

Een multicenter open-label onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek van M281, toegediend bij zwangere vrouwen met hoog risico op vroeg ontstane ernstige hemolytische ziekte van de foetus en pasgeborene (HZFP)

Gepubliceerd: 28-11-2018 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Primaire doelstellingen: • Het evalueren van de veiligheid van nipocalimab voor de moeder en de neonat/baby, toegediend bij zwangere vrouwen met hoog risico op VOE-HZFP. • Het evalueren van de werkzaamheid van nipocalimab, gemeten aan de hand van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Rode-bloedcelaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52622

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

nipocalimab Injectie

Aandoening

- Rode-bloedcelaandoeningen
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal
- Abortus en doodgeboorte

Synoniemen aandoening

foetale bloedziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen-Cilag International, NV

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag International NV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bloedziekte, Fase II, Hematologische ziekte van de foetus en pasgeborene, Maternale allo-antilichamen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

De maternale veiligheid en verdraagbaarheid van nipocalimab zal worden geëvalueerd met betrekking tot de incidentie en ernst van bijwerkingen (AE's), ernstige bijwerkingen (SAE's) en AE's met speciale interesse (AESI's) (d.w.z. infecties waarvoor gebruik van anti-infectiva vereist is [oraal of intraveneus (IV) antibacterieel/antiviraal/antischimmel] en hypoalbuminemie van graad ≥ 3 volgens versie 5.0 van de Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]) bij de moeder.

Tot de aanvullende veiligheidsbeoordelingen behoren waarden uit 12-afleidingen elektrocardiogram (ecg), klinisch laboratoriumonderzoek (chemie, hematologie, urineonderzoek), analyse van antilichaamwaarden tegen nipocalimab, vitale parameters, lichamelijke onderzoeken en het gebruik van gelijktijdige medicatie en behandelingen bij de moeder. Moeders zullen tot 24 weken na de bevalling worden opgevolgd voor veiligheid. Bijwerkingen, SAE's en AESI's zullen worden

geanalyseerd op frequentie, ernst en relatie tot onderzoeksbehandeling. Hoewel nipocalimab naar verwachting niet in klinisch betekenisvolle hoeveelheden wordt overgedragen in de moedermelk, zullen er colostrum-/moedermelkmonsters worden afgenomen voor een verkennende analyse om te bepalen of nipocalimab aanwezig is.

De foetale gezondheid zal worden beoordeeld door frequente echografiebeoordelingen (ten minste om de 2 weken) en door dopplermeting stroomsnelheid in de navel- en uterusarterie wordt begonnen als foetale biometrie de mogelijkheid op intra-uteriene groeivermindering aangeeft.

Daarnaast zal de foetale hartslag voorafgaand aan, tijdens en na infusie met nipocalimab worden gesurveilleerd.

Voor pasgeborenen worden AE*s en gelijktijdige medicatie/behandelingen/procedures verzameld van de geboorte tot en met maand 6 (week 24) postnataal. Ernstige AE's, AESI*s (d.w.z. infecties die moeten worden behandeld met anti-infectiva [orale of i.v. antibacteriële, antivirale of antifungale middelen] en onverwachte/ongebruikelijke kinderziekten) en de pediatrische neurologische ontwikkeling zullen tot en met week 96 ($\pm$ de eerste 2 levensjaren) worden gecontroleerd. Tot de andere veiligheidsbeoordelingen behoren postnatale laboratoriumonderzoeken voor veiligheid (chemie en hematologie), immuunontwikkeling (IgG, fenotypering van lymfocyten), vitale parameters, bevindingen uit lichamelijk onderzoek (inclusief groei) en gebruik van gelijktijdige medicatie en behandelingen (inclusief het aantal toegediende doses intraveneuze immunoglobuline [IVIG]). Hoewel nipocalimab naar verwachting de placenta niet passeert, bevat een analyse van mogelijke effecten van

blootstelling aan nipocalimab op de pasgeborene/baby een evaluatie van het volgende: foetale (waar mogelijk, als cordocentese wordt uitgevoerd) en neonatale concentraties van nipocalimab(uit navelstrengmonsters verkregen bij de geboorte en in week 4 na de geboorte) en de FcRn-receptorbezetting (FcRn-RB).

Werkzaamheid:

Het primaire werkzaamheidseindpunt is het aandeel patiënten met levendgeborenen na 32 weken GA of later en zonder een IUT gedurende de hele zwangerschap.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

- Percentage patiënten met levendgeborenen
- Percentage patiënten na 24 weken GA, zonder een IUT.
- Zwangerschapsduur bij eerste IUT
- Aantal benodigde IUT's
- Percentage patiënten met hydrops foetalis
- Percentage pasgeborenen waarbij lichttherapie vereist is
- Percentage pasgeborenen waarbij wisseltransfusies vereist zijn
- Aantal vereiste dagen lichttherapie per pasgeborene
- Percentage pasgeborenen waarbij in de eerste 12 levensweken enkelvoudige

transfusie vereist is

- Aantal vereiste enkelvoudige transfusies per pasgeborene in de eerste 12 levensweken

FD

- Maternale FcRn-RB en IgG- en allo-antilichaamwaarden

FK

- FK-profiel van nipocalimab in serum van maternale patiënten

Verkennde eindpunten:

- Waarden van foetale hemoglobine, hematocriet, allo-antilichaam en bilirubine

bij eerste IUT en daaropvolgende IUT's

- Waarden van IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM en IgE in matернаal serum

- Aanwezigheid van nipocalimab in colostrum/moedermelk

- Onderzoek van de placenta

- Neonataal bilirubine, directe Coombs test, aantal reticulocyten, hemoglobine,

hematocriet, IgG en allo-antilichamen, FcRn-RB (alles gemeten in

navelstrengbloed bij geboorte)

- Piekwaarden bilirubine in de neonatale periode

- Aantal ontvangen IVIG-doses door pasgeborene

- Curve van systolische pieksnelheid van middelste cerebrale arterie (SPS-MCA)

aan de hand van dopplerechografie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HZFP is een zeldzame en mogelijk levensbedreigende aandoening waarbij maternale allo-antilichamen de placenta doorkruisen tijdens de zwangerschap en zich binden aan foetale rode bloedcellen (RBC's) en daarbij vernietiging van RBC en anemie bij de foetus veroorzaken. In de huidige zorgpraktijk worden intra-uteriene transfusies (IUT) uitgevoerd met risico op vroeg foetusverlies. Er bestaat een onbeantwoorde medische behoefte voor een effectieve, niet-chirurgische interventie voor zwangere moeders met HZFP, vooral voor hen bij wie het waarschijnlijk is dat ze tijdens de vroege zwangerschap (d.w.z.

voorafgaand aan 24 weken zwangerschap) een IUT nodig hebben, wanneer het risico op foetusverlies in de procedure relatief hoog is. Nipocalimab is bedoeld om het risico en de ernst van foetale anemie te verminderen door de overdracht van maternaal IgG naar de foetus te beperken.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- Het evalueren van de veiligheid van nipocalimab voor de moeder en de neonat/baby, toegediend bij zwangere vrouwen met hoog risico op VOE-HZFP.
- Het evalueren van de werkzaamheid van nipocalimab, gemeten aan de hand van het aandeel patiënten met levendgeborenen na 32 weken zwangerschapsduur (gestational age; GA) of later, zonder intra-uteriene transfusie (IUT).

Secundaire doelstellingen:

- Het evalueren van de werkzaamheid van nipocalimab op antenataal beheer en uitkomst, gemeten aan de hand van GA bij eerste foetale IUT, frequentie van foetale IUT en frequentie van levendgeborenen.
- Het evalueren van de werkzaamheid van nipocalimab op postnataal beheer en uitkomst, gemeten aan de hand van ernst van hyperbilirubinemie, lichttherapie, wisseltransfusies en eenvoudige transfusies in de eerste 12 levensweken.
- Het evalueren van de FD-activiteit van nipocalimab, gemeten aan de hand van de effecten op de maternale FcRn bezettingsgraad en maternale en neonatale/kinder waarden van totaal IgG of allo-antilichamen.
- Het evalueren van de FK van nipocalimab.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter fase 2 open-label onderzoek ter evaluatie van de veiligheid, werkzaamheid, farmacokinetiek (FK) en farmacodynamiek (FD) van nipocalimab (M281), een volledig humaan-effectorvrij monoklonaal antilichaam tegen de neonatale Fc-receptor (FcRn) bij zwangere vrouwen met hoog risico op vroeg ontstane ernstige (VOE) HZFP. Door het blokkeren van FcRn tracht nipocalimab het risico en de ernst van foetale anemie te verlagen door het verminderen van de overdracht van maternaal immunoglobuline (Ig)G, waaronder pathogene allo-antilichamen, naar de foetus, en door het blokkeren van FcRn-gemedieerde recycling van (Ig)G, waardoor pathogene antilichamen in de maternale bloedbaan verminderen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Nipocalimab zal wekelijks (qw) via IV-infusie worden toegediend aan een dosis van 45 mg/kg. De dosis van 45 mg/kg wordt om de 2 weken berekend aan de hand van het gewicht van de patiënt dat wordt gemeten bij de bezoeken die worden aangegeven in de SOE, afgerond op de dichtstbijzijnde 0.1 kilogram. De maximale dosishoeveelheid die bij een patiënt tijdens een doseringsbezoek wordt gegeven, mag niet groter zijn dan 5.4 gram (bij een

lichaamsgewicht van niet meer dan 120 kg). De duur van de infusie en de observatieperiode na de infusie zijn zoals gespecificeerd in de Infusion Manual. Elke zwangere vrouw in het onderzoek zal ongeveer 20 weken ($\pm$ 20 infusies) met nipocalimab worden behandeld; er zal geen referentiebehandeling worden toegediend. Raadpleeg het Schema van Procedures voor de tijdstippen van dosistoediening. Als tijdens het onderzoek bij een patiënt een IUT vereist is, dient toediening van nipocalimab te worden stopgezet.

Inschatting van belasting en risico

Beschrijving van de risico's in verband met toediening van nipocalimab:

- Infectie - nipocalimab kan een verlaging van het niveau van antilichamen in het bloed van de patiënt veroorzaken. Aangezien antilichamen infecties bevechten, kan er een verhoogd risico op infectie bestaan terwijl u nipocalimab ontvangt en gedurende ongeveer een maand na stopzetting van nipocalimab. Aangezien vaccins werkzaam zijn door het genereren van antilichamen, kan de doeltreffendheid ervan door nipocalimab afnemen. Nipocalimab voorkomt ook dat antilichamen van de patiënt bij de foetus terechtkomen. Daardoor kan er in de eerste levensmaanden van de baby een verhoogd risico op infectie ontstaan.
- Kans op aanzienlijke allergische reactie en infusie-gerelateerde reactie
- Zwelling, jeuk of infectie op de plaats van het infuus
- Zwelling - nipocalimab zal waarschijnlijk een verlaging van de waarde van albumine (een eiwit in het menselijk bloed) veroorzaken bij de patiënt. Een verlaging van het albumine kan het risico op oedeem (zwelling) verhogen.
- Bij bepaalde zwangere apen zijn placentaletsels (infarcten) opgetreden. Hoewel de relevantie voor menselijke moeders niet bekend is, zal de foetale groei gedurende de gehele zwangerschap worden gecontroleerd. Als er ongewoon langzame foetale groei wordt aangetoond, zal de behandeling met nipocalimab worden stopgezet.

Baby's die borstvoeding krijgen, kunnen via de moedermelk nipocalimab binnenkrijgen, wat tot verhoogd risico op infectie kan leiden vanwege verlaagde IgG-waarden bij de baby.

Beschrijving van de risico's in verband met onderzoeksprocedures:

12-afleidingen elektrocardiogram (ecg): huidirritatie op de plek waar de elektroden worden aangebracht.

Bloedafnames: pijn, kneuzing op de plek van bloedafname, roodheid en zwelling van de ader en infectie, flauwvallen.

Toediening van IVIG (intraveneus immunoglobuline) - tot de vaakst voorkomende risico's behoren de volgende:

- hoofdpijn
- opvliegers
- rillingen
- koorts
- spierpijn
- piepende ademhaling

- snelle hartslag
- lage rugpijn
- misselijkheid
- braken
- lage bloeddruk
- huiduitslag, waaronder netelroos
- er zijn zeldzame maar ernstige bijwerkingen gemeld bij pasgeborenen, waaronder ernstige allergische reacties, nierfalen, afwijkende bloedwaarden en colitis.

Vaccin Influenza:

- gevoeligheid, roodheid of zwelling op de plaats van injectie
- hoesten
- koorts
- pijn
- hoofdpijn
- jeuk
- vermoeidheid

Vaccin Pneumokokken:

- reacties op de plaats van injectie
- spier- of gewichtspijn
- koorts
- rillingen
- hoofdpijn
- misselijkheid
- braken
- stijfheid van de arm of het been waarin het vaccin werd geïnjecteerd

Vaccin DTP:

- pijn op de plaats van de injectie
- roodheid of zwelling op de plaats van injectie
- lichte koorts van ten minste 38°C
- hoofdpijn
- vermoeidheid
- misselijkheid, braken, diarree, buikpijn
- rillingen, gevoelige gewrichten
- lichaamspijn
- huiduitslag, gezwollen klieren

Vele procedures in het onderzoek worden beschouwd als standaardzorg (standard of care, SOC), wat betekent dat de patient deze procedure waarschijnlijk zal ondergaan, of de patient nou wel of niet aan het onderzoek deelneemt. Elke SOC-procedure die tijdens het onderzoek zal worden uitgevoerd, kan bepaalde risico's met zich meenemen. Deze onderzoeken worden in het ICF Appendix D omschreven.

Contactpersonen

Publiek

Janssen-Cilag International, NV

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

Wetenschappelijk

Janssen-Cilag International, NV

Turnhoutseweg 30
Beerse 2340
BE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Elke patiënt dient aan elk van de volgende inclusiecriteria te voldoen om ingeschreven te worden in het onderzoek:

1. In staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming voor deelname aan het onderzoek te begrijpen en vrijwillig af te geven.
2. Vrouw ≥ 18 jaar.
3. Zwanger tot een geschatte GA van maximaal 8 tot 14 weken.
4. Een eerdere zwangerschap met een gestatie met ten minste één van de volgende factoren na ≤ 24 weken:

- a. Ernstige foetale anemie, gedefinieerd als hemoglobine $\leq 0,55$ veelvoud van de mediaan (MoM) voor GA (zie tabel in Protocol v6.0 18Dec2019, pagina 55).
 - b. Hydrops foetalis (ascites) met een SPS-MCA MoM $\geq 1,5$
 - c. Doodgeborene met foetale of placentale pathologie die wijst op HZFP
5. Maternale allo-antilichaamtiter voor anti-D ≥ 32 of anti-Kell-titers ≥ 8 .
 6. Vrij foetaal deoxyribonucleïnezuur (DNA) consistent met een antigeenpositieve foetus (bloedmonster afgenomen bij moeder).
 7. Aangetoonde maternale immuniteit voor mazelen, bof, rodehond en waterpokken, gedocumenteerd door tijdens screening uitgevoerde serologie. Als de initiële serologieën grenslijns of negatief zijn, kunnen ze in een tweede laboratorium worden herhaald. Als alternatief kan vaccinatiehistoriek worden gebruikt ter ondersteuning van het bewijs van immuniteit.
 8. IgG- en albuminewaarden bij screening binnen het normale laboratoriumbereik.
 9. Bereid zijn om standaardbehandeling met IUT te ontvangen, indien klinisch geïndiceerd.
 10. Gedurende het gehele onderzoek akkoord gaan met het ontvangen van aanbevolen vaccinatie voor zowel moeder als kind volgens lokale standaardzorg.
 11. Bereid zijn om geen navelstrengbloed af te staan voor bewaring van stamcellen of andere niet-onderzoeksdoeleinden.
 12. Bereidheid van moeder en pasgeborene om gedurende de gehele deelname aan het huidige onderzoek af te zien van deelname aan een ander klinisch onderzoek naar een onderzoeksmiddel.
 13. Bereid zijn om toestemming te geven voor een 24 weken durende opvolgingsperiode voor veiligheid voor de patiënt en een 96 weken durende opvolgingsperiode voor veiligheid voor de pasgeborene/baby.
 14. Het wordt aanbevolen dat patiënten op leeftijd up-to-date zijn vaccinaties voorafgaand aan de screening volgens de gebruikelijke lokale medische richtlijnen.

Voor onderzoekspatiënten die lokaal zijn goedgekeurd (en inclusief Noodgebruik toegestaan) COVID-19 vaccins onlangs voorafgaand aan het onderzoek betreding: volg de toepasselijke lokale vaccinlabels, richtlijnen en normen op. van zorg voor zwangere vrouwen die immuungerichte therapie krijgen wanneer het bepalen van een passend interval tussen vaccinatie en onderzoek inschrijving.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan een of meer van de volgende criteria voldoen, zullen van het onderzoek worden uitgesloten:

1. Op dit moment zwanger van een meerling (tweelingen of meer).
2. Pre-eclampsie in huidige zwangerschap of voorgeschiedenis van pre-eclampsie in eerdere zwangerschap.
3. Zwangerschapshypertensie tijdens de huidige zwangerschap.

4. Momenteel instabiele hypertensie.
5. Voorgeschiedenis van ernstige of terugkerende pyelonefritis of 4 of meer lagere urineweginfecties (UWI*s) in het afgelopen jaar of tijdens een eerdere zwangerschap.
6. Voorgeschiedenis van herpes genitalis.
7. Atypische mycobacteriële ziekte of herpeszosterinfectie in de afgelopen 6 maanden.
8. Voorgeschiedenis van maligniteit (behalve behandeld basaalcelcarcinoom van de huid), met of zonder systemische chemotherapie voor kanker.
9. Positief op humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B of hepatitis C tijdens screening.
10. Aanwezigheid van een van de volgende situaties tijdens de screening: klinisch significante afwijkende hematologische laboratoriumwaarden, creatinine >1,5 x de hoogste normaalwaarde (ULN) of klinisch significante ecg-afwijkingen die wijzen op hartziekte.
11. Actieve infectie bij screening of bepaling van basiswaarden met coxsackie, syfilis, cytomegalovirus, toxoplasmose of herpes simplex 1 of 2, aangetoond door klinische tekenen en symptomen (aangetoonde eerdere infectie of blootstelling, maar zonder klinische tekenen en symptomen van actieve infectie is acceptabel).
12. Actieve infectie met tuberculose, aangetoond door positieve QuantiFERON-TB-test.
13. Immunosuppressie vanwege een onderliggende medische aandoening, waaronder:
 - Een voorgeschiedenis van een genetische of congenitale immunodeficiëntie, een cellulaire immunodeficiëntie, hypogammaglobulinemie of dysgammaglobulinemie
 - Voorgeschiedenis van transplantatie van een solide orgaan of beenmerg
 - Een voorgeschiedenis van een andere klinisch significante immunosuppressieve aandoening of klinisch gediagnosticeerde auto-immuunziekte die de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kan brengen, moet worden behandeld met een therapie die de beoordelingen van het onderzoek of de evaluatie van eindpunten kan verstoren, of anderszins gevolgen kan hebben voor de geldigheid van de onderzoeksresultaten.
14. Vereiste behandeling met corticosteroïden of immunosuppressie voor stoornissen die geen verband houden met de zwangerschap (gebruik van laaggedoseerde topische corticosteroïden of intra-articulaire corticosteroïden is toegestaan).
15. Voorgeschiedenis van geneesmiddelallergie, overgevoeligheid of onverdraagbaarheid van enig geneesmiddelproduct die naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in gevaar kan brengen.
16. Aangetoonde actuele alcohol-/drugsmisbruik of afhankelijkheid, naar het oordeel van de onderzoeker.
17. Roken tijdens de zwangerschap.
18. Ontvangst van plasmaferese en/of IVIG voor behandeling van HZFP tijdens de huidige zwangerschap.
19. Een levend virus of bacterieel vaccin heeft ontvangen of naar verwachting zal ontvangen

binnen 12 weken voorafgaand aan de screening of heeft een bekende behoefte aan een levend vaccin te ontvangen tijdens de toediening van nipocalimab, of binnen 12 weken

na de laatste toediening van nipocalimab in het onderzoek

of heeft Bacille Calmett-Guérin (BCG) vaccin binnen 1 jaar voorafgaand aan de eerste

toediening van nipocalimab ontvangen.

20. krijgt momenteel een geneesmiddel op basis van antilichamen of een eiwit op basis van FC-fusie

21. Binnen 30 dagen of 5 halfwaardetijden een onderzoeksgeneesmiddel en/of -hulpmiddel ontvangen voordat de eerste IV-infusie van nipocalimab wordt toegediend.

22. Nipocalimab ontvangen in een voorafgaand klinisch onderzoek

23. Een geschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen;

pulmonaal, lever (bijv. virale/alcoholische/auto-immuunhepatitis/cirrose en/of metabolische leverziekte), renaal, hematologisch, gastro-intestinaal, endocriene/metabolische, immunologic, dermatologic, neurologic, oncologic, of psychiatrische ziekte, of ernstige of recidiverende infecties (bijvoorbeeld frequente infecties)

in het ziekenhuis opgenomen longontsteking), of enige andere aandoening of probleem dat, volgens

de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt in gevaar zou brengen of

of de veiligheid van foetus/neonaat/zuigeling of de geldigheid van de onderzoeksresultaten.

24. Geschiedenis van myocardinfarct, instabiele ischemische hartziekte, of beroerte.

25. Besmetting met COVID-19: Gedurende de 6 weken voorafgaand aan baseline (ongeacht de

de vaccinatiestatus), een van de volgende hebben gehad:

(A) bevestigde SARS-CoV-2 (COVID-19) infectie (testpositief), OF

b) vermoedelijke SARS-CoV-2-infectie (klinische kenmerken zonder Gedocumenteerde testresultaten), OF

c) nauw contact met een persoon met bekende of vermoede SARS-CoV-2 infectie

Uitzondering: kan worden opgenomen met een gedocumenteerd negatief resultaat voor een

Gevalideerde SARSCoV-2-test:

- ten minste 2 weken na de hierboven onder a), b) en c) genoemde omstandigheden (getimed) zijn verkregen

van de oplossing van de belangrijkste klinische kenmerken, indien aanwezig, zoals koorts, hoest,

Dyspneu) EN

Bij afwezigheid van ALLE hierboven onder a), b) en c) genoemde voorwaarden gedurende de periode

tussen het negatieve testresultaat en het baselineonderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	10-06-2019
Aantal proefpersonen:	1
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nipocalimab
Generieke naam:	n.a.

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2020
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:	09-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

	Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2024
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	EUCTR2017-004958-42-NL

Register

CCMO

ID

NL67367.000.18