

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter fase 3 studie met een open-label extensie naar de werkzaamheid en veiligheid van givosiran bij patiënten met acute hepatische porfyrie (ENVISION)

Gepubliceerd: 12-12-2017 Laatst bijgewerkt: 04-01-2025

Primair: Evalueren van het effect van subcutaan (s.c.) givosiran (ALN-AS1), in vergelijking met placebo, op het aantal porfyrie-aanvallen waarvoor ziekenhuisopname, een dringend bezoek aan een zorgverlener of intraveneuze (i.v.) toediening van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50649

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ENVISION

Aandoening

- Chromosoomafwijkingen, genwijzigingen en genvarianten

Synoniemen aandoening

Acute hepatische porfyrie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alnylam Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Alnylam Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute hepatische porfyrie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair

Aantal porfyrie-aanvallen per jaar waarvoor ziekenhuisopname, een dringend bezoek aan een zorgverlener of i.v. toediening van hemine thuis nodig is bij patiënten met AIP over de 6 maanden durende behandelingsperiode

Secundaire uitkomstmaten

Secundair

*Urinaire ALA bij patiënten met AIP na 3 maanden

Urinaire ALA bij patiënten met AIP na 6 maanden

*Urinaire PBG bij patiënten met AIP na 6 maanden

*Aantal toegediende heminedoses per jaar bij patiënten met AIP over de 6 maanden durende behandelingsperiode

*Aantal porfyrie-aanvallen per jaar waarvoor ziekenhuisopname, een dringend bezoek aan een zorgverlener of i.v. toedieningen van hemine thuis nodig is bij patiënten met een AHP over de 6 maanden durende behandelingsperiode

*Dagelijkse score voor ergste pijn gemeten aan de hand van de numerieke beoordelingsschaal (NRS, numeric rating scale) voor het Brief Pain

Inventory-Short Form (BPI-SF) bij patiënten met AIP over de 6 maanden durende

behandelingsperiode

*Dagelijkse score voor ergste misselijkheid gemeten aan de hand van de NRS bij patiënten met AIP over de 6 maanden durende behandelingsperiode

*Dagelijkse score voor ergste vermoeidheid gemeten aan de hand van de NRS voor het Brief Fatigue Inventory-Short Form (BFI-SF) bij patiënten met AIP over de 6 maanden durende behandelingsperiode

*Verandering t.o.v. baseline in de PCS van de SF-12 bij patiënten met AIP na 6 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute hepatische porfyrieën (AHP's) zijn een familie van zeldzame, ernstige en levensbedreigende stofwisselingsziekten die voornamelijk worden veroorzaakt door een genetische mutatie in een van de 8 enzymen verantwoordelijk voor de heemsynthese.

Bij meer dan 75% van de acute porfyrie-aanvallen is dringende medische zorg en/of ziekenhuisopname of intraveneus hemine noodzakelijk. Patiënten worden in eerste instantie behandeld met ondersteunende zorg en intraveneuze (i.v.) glucose, analgetica en anti-emetic, in combinatie met de verwijdering van bekende uitlokkende factoren, zoals bepaalde geneesmiddelen of een diet. Voor pijnverlichting zijn vaak opioïden noodzakelijk tot de werking van specifieke behandeling bij porfyrie intreedt. Bij patiënten met matige tot ernstige aanvallen of die niet reageren op ondersteunende maatregelen, wordt i.v. hemine gebruikt. Na 2 tot 5 dagen behandeling met hemine bereiken ALA- en PBG-niveaus in urine normale waarden en verbeteren de aanvalsverschijnselen. Bij sommige patiënten kunnen aanvallen echter een aantal weken aanhouden, met de noodzaak van langdurige toediening van hemine en verblijf in het ziekenhuis. Toediening van hemine kan leiden tot aanzienlijke acute bijwerkingen als hevige hoofdpijn, misselijkheid, griepachtige verschijnselen, vermoeidheid en tromboflebitis. Er zijn geen goedgekeurde behandelingen voor de preventie van acute aanvallen van hepatische porfyrie, en er is weinig bewijs gepubliceerd over de beste behandeling van AHP-patiënten met recidiverende aanvallen.

AHP gaat gepaard met aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit, en heeft een negatieve invloed op alledaagse activiteiten en de kwaliteit van leven van

patiënten. Er is sprake van een duidelijke on vervulde behoefte aan baanbrekende behandelingen met een gunstig veiligheidsprofiel die effectief en op duurzame wijze de frequentie van invaliderende aanvallen terugbrengen, de chronische verschijnselen tussen de aanvallen verminderen en tevens de kwaliteit van leven van patiënten verbeteren.

Volgens de beschikbare niet-klinische en klinische gegevens is het mogelijk dat givosiran, eenmaal maandelijks subcutaan toegediend, een dosisafhankelijke, krachtige en langdurige onderdrukking van ALAS1 kan bieden, waardoor de accumulatie van de neurotoxische tussenproducten van de heemsynthese ALA en PBG kan worden verminderd. Dit kan op zijn beurt in potentie het optreden van acute porfyrie-aanvallen voorkomen en de mogelijk chronische porfyrieververschijnselen, waaronder pijn, misselijkheid en vermoeidheid, waarvan patiënten last hebben tussen de aanvallen, verbeteren.

Doel van het onderzoek

Primair:

Evalueren van het effect van subcutaan (s.c.) givosiran (ALN-AS1), in vergelijking met placebo, op het aantal porfyrie-aanvallen waarvoor ziekenhuisopname, een dringend bezoek aan een zorgverlener of intraveneuze (i.v.) toediening van hemine thuis nodig is bij patiënten met acute intermitterende porfyrie (AIP)

Secundair:

- *Evalueren van het effect van givosiran, in vergelijking met placebo, op de urinaire concentratie aminolevulinezuur (ALA) bij patiënten met AIP
- *Evalueren van het effect van givosiran, in vergelijking met placebo, op de urinaire concentratie porfobilinogeen (PBG) bij patiënten met AIP
- *Evalueren van het effect van givosiran in vergelijking met placebo, op heminegebruik bij patiënten met AIP
- *Evalueren van het effect van givosiran, in vergelijking met placebo, op het aantal porfyrie-aanvallen waarvoor ziekenhuisopname, een dringend bezoek aan een zorgverlener, of i.v. toediening van hemine thuis nodig is bij patiënten met een AHP
- *Evalueren van het effect van givosiran, in vergelijking met placebo, bij patiënten met AIP op de symptomen van pijn, misselijkheid en vermoeidheid
- *Evalueren van het effect van givosiran, in vergelijking met placebo, bij patiënten met AIP op de Physical Component Summary (PCS) van de 12-item Short-Form Health Survey (SF-12)
- *Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van givosiran bij patiënten met een AHP

Verkennd:

*Evalueren van de effecten van givosiran, in vergelijking met placebo, bij patiënten met AIP en bij patiënten met een AHP over de 6 maanden durende behandelingsperiode op:

__Aantal profyrie-aanvallen (waarvoor ziekenhuisopname, een dringend bezoek aan een zorgverlener, i.v. toediening van hemine thuis of behandeling thuis zonder i.v. hemine nodig is)

__Urinaire concentratie aminolevulinezuur-synthetase (ALAS1) messenger RNA (mRNA)

__Gebruik van analgetica

__Aanvullende metingen van kwaliteit van leven (QOL), inclusief gemiste dagen op het werk/op school

*Beoordelen van het intra-individuele behandelingseffect van givosiran tijdens de open-label extensieperiode (OLE) bij patiënten met AIP en bij patiënten met een AHP die eerder waren gerandomiseerd naar placebobehandeling

*Beoordelen van het behandelingseffect op lange termijn van givosiran bij patiënten met AIP en bij patiënten met een AHP

*Karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) en beoordelen van de antigeenmiddel-antilichamen (ADA) van givosiran bij patiënten met een AHP

Onderzoeksopzet

Dit is een 2-delige, multicenter, multinationale fase 3-studie die is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van givosiran te evalueren bij volwassenen en adolescenten (*12 jaar oud) met een gedocumenteerde diagnose van een AIP. De werkzaamheid en veiligheid van givosiran zal ook worden onderzocht bij de andere AHP-types, waaronder hereditaire coproporfyrin (HCP), porfyrin variegata (VP) of ALA-dehydratase-deficiëntie porfyrin (ADP).

Patiënten die voorafgaand aan inschrijving hemine-profylaxe gebruiken komen voor deelname in aanmerking als ze voldoen aan de toelatingscriteria m.b.t. aanvallen. In deze studie mogen patiënten hemine krijgen voor de behandeling van acute aanvallen als dit klinisch aangewezen is, maar mogen ze hemine niet profylactisch gebruiken. Hemine-profylaxe is in deze studie niet toegestaan omdat givosiran bedoeld is als monotherapie om aanvallen te voorkomen en regelmatige gelijktijdige toediening van hemine werkzaamheids- en veiligheidssignalen m.b.t. givosiran zou kunnen verstoren.

In het eerste deel van de studie worden toestemming (en, indien van toepassing, instemming) verlenende patiënten die aan alle geschiktheidscriteria voldoen in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar een arm die maandelijks 2.5mg/kg givosiran krijgt of naar een arm die maandelijks placebo krijgt gedurende een 6 maanden durende (dubbelblinde) behandelingsperiode. Zowel givosiran als placebo worden subcutaan toegediend. Randomisatie naar behandelingsgroepen wordt bij toelating tot de studie gestratificeerd op basis van AHP-type (AIP [met mutatie in het HMBS gen] versus HCP, VP, ADP of een AHP zonder geïdentificeerde mutatie in een porfyrin-gerelateerd gen); alle patiënten in de AIP-groep worden verder gestratificeerd op basis van het gebruik van profylactische heminebehandeling door elke patiënt op het moment van screening en het historische aantal aanvallen per jaar voor elke patiënt. Patiënten die een profylactische heminebehandeling gebruikten voor toelating tot de studie worden

gestratificeerd op basis van hun historische aantal aanvallen per jaar: <7 aanvallen versus *7 aanvallen in de afgelopen 12 maanden. Patiënten die geen profylactische heminebehandeling gebruikten voor toelating tot de studie worden gestratificeerd op basis van hun historische aantal aanvallen per jaar: <12 aanvallen versus *12 aanvallen in de afgelopen 12 maanden.

Er zullen geen extra stratificatiefactoren worden overwogen voor patiënten met HCP, VP, ADP of een AHP zonder geïdentificeerde mutatie in een profyrie-gerelateerd gen.

Gedurende de 6 maanden durende behandelingsperiode ondergaan patiënten een beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid om de 2 weken tijdens de eerste maand en daarna iedere maand. Nadat de procedures van het bezoek in maand 6 in de behandelingsperiode zijn afgerond, beginnen de patiënten uit zowel de givosiran- als de placeboarm aan het tweede deel van de studie, de OLE-periode, tijdens welke ze gedurende maximal 30 maanden worden behandeld met givosiran.

Patiënten die vóór de implementatie van protocol amendement 3 zijn overgestapt naar de OLE-periode (onder protocol amendement 1 of 2) en die een maandelijkse dosis van 2.5 mg / kg krijgen, blijven op die dosis. Bij het starten van de OLE-periode onder protocol amendement 3, stappen de patiënten over op een maandelijkse dosis givosiran van 1.25 mg / kg. Na implementatie van amendement 3 en tot implementatie van amendement 5 kan bij de patiënten in de maandelijkse 1.25 mg / kg-behandelingsgroep die onvoldoende ziektebeheersing tonen toestemming zijn om hun maandelijkse dosis te verhogen tot 2.5 mg/kg, beginnend met Maand 13 (wanneer de doseringsperiode van 6 maanden voor de open-label givosiran is voltooid op 1.25 mg/kg), gebaseerd op bespreking en overeenstemming tussen de onderzoeker en de medische monitor, bewijs van verdraagbaarheid voor givosiran en het voldoen aan de ALA- en klinische activiteitscriteria.

Na implementatie van amendement 5 kregen alle patiënten die 1,25 mg / kg givosiran eenmaal per maand kregen, wiens klinische transaminaseverhogingen niet doorlopend zijn, wordt de dosis verhoogd tot 2,5 mg / kg givosiran eenmaal per maand op basis van alleen de verdraagbaarheid, zonder criteria voor ALA-reductie of klinische activiteit.

Voor bepaalde studiebezoeken, zoals aangegeven in het schema van de beoordelingen en onderzoeksactiviteiten, en indien de toepasselijke nationale en lokale regelgeving en infrastructuur dit toelaten, kunnen studieprocedures, waaronder toediening van het studiegeneesmiddel, door een gekwalificeerd thuiszorgverlener worden uitgevoerd. Patiënten moeten aantonen dat ze in staat zijn om doses van het studiegeneesmiddel in het studiecentrum te verdragen voordat toediening op een andere locatie dan in het studiecentrum wordt toegestaan. Als de patiënt niet naar de onderzoekslocatie kan komen, en een bezoek aan een thuiszorg beroepsbeoefenaar is niet mogelijk vanwege omstandigheden die verband houden met de COVID-19-pandemie, kan givosiran zelf worden toegediend door de patiënt of de verzorger onder toezicht van de

onderzoeker en na overleg met de medische monitor, zoals toegestaan door de landelijke en lokale voorschriften.

Patiënten of verzorgers krijgen een elektronisch dagboek (eDiary) om de hevigheid van dagelijkse pijn, misselijkheid en vermoeidheid alsmede het gebruik van analgetica te registreren. Wanneer er potentiële porfyrie-aanvallen optreden, worden deze door patiënten en verzorgers gemeld via het eDiary. Wanneer er potentiële porfyrie-aanvallen worden gemeld in het eDiary, worden de studiecentra daarvan op de hoogte gesteld. In gevallen waarin het eDiary niet wordt gebruikt om potentiële porfyrie-aanvallen te melden, kunnen studiecentra telefonisch op de hoogte worden gesteld door patiënten, verzorgers of andere zorgverleners. Alle gemelde potentiële porfyrie-aanvallen worden door de arts-onderzoeker gecontroleerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Maandelijks Givosiran/placebo 2.5mg/kg subcutaan toegediend gedurende de geblindeerde 6 maanden durende behandelingsperiode. Maandelijks Givosiran 1.25 mg/kg of 2.5mg/kg subcutaan toegediend gedurende de open-label extensie periode

Inschatting van belasting en risico

41 bezoeken aan het centrum (indien toegelaten door de nationale en lokale wetgeving en infrastructuur, kunnen 24 bezoeken kunnen door een gekwalificeerd thuiszorgverlener worden uitgevoerd)

Geblindeerde 6-maanden durende behandelingsperiode:

- 6x lichamelijk onderzoek
- 9x meten van vitale functies
- 1x (bij screening) Enkelvoudig ECG met 12 afleidingen
- 3x Drievoudig ECG met 12 afleidingen
- 8x zwangerschapstest
- 9x afnemen van urinemonsters voor ALA en PBG
- 3x vragenlijsten invullen
- dagelijks invullen van het elektronisch dagboek

Maandelijkse toediening van het studiegeneesmiddel (subcutaan)

Open-Label Extensieperiode (Maand 6 t.e.m. maand 18):

- 5x lichamelijk onderzoek
- 10x meten van vitale functies
- 1x Drievoudig ECG met 12 afleidingen
- 9x zwangerschapstest
- 10 urinemonster voor ALA en PBG
- 3x vragenlijsten invullen
- eerste 6 maanden, dagelijks invullen van het elektronisch dagboek, daarna

(vanaf maand 13) invullen wanneer potentiële aanvallen optreden

Maandelijks toediening van het studiegeneesmiddel (subcutaan)

Open-Label Extensieperiode (Maand 19 t.e.m. Einde van de studie):

- 4x lichamelijk onderzoek
- 7x meten van vitale functies
- 2x Enkelvoudig ECG met 12 afleidingen
- 13x zwangerschapstest
- 7x urinemonster voor ALA en PBG
- 3x invullen van vragenlijsten
- invullen van het elektronische dagboek wanneer potentiële aanvallen optreden

Maandelijks toediening van het studiegeneesmiddel (subcutaan) behalve in het bezoek maand 36 (einde van de studie) en safety FU visite

Risico's: Mogelijke bijwerkingen van het studiegeneesmiddel en de onderzoeksprocedures

Contactpersonen

Publiek

Alnylam Pharmaceuticals

Third Street 300
Cambridge MA 02142
US

Wetenschappelijk

Alnylam Pharmaceuticals

Third Street 300
Cambridge MA 02142
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Elke patiënt moet aan alle onderstaande inclusiecriteria voldoen om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek:

1. Leeftijd ≥ 12 jaar
2. Gedocumenteerde diagnose van AIP, HCP, VP of ADP op basis van klinische kenmerken (bijv. acute aanvallen van buikpijn, rugpijn, pijn in de borststreek, pijn in vingers of tenen en/of in de ledematen), ten minste één gedocumenteerde waarde van PBG of ALA in urine of plasma $\geq 4 \times$ de bovengrens van normal (ULN) binnen het jaar voorafgaand aan screening EN één van de volgende voorwaarden:
*gedocumenteerd genetisch bewijs voor een mutatie in een porfyrie-gerelateerd gen, gedefinieerd als één van de volgende: _AIP: mutatie in het hydroxymethylbilaansynthetase-gen (HMBS-gen; ook wel het porfobilinogeendeaminase-gen [PBGD-gen]); _HCP: mutatie in het coproporfyriinogeenoxidase-gen (CPO-gen); _VP: mutatie in het protoporfyriinogeenoxidase-gen (PPOX-gen); _ADP: mutatie in de homozygote of samengestelde heterozygote aminolevulinezuurdehydratase-genen (ALAD-genen)
*of als de uitkomsten van genetisch onderzoek van de patiënt geen mutatie in een porfyrie-gerelateerd gen laten zien ($<5\%$ van de gevallen) kan een patiënt in aanmerking komen voor het onderzoek als sprake is van zowel klinische kenmerken als diagnostische biochemische criteria die consistent zijn met AHP
3. Actieve ziekte met ten minste 2 porfyrie-aanvallen met noodzaak van ziekenhuisopname, dringende medische zorg of behandeling met i.v. toediening van hemine thuis, in de 6 maanden voorafgaand aan screening
4. bereidheid om te stoppen en/of niet te starten met het gebruik van profylactische hemine op het moment van screening en gedurende het hele onderzoek
5. aanwezigheid van een adequate veneuze toegang voor monsterafname naar het oordeel van de onderzoeker
6. bereidheid om zich tijdens de onderzoeksperiode te houden aan de vereisten voor anticonceptie

7. bereidheid en vermogen om te voldoen aan de onderzoeksvereisten en in geval van minderjarige patiënten, een schriftelijke geïnformeerde toestemming en instemming geven overeenkomstig lokale en nationale voorschriften

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Bij patiënten mag geen van de onderstaande exclusiecriteria van toepassing zijn om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek:

1. één van de onderstaande laboratoriumwaarden bij screening:

* Alanineaminotransfrase (ALAT) >2x ULN

* totaal bilirubine >1.5x ULN. Patiënten met verhoogd totaal bilirubine dat secundair is aan gedocumenteerd Gilbert-syndroom, komen in aanmerking indien totaal bilirubine lager is dan 2x ULN

* international genormaliseerde ratio (INR) > 1.5 (patiënten die een antistollingsmiddel gebruiken [bijv. warfarine] met een INR < 3.5 mogen wel deelnemen)

2. geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) <30ml/min/1.73m² met gebruikmaking van de Modification of Diet in Renal Disease-formule (MDRD-formule)

3. op een actieve wachtlijst voor levertransplantatie staan of tijdens de geblindeerde behandelperiode in het onderzoek naar verwachting een levertransplantatie ondergaan

4. voorgeschiedenis van verscheidene geneesmiddelallergieën of een voorgeschiedenis van een allergische reactie op een oligonucleotide of op N-acetylgalactosamine (GalNAc)

5. voorgeschiedenis van intolerantie voor subcutane injectie(s)

6. bekende actieve HIV-infectie of aanwijzingen voor actuele of chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) of het hepatitis B-virus (HBV)

7. momenteel deelnemend aan een ander onderzoek naar een hulpmiddel of geneesmiddel, of minder dan 30 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van welke van de twee langer duurt) verstreken sinds de beëindiging van een ander(e) onderzoek(en) naar een hulpmiddel of geneesmiddel of na het krijgen van (een) ander(e) middel(en) in de onderzoeksfase

8. vrouwen die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek

9. elke omstandigheid (bijv. medische zorg of alcohol- of middelenmisbruik) die naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt ongeschikt maakt voor toediening of die naleving van de onderzoeksvereisten, patiëntveiligheid en/of patiëntparticipatie in de 6 maanden durende behandelperiode van het onderzoek kan verstoren. Dit omvat significante actieve en slecht onder controle gebrachte (instabiele) cardiovasculaire, neurologische, gastro-intestinale, endocriene, renale of medische aandoeningen in de voorgeschiedenis.

10. voorgeschiedenis van recidiverende pancreatitis of acute pancreatitis met ziekteactiviteit binnen de 12 maanden voorafgaand aan screening

11. een electieve zware operatieve ingreep die gepland staat tijdens het

onderzoek

12. voorgeschiedenis van ernstige infectie binnen één maand voorafgaand aan screening

13. een maligniteit binnen 5 jaar voorafgaand aan screening, met uitzondering van met success behandeld basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, cervix carcinoom in situ of ductal mammacarcinoom

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	10-07-2018
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2019
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:	03-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2020
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)

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	EUCTR2017-002432-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03338816
CCMO	NL63599.000.17

Resultaten

Einddatum onderzoek:	13-04-2021
Datum resultaten gemeld:	23-12-2021
Totaal aantal deelnemers:	1

Datum eerste publicatie onderzoek
23-11-2021