

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 2-onderzoek waarbij verschillende doses ISIS 681257 subcutaan worden toegediend aan patiënten met hyperlipoproteïnemie(a) en vastgestelde cardiovasculaire ziekte (CVZ)

Gepubliceerd: 02-02-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Voor de evaluatie van de veiligheid, inclusief tolerantie, van ISIS 681257 en ter bepaling van de effectiviteit van verschillende doses en doseringsprogramma's van ISIS 681257 voor de verlaging van Lp(a) niveaus in plasma bij patiënten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47033

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase 2 ISIS681257 bij patiënten met hyperlipoproteïnemie(a) en CVZ

Aandoening

- Hartaandoeningen, tekenen en symptomen NEG
- Arteriosclerose, stenose, vaatinsufficiëntie en necrose

Synoniemen aandoening

Hart-en vaatziekten, verhoogde lipiden

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Akcea Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Ionis Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cholesterol, Hart, Lipoproteïne

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid is het percentage verandering in Lp(a) vergeleken met de baseline op het primaire analysetijdstip bereikt door ISIS 681257 vergeleken met samengevoegde placebo.

De Lp(a)-niveaus worden geanalyseerd aan de hand van bloedmonsters van de patiënt die op gespecificeerde tijdstippen tijdens het onderzoek worden afgenomen

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten omvatten de volgende parameters van de baseline op het primaire analyse-

tijdstip voor ISIS 681257 vergeleken met de placebo:

- * procentuele verandering t.o.v. baseline in LDL-C
- * gedeelte patiënten die Lp(a) $\leq$ 50 mg/dl in plasma bereiken ($\leq$ 125 nmol/L)
- * gedeelte patiënten die Lp(a) $\leq$ 30 mg/dl in plasma bereiken ($\leq$ 75 nmol/L)
- * procentuele verandering t.o.v. baseline in apoB
- * procentuele verandering t.o.v. baseline in OxPL-apo(a)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vetten zoals cholesterol worden in het bloed getransporteerd gebonden met speciale moleculen, de zogenoemde lipoproteïnen. Lipoproteïnen bevatten eiwitten en vetten en leveren een bijdrage aan het transport, de opname en het metabolisme van vet. Een van die lipoproteïnen is apolipoproteïne(a) [apo(a)]. Wanneer apolipoproteïne is gebonden met lage dichtheidslipoproteïne (LDL), de belangrijkste drager van cholesterol en ook bekend als het *slechte cholesterol*, wordt de molecule lipoproteïne(a), of Lp(a) genoemd. Verhoging van Lp(a), de zogenoemde hyperlipoproteïnemie(a), is genetisch bepaald en kan een rol spelen bij de veroorzaking van meer agressieve vormen van vaatandoeningen die dus op jongere leeftijd en met grotere frequentie kunnen optreden en die zich sneller kunnen uitbreiden.

ISIS 681257 is een geneesmiddel dat wordt ontwikkeld om direct de productie van apo(a) door de lever te verlagen en dus de vorming van Lp(a), met als doel potentiële verlaging van het risico van periodieke of progressieve ziekte in patiënten met hart- en vaatziekten (CVD) geassocieerd met verhoogde Lp(a)-niveaus in het bloed. Dergelijke patiënten lopen mogelijk risico van op jongere leeftijd optredende, progressie en recidivering van arteriële ziekte zoals hartaanval, beroerte, verstopping van slagaderen in de benen, geassocieerd met de verhoging van Lp(a).

Dit onderzoek is opgezet om te testen of ISIS 681257 veilig en effectief Lp(a) en andere lipoproteïnen in het bloed kan verminderen, en ook ter bepaling van de meest effectieve dosis en dosisfrequentie van ISIS 681257.

Doel van het onderzoek

Voor de evaluatie van de veiligheid, inclusief tolerantie, van ISIS 681257 en ter bepaling van de effectiviteit van verschillende doses en doseringsprogramma's van ISIS 681257 voor de verlaging van Lp(a) niveaus in plasma bij patiënten met hyperlipoproteïnemie(a) en geconstateerde CVD. Voor de evaluatie van de effectiviteit van ISIS 681257 op de plasmaniveaus van lagedichtheidslipoproteïne-cholesterol (LDL-C), apolipoproteïne B100 (apoB), geoxideerde fosfolipiden (OxPL) op apo(a) [OXPL-apo(a)] en OxPL op apoB (OXPL-apoB).

Voor de evaluatie van de farmacokinetica (PK) van ISIS 681257 bij verschillende doses en doseringsprogramma's bij patiënten met hyperlipoproteïnemie(a) en geconstateerde CVD.

Onderzoeksopzet

Dit is een Fase 2, gerandomiseerd en dubbelblind onderzoek dat wordt uitgevoerd bij meerdere onderzoekscentra over de hele wereld. Dit onderzoek vergelijkt verschillende doseringsgroepen van ISIS 681257 en vergelijkt ISIS 681257 ook met een placebo, een inactief geneesmiddel, om te zien of het gebruik van ISIS 681257 beter is dan het gebruik van een placebo.

Als een patiënt in aanmerking komt voor deelname aan dit onderzoek, wordt hij/zij willekeurig toegewezen aan een van de doseringscohorts van het onderzoek met zowel ISIS 681257 als placebo, met verschillende doses en verschillende intervallen voor de dosistoediening. Deze toewijzing gebeurt willekeurig, net als het trekken van een lootje uit een hoed, zodat in elk van de doseringscohorts sommige van de patiënten ISIS 681257 krijgen en andere patiënten de placebo. De patiënt, de onderzoeksarts, en de organisatoren van het onderzoek kunnen geen van allen kiezen en weten ook niet welke vorm de patiënt krijgt of aan welke doseringscohort de patiënten worden toegewezen. Indien het echter nodig is voor de veiligheid van de patiënt, kan de onderzoeksarts over deze informatie beschikken.

Er zijn vijf cohorts met meerdere doses. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt via een onderhuidse injectie toegediend; dit wordt ook wel een subcutane injectie of SC genoemd. De gebruikelijke injectieplaats is de buik- of de maagstreek, maar het bovenbeen of de arm zijn ook mogelijk. De frequentie van de injecties is afhankelijk van de doseringsgroep waaraan de patiënt willekeurig is toegewezen. In drie van de cohorts wordt het onderzoeksgeneesmiddel elke vier weken (of één keer per maand) toegediend, in één cohort wordt het onderzoeksgeneesmiddel elke 2 weken toegediend, en in één cohort wordt het onderzoeksgeneesmiddel één keer per week toegediend. Elke dosis van het onderzoeksgeneesmiddel wordt als één injectie toegediend.

Hieronder volgt de beschrijving van de frequentie van de dosistoediening en de totale doses die in elke cohort mogen worden toegediend:

cohort A ontvangt 0,2ml (20 mg ISIS 681257) of placebo via subcutane injectie (SC), éénmaal per 4 weken, en maximaal 13 doses.

cohort B ontvangt 0,4ml (40 mg ISIS 681257) of placebo via SC, éénmaal per 4 weken, en maximaal 13 doses.

cohort C ontvangt 0,6ml (60 mg ISIS 681257) of placebo via SC, éénmaal per 4 weken, en maximaal 13 doses.

cohort D ontvangt 0,2ml (20 mg ISIS 681257) of placebo via SC, elke 2 weken, en maximaal 26 doses.

cohort E ontvangt 0,2ml (20 mg ISIS 681257) of placebo via SC, elke week, en maximaal 52 doses

Het onderzoek is onderverdeeld in de volgende 3 periodes:

- een screeningsperiode van maximaal vier (4) weken,
- een periode van dosistoediening van maximaal tweeënvijftig (52) weken, en
- een follow-up periode na de dosistoediening die zestien (16) weken duurt.

Tijdens de behandelingsperiode bezoeken de in aanmerking komende patiënten het onderzoekscentrum met gespecificeerde intervallen voor evaluaties tijdens de gehele behandelingsperiode, die minimaal 6 maanden duurt en maximaal 52 weken.

De evaluaties en centrumbezoeken zijn weergegeven in het rooster van de procedures in Bijlage A van het protocol.

Het behandelingsgedeelte van het onderzoek is afgerond wanneer de laatste ingeschreven patiënt in het onderzoek 6 maanden blootstelling bereikt. Alle patiënten komen dan in een 16 weken durende follow-up periode na de behandeling, waarin zij voor 3 follow-up bezoeken naar het onderzoekscentrum terugkomen, en wel 4, 10 en 16 weken na hun laatste injectie van het onderzoeksgeneesmiddel zoals vermeld in Bijlage A (Follow-up). Er vinden ongeveer 18 * 23 bezoeken plaats tijdens het onderzoek, afhankelijk van de doseringsgroep waarin een patiënt zit en afhankelijk van de lengte van deelname aan de periode van dosistoediening door de patiënt.

Het laatste controlebezoek voor het onderzoek is voor elke patiënt 16 weken na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Biobank voor wetenschappelijk onderzoek

Tijdens het onderzoek worden op verschillende tijdstippen bloedmonsters ingevroren voor analyse op een later tijdstip, maar allemaal gerelateerd aan de onderzoeksdoelstellingen. Tijdens het onderzoek worden serum- en plasmamonsters verzameld en opgeslagen voor follow-up observatieonderzoek van laboratoriumbevindingen en/of ongewenste voorvallen (bijvoorbeeld meting van cytokine- en/of chemokineniveaus, meting van bijkomende markers van de nierfunctie, meting van antilichamen enz.) in dit onderzoek of daaropvolgende klinische onderzoeken van ISIS 681257. Bloedmonsters worden maximaal 15 jaar bewaard en urinemonsters worden opgeslagen tot maximaal een week na afronding van de analyses. Ongebruikte monsters worden vernietigd. Er worden geen andere tests uitgevoerd zonder toestemming en goedkeuring van de Ethische commissie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

N/A

Inschatting van belasting en risico

Niet alle mogelijke bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel zijn bekend. De onderzoeksbehandeling kan mogelijk minder effectief blijken of meer bijwerkingen hebben dan de andere onderzoeksbehandeling(en) of andere beschikbare medicatie(s). De hieronder vermelde verwachte bijwerkingen zijn gebaseerd op dieronderzoeken, onderzoeken met patiënten met nauw verwante geneesmiddelen, en onderzoeken met gezonde vrijwilligers met ISIS 681257.

Vermindering in trombocyten

Bij dieronderzoeken met ISIS 681257 zijn sterke dalingen in het trombocytengetal waargenomen. Er zijn ook dalingen in de trombocytentelling gezien bij andere nauw aan ISIS 681257 verwante geneesmiddelen (een geneesmiddelenklasse die oligonucleotiden wordt genoemd). Daarom wordt tijdens dit onderzoek de trombocytentelling elke 2 weken gecontroleerd en krijgen de deelnemers alleen het onderzoeksgeneesmiddel als een onlangs uitgevoerde trombocytentelling (binnen de voorafgaande 2 weken) door de onderzoeksarts is beoordeeld.

Griepachtige symptomen

Griepachtige symptomen zoals koorts, koude rillingen, spierpijn, misselijkheid, of braken zijn opgetreden bij mensen die geneesmiddelen zoals ISIS 681257 gebruiken, en over het algemeen na de eerste of tweede dosis. Deze gebeurtenissen worden meestal als licht ervaren en zijn spontaan verdwenen op de dag van de dosistoediening of op de volgende dag.

Ontstekingsreacties

Ontsteking van de bloedvaten (vasculitis) is waargenomen bij dieren waaraan oligonucleotide geneesmiddelen zoals ISIS 681257 zijn toegediend en het risico van vasculitis met ISIS 681257 kan niet worden uitgesloten.

Nier- en leverfunctie

Het is bekend dat geneesmiddelen zoals ISIS 681257 in lever en nieren hun hoogste concentratie bereiken. In een klinisch onderzoek van een nauw verwant geneesmiddel waren er twee gevallen van de zeldzame inflammatoire nierziekte "crescentic glomerulonephritis", en één patiënt had langdurig nierdialyse nodig. Daarom wordt tijdens dit onderzoek de nierfunctie elke 2 weken via bloed- en urineonderzoek gecontroleerd.

Dieren en mensen aan wie geneesmiddelen zoals ISIS 681257 zijn toegediend, hebben afwijkingen in hun leverfunctietests ervaren, hetgeen de mogelijkheid van leverbeschadiging indiceert. Daarom wordt in dit klinische onderzoek tijdens de eerste 3 maanden de leverfunctie elke 2 weken gecontroleerd en daarna elke maand.

Reactie op de injectieplaats

In andere klinische onderzoeken met overeenkomstige geneesmiddelen die ook via subcutane injectie zijn toegediend, kunnen plaatselijke huidreacties optreden op de injectieplaats. Deze reactie bestaat meestal uit een blauwe plek of een rode huid, maar kunnen bestaan uit jeuk, zwelling en/of uitslag rond de injectieplaats. Meestal duren de reacties minder dan een dag of twee. Ernstiger reacties kunnen tot een week duren.

Risico's van allergische reacties

Net als bij elk geneesmiddel bestaat er een risico van allergische reacties.

Risico's bij zwangerschap en voortplanting

De risico's van ISIS 681257 voor een embryo, foetus (ongeboren kind), zwangerschap, of voor baby's die borstvoeding krijgen, zijn onbekend en daarom moet zwangerschap bij patiënten in het onderzoek en hun partners actief worden vermeden.

Klinisch onderzoek met ISIS 681257

ISIS 681257 is beoordeeld in een Fase 1 onderzoek, ISIS 681257-CS1, in

overigens gezonde vrijwilligers met verhoogde Lp(a). De totale blootstelling bestaat uit 45 gezonde deelnemers aan wie ISIS 681257 SC is toegediend in 10 tot 120 mg als enkelvoudige dosis, of 10 tot 40 mg als meervoudige dosis (6 doses in 21 dagen). Deelnemers in dit Fase 1 onderzoek hebben in totaal 165 SC-injecties met ISIS 681257 gekregen. De betrekkelijk geringe injectievolumes en doses ISIS 681257 werden goed verdragen in het onderzoek met menselijke vrijwilligers. Er waren geen ernstige bijwerkingen en de beschikbare veiligheidsgegevens suggereren dat ISIS 681257 niet wordt geassocieerd met ernstige of hevige veiligheidsbevindingen. Er waren geen klinisch relevante veranderingen in de laboratoriumbepalingen en alle deelnemers hebben de behandeling en de evaluatieperiode na de behandeling voltooid.

Contactpersonen

Publiek

Akcea Therapeutics, Inc.

Cambridge Parkway, Suite 100 Cambridge, 55
Cambridge MA 02142
US

Wetenschappelijk

Akcea Therapeutics, Inc.

Cambridge Parkway, Suite 100 Cambridge, 55
Cambridge MA 02142
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. Moet een schriftelijk geïnformeerde toestemming (ondertekend en gedateerd) hebben gegeven plus eventuele toestemmingen die volgens de lokale wetgeving vereist zijn en moet in staat zijn om alle onderzoeksvereisten na te leven.
 2. Mannen of vrouwen tussen de leeftijd van 18 tot en met 80 jaar op het moment van ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming;
 3. Klinische diagnose van CVZ gedefinieerd als gedocumenteerde coronaire hartziekte, beroerte of perifere arteriële aandoening
 4. Plasma-Lp(a)-waarde ≤ 60 mg/dl
 5. Moet preventieve behandeling volgens standaardzorg krijgen voor CVZ-risicofactoren anders dan verhoogde Lp(a)
 6. Patiënten die de volgende medicatie gebruiken, moeten gedurende ten minste 4 weken vóór de sScreening op een stabiel schema zitten en naar verwachting op een stabiel schema blijven tot aan het einde van de follow-up periode na de behandeling:
 - a. Lipidenverlagende middelen (statines, ezetimibe, PCSK9-inhibitoren, niacine, fibraten, visolie of andere producten met omega-3-vetzuren, (inclusief vrij verkrijgbare middelen)
 - b. anticoagulatie medicaties
 - c. Testosteron, oestrogenen, progesteron, groeihormoon of progestativa
 7. Vrouwen: mogen niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven en ofwel;
 - a. chirurgisch gesteriliseerd zijn (bijv. occlusie van de eileiders, hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale ovariëctomie);
 - b. post-menopauzaal zijn (gedefinieerd als spontane amenorroe gedurende 12 maanden bij vrouwen die ouder zijn dan 55 jaar of, bij vrouwen die 55 jaar of jonger zijn, spontane amenorroe gedurende 12 maanden zonder een alternatieve medische oorzaak en FSH-waarden in het post-menopauzale bereik van het betrokken laboratorium);
 - c. zich onthouden van seks* of,
 - d. indien zij een seksuele relatie hebben die tot een zwangerschap zou kunnen leiden, instemmen met het gebruik van 2 uiterst effectieve anticonceptiemethoden (zie paragraaf 6.3.1) vanaf het moment dat zij het formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekenen tot ten minste 16 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel (ISIS 681257 of placebo)
- * Onthouding is alleen aanvaardbaar in geval van principiële onthouding, dat wil zeggen wanneer dit in overeenstemming is met de gekozen en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, sympto-thermische, post-ovulatiemethode), verklaring van onthouding voor de duur van een onderzoek en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.
8. Mannen moeten chirurgisch gesteriliseerd zijn of, indien zij een seksuele relatie met een vrouw hebben die tot een zwangerschap zou kunnen leiden, moeten zij een aanvaardbare anticonceptiemethode (zie paragraaf 6.3.1) gebruiken vanaf het moment dat zij het formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekenen tot ten minste 16 weken na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel ISIS 681257

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Binnen 6 maanden vóór de screening: acuut coronair syndroom, ingrijpende cardiale chirurgie of beroerte/transient ischemic attack
2. Binnen 3 maanden vóór de screening: coronaire, carotis of perifere arteriële revascularisatie, ingrijpende niet-cardiale chirurgie of lipoproteïne-aferese
3. Hartfalen NYHA-klasse IV
4. Ongecontroleerde hypertensie (systolisch > 160 of diastolisch > 100 mmHg)
5. Doorgemaakt acuut nierletsel minder dan 12 maanden vóór de screening
- 6 Ongecontroleerde hyper- of hypothyreoïdie
7. Actieve infectie die systemische antivirale of antimicrobiële behandeling vereist die niet vóór Dag 1 van het onderzoek afgerond zal zijn
8. Gekende voorgeschiedenis van of positieve test voor humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis C of chronische hepatitis B
9. Maligniteit binnen 5 jaar, met uitzondering van basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoom in situ van de baarmoederhals dat met succes is behandeld
10. Patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige bloedingen of een hoog risico van versterkte bloedingsneiging
11. Recente voorgeschiedenis van, of huidig drugs- of alcoholmisbruik
12. Bekende voorgeschiedenis of aanwezigheid van systemische allergische of pseudoallergische reactie (op geneesmiddelen)
13. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen
14. Klinisch significante afwijkingen in screeninglaboratoriumwaarden die een patiënt ongeschikt zouden maken voor inclusie, waaronder de volgende:
 - a. Verhouding van eiwit/creatinine in urine (UPCR) * 0,25 mg/mg. In het geval van een UPCR boven deze grenswaarde, kan geschiktheid worden bevestigd door een kwantitatieve meting van totaal eiwit in urine van * 300 mg/24 uur
 - b. Verhouding van albumine/creatinine in urine (UACR) * 100 mg/g. In het geval van een UACR boven deze grenswaarde, kan geschiktheid worden bevestigd door een kwantitatieve meting van de totale hoeveelheid albumine in de urine * 150 mg/24 uur
 - c. Geschatte GFR * 60 ml/min zoals bepaald met behulp van de CKD-EPI-vergelijking (Chronic Kidney Disease-Epidemiological Collaboration of Chronische nierziekte-Epidemiologische samenwerking) voor creatinineklaring
 - d. Alanine-aminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) > 2,0 x ULN
 - e. Bilirubine > ULN, tenzij eerdere diagnose en documentatie van het syndroom van Gilbert; in dat geval moet totaal bilirubine * 3 mg/dl zijn
 - f. Alkalinefosfatase (ALP) > ULN
 - g. Hoeveelheid bloedplaatjes * LLN
15. Gebruik van warfarine, directe trombineremmers of factor Xa-remmers
16. Behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel, biologisch middel of apparaat binnen 1 maand vóór de screening, of 5 halfwaardetijden van het experimentele middel; welke het langst is
17. Behandeling met een niet-Ionis-oligonucleotide (inclusief klein interfererend ribonucleïnezuur [siRNA]) op elk moment of eerdere behandeling met een Ionis-

oligonucleotide of siRNA binnen 9 maanden vóór de screening . Patiënten die eerder slechts 1 dosis van een Ionis-oligonucleotide hebben gekregen als onderdeel van een klinisch onderzoek mogen worden opgenomen zo lang * 4 maanden zijn verstreken sinds de toediening ervan

18. BMI > 40 kg/m²

19. Bloeddonatie van 50-499 ml binnen 30 dagen vóór de screening of van > 499 ml binnen 8 weken vóór de screening

20. Is niet bereid om de onderzoeksprocedures na te leven, inclusief de follow-up, zoals gespecificeerd door dit protocol, of niet bereid om ten volle mee te werken met de onderzoeker

21. Heeft een andere aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker of de opdrachtgever, de patiënt ongeschikt zou maken voor inclusie, of die de patiënt zou kunnen belemmeren in het deelnemen aan het onderzoek of het voltooien van het onderzoek

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-07-2017
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Riboflavine (0,0015 mg), natriumchloride (9,0 mg), gedestilleerd water voor injectie (q.s. tot 1,0 m

Generieke naam: N/A
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-02-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-05-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-05-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-06-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-07-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-10-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-09-2018
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
EudraCT	EUCTR2016-003373-18-NL
CCMO	NL60047.000.17