadiumparasitemie te detecteren door qPCR na malaria challenge.
- Steriele bescherming na gecontroleerde menselijke malaria infectie

Verkennde studie eindpunten

- Het fenotype en cytokineprofiel van P. falciparum specifieke T-cel responsen geïnduceerd door NF135.C10 CPS immunisatie
- De antigeen specificiteit van T-cel responsen geïnduceerd door NF135.C10 CPS immunisatie
- Het immunoglobuline repertoire en de functionele activiteit van P. falciparum specifieke sera en monoklonale antilichamen geïnduceerd door NF135.C10 CPS immunisatie en verkregen van plasmablasten

- Het fenotype en / of de functie van aangeboren en semi-aangeboren immuunrespons op NF135.C10 CPS immunisatie en / of CHMI, inclusief $\gamma\delta$ T cellen, invariant T-cellen, antigeen presenterende cellen, NK cellen en granulocyten
- Epigenetische profielen van aangeboren immuuncel subtypen, met nadruk op zowel activatie (H3K4me3, H3K4me1, H3K27Ac) en repressie (H3K9me3, H3K27me) markers
- RNA-transcriptoom in kaart brengen door middel van whole mRNA-sequencing, PCR en / of microarray

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Malaria, een ziekte veroorzaakt door *Plasmodium falciparum*, is één van de belangrijkste infectieziekten ter wereld. Een effectief vaccin kan de sleutel zijn tot malariabeheer en uitroeiing. Het is herhaaldelijk aangetoond dat Chemo-Profylaxe en Sporozoiet-immunisatie (CPS) een extreem efficiënt methode is voor het induceren van langdurige, steriele, homologe bescherming. Echter, het leverde maar 20% en 10% steriele bescherming tegen heterologe NF135.C10- en NF166.C8-klonen, respectievelijk.

Wij stellen voor om gebruik te maken van de verhoogde leverbesmettelijkheid van NF135.C10, om zo de lading van de late leverstadium te verhogen zonder dat het aantal toegediende sporozoieten moet worden verhoogd. De vermoedelijk gegenereerde hogere titers en het bredere repertoire van specifieke antilichamen kunnen de heterologe bescherming vergroten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Om de veiligheid en tolerantie van NF135.C10 sporozoiet immunisatie onder chemoprofylaxis te bepalen

Secundaire doelstellingen:

- Bepalen van de dosis-afhankelijke beschermende werkzaamheid van NF135.C10 CPS-immunisatie tegen homologe gecontroleerde malaria infecties bij mensen
- Bepalen van de beschermende werkzaamheid van NF135.C10 CPS-immunisatie tegen heterologe NF54 gecontroleerde malaria infectie bij mensen

- Beoordelen van de levensduur van beschermende immuniteit na NF135.C10 CPS-immunisatie tegen homologe challenge (cohort A).

Verkennde doelstellingen:

- Analyse van *P. falciparum* specifieke T-celresponsen in NF135.C10 CPS-geïmmuniseerde vrijwilligers
- Afleiden van het antilichaamrepertoire tegen *P. falciparum* in NF135.C10 CPS-geïmmuniseerde vrijwilligers
- Evaluatie van veranderingen in fenotype en functie van aangeboren en semi-aangeboren immuuncellen na NF135.C10 immunisatie
- De (aangeboren) immunologie van vroegtijdige malariabesmetting te onderzoeken, met specifieke aandacht voor $\gamma\delta$ -T-cellen, monocyten, antigeen presenterende cellen en natural killer cells.
- Analyse van veranderingen in epigenetische en transcriptome profielen van (aangeboren) immuuncellen na NF135.C10 CPS immunisatie en / of na malaria infectie

Onderzoeksopzet

In deze gerandomiseerde en gecontroleerde open label klinische studie worden maximaal 52 vrijwilligers verdeeld over vier groepen om drie immunisaties te ontvangen met 15 NF135.C10 geïnfekteerde *Anopheles* muggen ($n = 30$), 3 immunisaties met 5 NF135.C10 geïnfekteerde muggen ($n = 10$) of geen immunisatie ($n = 12$). Immunisaties worden toegediend onder mefloquine profylaxis in cohort A. Vrijwilligers uit cohort B worden op dag 7 na elke immunisatie behandeld met artemether/lumefantrine.

Negentien weken na de laatste immunisatie zullen alle geïmmuniseerde vrijwilligers plus naïeve controles deelnemen aan een malaria challenge door middel van 5 NF135.C10 geïnfekteerde muggen of 5 NF54 geïnfekteerde muggen. Vrijwilligers worden vervolgens eenmaal per dag op de polikliniek opgevolgd voor qPCR en labmetingen van dag 6 tot dag 21 na de malaria challenge. Op het moment van detectie van bloedstadium parasitemie danwel 28 dagen na de infectie worden alle vrijwilligers behandeld met een curatieve behandeling van Malarone. Na de behandeling zullen alle vrijwilligers worden gecontroleerd op parasieten.

Indien steriele bescherming gelijk of hoger is dan 50% in cohort A, zullen beschermde vrijwilligers ongeveer 10 maanden na de laatste immunisatie, plus 3 nieuwe controles, een tweede malaria challenge ondergaan. Voor deze vrijwilligers bedraagt de totale studietijd maximaal veertien maanden.

Als een van de vrijwilligers niet geschikt is om deel te nemen aan de studie bij inclusie of voor de eerste immunisatie, zal een andere vrijwilliger die door de screening heen is gekomen, als vervanging worden geïnccludeerd. Per cohort zullen er drie reserve vrijwilligers worden gescreend. Voor cohort A zullen de drie reserve-vrijwilligers ook met mefloquine profylaxe beginnen, om patiënten die intolerant zijn voor mefloquine en de studie verlaten voorafgaand

aan de eerste CPS-immunisatie te vervangen, om niet de steekproefgrootte te beïnvloeden. Als deze reserve-vrijwilligers niet gebruikt worden om een vrijwilliger te vervangen, zullen deze reserve-vrijwilligers na de derde dosis mefloquine profylaxe stoppen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1. CPS immunisatie Alle vrijwilligers uit cohort A krijgen eenmaal per week 250 mg mefloquine volgens een standaard profylactisch schema. Zij krijgen in totaal vier doseringen vóór de eerste CPS-immunisatie (na 3 weken). De proefpersonen worden CPS-geïmmuniseerd door middel van steken van 5 of 15 NF135.C10 *P. falciparum* geïnfekteerde *A. stephensi* muggen. Deze procedure wordt driemaal herhaald, om de vier weken. Vrijwilligers zullen doorgaan met mefloquine profylaxe tijdens de CPS immunisatie en gedurende vier weken na de laatste immunisatie. Vrijwilligers uit cohort B worden geïmmuniseerd door middel van steken van 15 NF135.C10 *P. falciparum* geïnfekteerde *A. stephensi* muggen. Deze procedure wordt driemaal herhaald, om de vier weken. Alle vrijwilligers uit cohort B worden op dag 7 na elke immunisatie behandeld met artemether/lumefantrine. Muggen worden voorbereid door technici van het Radboud Malaria centrum en in identieke vakken geplaatst, genummerd met de studiecode van de deelnemers. De behandelingstoewijzing is niet geblindeerd. De infectie van proefpersonen vindt plaats door middel van het plaatsen van een doosje met muggen op de onderarm van de proefpersoon. Direct na het voeden worden de muggen ontleed door een technicus van de malaria unit om na te gaan of de mug gevoed heeft en er sporozoïeten in de speekselklier van de muggen aanwezig zijn. Blootstelling wordt herhaald tot de exacte aantal geïnfekteerde muggenbeten is bereikt. In een eerdere studie was de profylactische dosis mefloquine voldoende om beten van 15 geïnfekteerde muggen (Bijker, Schats et al. 2014) te voorkomen. De in vitro gevoeligheid van NF135.C10 voor mefloquine is vergelijkbaar met NF54 (zie productinformatie). Bij aanwezigheid van vrijwilligers op malaria unit zal er toezicht gehouden worden door één van de klinische onderzoekers. Een andere klinische onderzoeker zal in geval van nood oproepbaar zijn. Noodhulp kits zullen aanwezig zijn op elke locatie. Alle vrijwilligers worden door de arts-onderzoekers onderzocht op dag 6-10 na elke immunisatie. Bij vrijwilligers uit cohort A zal op dag 7-9 bloed worden gebruikt voor dikke druppel onderzoek. De dikke druppel test wordt ook uitgevoerd bij elke vrijwilliger met een temperatuur boven 38,0 ° C na een immunisatie. Bij vrijwilligers uit cohort B wordt tijdens de eerste immunisatie op dag I1+6 t/m dag I1+10 prospectieve qPCR uitgevoerd. Na de tweede en derde immunisatie zal na behandeling met artemether/lumefantrine (op dag I2+10 en I3+10) dikke druppels worden uitgevoerd. Bij alle vrijwilligers uit cohort A en B wordt bloed afgenomen voor (retrospectieve) qPCR op dag 6 tot en met 10 na elke immunisatie. > 2. Gecontroleerde Malaria infectie bij mensen Negentien weken na de laatste CPS-immunisatie zullen alle geïmmuniseerde deelnemers plus controle vrijwilligers een malaria challenge ondergaan. Op de challenge dag worden alle deelnemers blootgesteld aan de beten van vijf NF135.C10 of NF54 stam *P. falciparum* geïnfekteerde muggen gedurende 10 minuten. Vrijwilligers krijgen een lokale behandeling (tripelennamine crème) voor muggenbeten. Direct na de voeding worden de muggen ontleed door een technicus van de malaria unit. De blootstelling wordt herhaald totdat elke vrijwilliger door vijf geïnfekteerde muggen is gestoken. Bij aanwezigheid van vrijwilligers op malaria unit zal er toezicht gehouden worden door één van de klinische onderzoekers. Een andere klinische onderzoeker zal in geval van nood oproepbaar zijn. Noodhulp kits zullen aanwezig zijn op elke locatie. Na

de malaria challenge zullen studiedeelnemers nauwlettend worden opgevolgd volgens een intensief follow-up schema. Van dag 6 tot dag 21 wordt dagelijks een qPCR uitgevoerd voor meting van parasietdensiteit. Op dag 1, 2, en 3 na start behandeling zullen deelnemers ook naar het studiecentrum komen voor een vervolgbezoek. Alle deelnemers zullen een laatste controlebezoek hebben op dag 35 na de malaria challenge. qPCR analyses worden direct in bloedsamples gedaan om de parasietdensiteit te bepalen. Indien een qPCR positief is voor malariaparasieten, zal de technicus de klinisch onderzoeker informeren. De behandeling met Malarone wordt direct na een enkele positieve qPCR analyse gestart nadat de vrijwilliger is geïnformeerd door de arts onderzoeker. Deelnemers worden geïnstrueerd om ten alle tijden de arts-onderzoekers te informeren bij ernstige symptomen. De arts-onderzoeker kan dan beslissen of aanvullende diagnostiek of behandeling van toepassing is. Indien er afwijkende labuitslagen zijn, worden deze herhaald. Indien er onduidelijkheid is over de beslissing of een deelnemer geïncubeerd of uitgesloten dient te worden, dan zal de arts-onderzoeker met de safety monitor overleggen. Indien vrijwilligers in aanmerking komen worden ze uitgenodigd voor het vervolg bezoek. 3. Behandeling met Malarone De behandeling zal bestaan uit het geneesmiddel atovaquon/proguanil. Dosering is als volgt: eenmaal daags 4 tabletten van 250/100 mg, over drie dagen volgens de Nederlandse SWAB richtlijnen. Dit geneesmiddel is gekozen wegens zijn snelle klinische respons en de weinige bijwerkingen. Bovendien is er nog geen melding gemaakt van cardiale bijwerkingen. Tijdens de behandeling worden klachten van malaria-infectie symptomatisch behandeld. Naast specifieke behandeling met atovaquon/proguanil, wordt de symptomatische behandeling toegediend naar discretie van de arts. 4. Re-Challenge Infectie Ongeveer 10 maanden na de laatste CPS-immunisatie in cohort A, zullen geïmmuniseerde en beschermde vrijwilligers uit cohort A een tweede challenge infectie ondergaan om de duur van homologe bescherming te beoordelen. De re-challenge vindt alleen plaats indien steriele bescherming gelijk of hoger is dan 50%.

Inschatting van belasting en risico

Het wordt niet verwacht dat deelname aan deze studie voordelen heeft voor vrijwilligers. Het risico na blootstelling aan *P. falciparum* geïnfecteerde muggen zal worden geminimaliseerd door inachtneming van de inclusie en exclusie criteria en klinische monitoring van deelnemers, om zo malaria vroegtijdig te detecteren en te behandelen.

De risico's van CPS-immunisatie zijn verbonden aan de risico's door blootstelling aan *P. falciparum* geïnfecteerde muggen en inname van mefloquine. Tijdens deze fase van de studie is het risico op het ontwikkelen van klinische malaria laag, omdat vrijwilligers standaard mefloquine profylaxe zullen nemen in cohort A, of behandeld worden met artemether/lumefantrine op dag 7 na elke immunisatie. Bij vrijwilligers uit cohort A wordt op dag 7-9 bloed voor een dikke druppel afgenomen. Bij vrijwilligers uit cohort B wordt tijdens de eerste immunisatie prospectief qPCR uitgevoerd van dag 6 t/m dag 10. Tijdens de tweede en derde immunisatie wordt een dikke druppel afgenomen na behandeling met artemether/lumefantrine (op dag 10 na immunisatie).

Mefloquine is een op de markt gebrachte medicatie dat geregistreerd is voor gebruik als een malaria profylactisch middel voor plasmodium stammen die

hiervoor gevoelig zijn. Algemene bijwerkingen zijn onder meer slapeloosheid en levendig dromen (> 10%), psychiatrische symptomen zoals angst en depressie (1-10%), hoofdpijn (1-10%) en gastro-intestinale symptomen (1-10%).

De risico's van een gecontroleerde humane malaria infectie bij malarianaïeve patiënten zijn onder meer het ongemak van muggenbeten, periodieke bloedafname en het risico op klinische *P. falciparum* malaria. Muggenbeten staan bekend om mild ongemak en kunnen een kleine hoeveelheid ontsteking en pruritis veroorzaken nadat de insectenbeet heeft plaatsgevonden. Een anafylactische reactie na een muggenbeet is zeer zeldzaam en is nooit gerapporteerd na een gecontroleerde humane malaria infectie. Terwijl significante allergische reacties extreem zeldzaam zijn, zijn er in geval van een allergische reactie epinefrine, antihistamica, artsen en reanimatieapparatuur ter plaatse beschikbaar. Het Radboudumc, een gevestigde site voor gecontroleerde humane malaria infecties, is volledig uitgerust om anafylaxe en andere medische noodsituaties te behandelen.

Frequente bloedafname zal nodig zijn om deelnemers nauwlettend te monitoren en qPCR uit te voeren voor vroegtijdige detectie van *P. falciparum* parasitemie na de challenge. Algemene voorzorgsmaatregelen worden gehandhaafd voor de bescherming van de vrijwilliger en het studiepersoneel tijdens bloedafname. Tijdens de studie zal de totale hoeveelheid verzameld bloed maximaal 500 ml zijn gedurende de immunisatieperiode en 500ml gedurende de challenge periode. Dit bedrag is vergelijkbaar met algemeen richtlijnen die door de bloedbank van Sanquin worden gebruikt. Intensieve follow-up met dagelijkse qPCR, maakt het mogelijk om parasieten op een zeer vroeg stadium te detecteren.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 28
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 28
Nijmegen 6525 GA
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)

1. Proefpersonen hebben de leeftijd van ≥ 18 and ≤ 35 en verkeren in goede gezondheid.
2. De proefpersoon heeft voldoende begrip van de onderzoek procedures en is bereid zich aan de voorschriften te houden.
3. De proefpersoon moet in staat zijn om goed met de onderzoeker te communiceren, moet beschikbaar zijn en bereid zijn om alle onderzoeksbezoeken af te leggen.
4. Verder moet de proefpersoon in Nederland blijven gedurende de challenge periode, niet naar een malaria-endemisch land reizen gedurende de hele studie periode en 24 uur per dag bereikbaar zijn op zijn/haar mobiele telefoon gedurende de studie periode.
5. De proefpersoon moet ermee akkoord gaan dat de huisarts op de hoogte wordt gesteld en moet een verzoek tot vrijgave van medische informatie over contra-indicaties voor deelname aan het onderzoek tekenen.
6. De proefpersoon mag geen bloed geven bij Sanquin of voor andere doeleinden gedurende de studie periode, en voor een bepaalde periode na afloop van de studie, die overeenkomt met de huidige richtlijnen van Sanquin.
7. Vrouwelijke proefpersonen stemmen in met het gebruik van effectieve anticonceptie gedurende het onderzoek, en geven geen borstvoeding gedurende de onderzoeksperiode. Geaccepteerde vormen van anticonceptie zijn onder andere: het gebruik van orale, geïnjecteerde of geïmplanteerde hormonale anticonceptiemiddelen; intra-uterien apparaat of systeem; barrièremethoden (condooms, diafragma met extra spermiciden); sterilisatie van de mannelijke partner (met adequate postvasectomie documentatie van afwezigheid van sperma in het ejaculaat); onthouding wanneer dit in lijn is met de voorkeur en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. Periodieke onthouding (bijvoorbeeld de kalendermethode, de Standaard Dagen methode, de

sympto-thermale methode, post-ovulatie methode) en terugtrek methode zijn niet aanvaardbare anticonceptiemiddelen.

8. Proefpersoon mag geen intensieve lichamelijke inspanning verrichten (disproportioneel aan de normale dagelijkse activiteit of normale sport activiteiten) gedurende de malaria challenge periode.

9. Proefpersoon gaat akkoord met het beperken van triggers die verhogingen in leverenzymen kunnen veroorzaken, inclusief alcohol vanaf baseline tot 1 week na de behandeling.

10. Proefpersoon heeft de toestemmingsverklaring getekend.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Enige voorgeschiedenis van, of bij screening tekenen van, klinisch significante symptomen of afwijkende laboratoriumwaarden die suggestief zijn voor een systemische ziekte of psychiatrische aandoening die de veiligheid of gezondheid van de vrijwilliger tijdens de studie in gevaar zou kunnen brengen of de interpretatie van de studie-uitslagen kan bemoeilijken.

1.1 Een lichaamsgewicht van <50kg of een Body Mass Index (BMI) <18 of >30 kg/m² tijdens de screening.

1.2 Een geschat 10-jaarsrisico op fatale cardiovasculaire ziekte $\geq 5\%$ volgens het Systematic Coronary Risk Evaluation-systeem (SCORE); een voorgeschiedenis van, of bij screening aanwijzingen voor klinisch significante aritmieën, verlengde QT-tijd of andere klinisch significante ECG afwijkingen; of een positieve familie anamnese voor cardiovasculaire incidenten in een eerste- of tweedegraads familielid onder de leeftijd van 50 jaar.

1.3 Voorgeschiedenis van functionele asplenie, sikkelcelanemie, sikkelcel-trait, thalassemie, thalassemie-trait, of G6PD-deficientie.

1.4 Voorgeschiedenis van epilepsie in de vijf jaar voor aanvang van de studie, ook als de proefpersoon op het moment van de screening geen medicatie meer gebruikt.

1.5 Screeningstest die positief is voor HIV of een actieve Hepatitis B (HBV) of Hepatitis C (HCV) infectie.

1.6 Chronisch gebruik van (i) immuunsuppressiva, (ii) antibiotica of antimalaria middelen, (iii) of andere immuunmodulerende middelen binnen 3 maanden voor het begin van de studie (met uitzondering van inhalatie corticosteroiden of orale anti-histamines) of te verwachten gebruik van deze middelen tijdens de studie.

1.7 Voorgeschiedenis van een maligniteit van enig orgaansysteem (met uitzondering van het lokaal basaalcel carcinoom van de huid) in de afgelopen 5 jaar.

1.8 Enige voorgeschiedenis van behandeling voor ernstige psychiatrische aandoeningen door een psychiater gedurende een jaar voor aanvang van de studie.

1.9 Voorgeschiedenis van drugs of alcohol misbruik met gevolgen voor het dagelijks sociaal functioneren in de periode van een jaar voor aanvang van de studie, of een positieve urine toxicologie voor cocaïne of amfetamines tijdens

screening of inclusie, of positieve urine toxicologie voor cannabis bij inclusie.

2. Voor vrouwelijke proefpersonen: positieve zwangerschapstest bij inclusie.
3. Voorgeschiedenis van malaria, positieve serologie voor *P. falciparum*, of eerdere deelname aan een malaria (vaccin) studie.
4. Contra-indicaties voor gebruik van Mefloquine, Malarone of artemether-lumfantrine, inclusief overgevoeligheid hiervoor; of een voorgeschiedenis van ernstige (allergische) reacties op muggenbeten.
5. Vaccinaties gedurende de drie maanden voor aanvang van de studie of plannen om vaccinaties te krijgen gedurende de studieperiode of binnen 90 dagen na afloop van de studie.
6. Deelname aan een andere klinische studie in de 30 dagen voor aanvang van de studie of tijdens de studie periode.
7. Deelnemers mogen geen werknemer of student zijn van de afdeling medische microbiologie of de afdeling interne geneeskunde van het Radboudumc.
8. Alle andere aandoeningen of situaties die naar inzicht van de onderzoeker de proefpersoon een onacceptabel risico op schade geven, of waardoor de deelnemer niet aan de eisen van het studie protocol kan voldoen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-04-2019
Aantal proefpersonen:	52
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-06-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-10-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-07-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	clinicaltrials.gov (NCT03813108)
CCMO	NL63594.091.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-02-2021
Datum resultaten gemeld:	08-02-2022

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

29-09-2021