

Een fase 1/2 studie met meerdere oplopende doses met een open labeluitbreiding op lange termijn om de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek, farmacodynamiek en effect op ziekteprogressie van BIIB105 intrathecaal toegediend aan volwassenen met amyotrofische laterale sclerose met of zonder polyCAG-uitbreiding in het ATXN2-gen te beoordelen

Gepubliceerd: 03-06-2020 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Deel 1: Het primaire doel is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van BIIB105 bij deelnemers met amyotrofische laterale sclerose (ALS) of poly-CAG-uitbreiding (polyQ)-ALS. Deel 2: Het primaire doel is het evalueren van de veiligheid en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neuromusculaire aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52649

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALSpire

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

Amyotrofe laterale sclerose (ALS), Neurodegeneratieve ziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Biogen

Overige ondersteuning: the pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Amyotrofische laterale sclerose, Ataxine-2-gen, BIIB105, Poly-CAG-expansie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1: Aantal deelnemers met bijwerkingen (AE's) en ernstige gebeurtenissen

Bijwerkingen (SAE's)

Deel 2: Aantal deelnemers met AE's en SAE's

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1: De secundaire doelstellingen zijn het beoordelen van de

farmacokinetische (PK) profiel in serum en hersenvocht (CSF), en om het te

evalueren biomarkereffect van BIIB105 bij deelnemers met ALS of polyQ-ALS.

Delen 1 en 2: De secundaire doelstellingen zijn het beoordelen van de PK op de

lange termijn profiel van BIIB105 in serum en CSF van deelnemers met ALS of

polyQALS; om het langetermijnbiomarkereffect van BIIB105 te evalueren in

deelnemers met ALS of polyQ-ALS, en, waar relevant, om de

impact van eerdere start van BIIB105 (d.w.z. aan het begin van deel 1)

vergeleken met vertraagde start van BIIB105 (d.w.z. aan het begin van deel 2) op biomarkers; om het langetermijneffect van BIIB105 op klinische metingen te evalueren functioneren en, waar relevant, om de impact van een eerdere start van het initiatief te beoordelen

BIIB105 (d.w.z. aan het begin van deel 1) vergeleken met een vertraagde start van

BIIB105 (d.w.z. aan het begin van deel 2) over metingen van de klinische functie.

Deel 1:

1. Serumconcentratie van BIIB105
2. CSF-concentraties van BIIB105
3. Gebied onder de serumconcentratie-tijdcurve van tijd nul tot oneindig (AUC_{inf})
4. Gebied onder de serumconcentratie-tijdcurve van tijdstip nul tot tijdstip van de laatste meetbare concentratie (AUC_{last})
5. Maximaal waargenomen serumconcentratie (C_{max})
6. Tijd om de maximale waargenomen serumconcentratie (T_{max}) te bereiken
7. Eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) in serum
8. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in plasmaniveaus van neurofilament lichte keten (NfL)

Geïntegreerde onderdelen 1 en 2:

3 - Een fase 1/2 studie met meerdere oplopende doses met een open labeluitbreiding o ... 30-06-2025

1. CSF Via PK-concentratie van BIIB105
 2. Serum PK-concentratie van BIIB105
 3. Verandering van de basislijn van deel 1 (cohorten D1, D2) of de basislijn van deel 2 (cohorten A, B, C1, C2) in plasmaniveaus van NfL
 4. Verandering van de basislijn van deel 1 (cohorten D1, D2) of de basislijn van deel 2 (cohorten A, B, C1, C2) in langzame vitale capaciteit (SVC)
 5. Verandering van de basislijn van deel 1 (cohorten D1, D2) of de basislijn van deel 2 (cohorten A, B, C1, C2) in de functionele beoordeling van amyotrofische laterale sclerose
- Schaal - Herziene (ALSFRS-R) score
6. Verandering van de basislijn van deel 1 (cohorten D1, D2) of de basislijn van deel 2 (cohorten A, B, C1, C2) in spierkracht, zoals gemeten met een handheld
- Dynamometrie (HHD)
7. Tijd tot overlijden of permanente ventilatie
 8. Tijd tot de dood
 9. Tijd tot overlijden, inclusief gegevens over de vitale status na het staken van het onderzoek of het voltooien van het onderzoek

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofische laterale sclerose (ALS) is een ziekte die de geleidelijke afbraak veroorzaakt van de zenuwcellen die de spieren aansturen (ook wel motorneuronen genoemd) zodat deze afsterven. Motorneuronen zijn verantwoordelijk voor de beweging van de spieren. Bij patiënten met ALS gaat door het afsterven van de

motorneuronen de controle over de spierbeweging verloren. Bij de meeste patiënten is de oorzaak van ALS niet bekend en artsen beschrijven patiënten in deze groep als patiënten met 'sporadische ALS'. In een bepaalde kleine groep ALS-patiënten kan de ziekte tenminste gedeeltelijk worden veroorzaakt door een mutatie van een gen dat ataxine-2 (ATXN2) wordt genoemd, dit staat ook wel bekend als 'polyQ'-ALS. Het is aangetoond dat mensen met een mutatie in het ATXN2-gen (polyQ-mutaties genoemd) een hoger risico hebben op het ontwikkelen van een meer agressieve vorm van ALS. Uit dieronderzoeken kwam naar voren dat afnemende hoeveelheden ATXN2 verband hielden met een verhoogde overleving en verbeterde motorische functie bij muizen.

BIIB105 is een nieuw antisense-oligonucleotide (ASO) dat ontwikkeld wordt voor de behandeling van ALS. De ASO richt zich op ATXN2-mRNA voor de afbraak, als een middel om de hoeveelheid ATXN2-eiwit te verminderen.

Doel van het onderzoek

Deel 1: Het primaire doel is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van BIIB105 bij deelnemers met amyotrofische laterale sclerose (ALS) of poly-CAG-uitbreiding (polyQ)-ALS.

Deel 2: Het primaire doel is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van BIIB105 op lange termijn bij deelnemers met ALS of polyQ-ALS.

Deel 1 en 2: Het primaire doel is het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van BIIB105 op lange termijn bij deelnemers met ALS of polyQ-ALS.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 1-evaluatie met meervoudige oplopende doses van de veiligheid, verdraagbaarheid en PK van BIIB105, IT toegediend aan ongeveer 70 deelnemers (48 deelnemers met ALS en 22 deelnemers met polyQ-ALS) op ongeveer 13 onderzoekslocaties wereldwijd. Er worden maximaal 4 dosisniveaus BIIB105 in maximaal 5 keer toegediend, verspreid over ongeveer 3 maanden. In aanvulling daarop moeten deelnemers met polyQ-ALS (cohort D2) een inlooperperiode voor het natuurlijk beloop voltooien van 4 maanden of langer (inclusief de keuringsperiode) voordat toediening kan plaatsvinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers met ALS: • Cohort A: 5 mg BIIB105 (6 deelnemers) of placebo (2 deelnemers) • Cohort B: 20 mg BIIB105 (6 deelnemers) of placebo (2 deelnemers) • Cohort C1: 60 mg BIIB105 (9 deelnemers) of placebo (3 deelnemers) • Cohort D1: 120 mg BIIB105 (15 deelnemers) of placebo (5 deelnemers) Deelnemers met polyQ-ALS: • Cohort C2: 60 mg

BIIB105 (3 deelnemers) of placebo (1 deelnemer) • Cohort D2: 120 mg BIIB105 (12 deelnemers) of placebo (6 deelnemers) In elk cohort krijgen de deelnemers om de 2 weken (op dag 1, 15 en 29) 3 oplaaddoses toegediend, gevolgd door 2 onderhoudsdoses die eens in de 4 weken (op dag 57 en 85) worden toegediend; dit komt neer op een totaal van 5 doses in ongeveer 12 weken.

Inschatting van belasting en risico

Het is niet de verwachting dat deelnemers therapeutisch voordeel hebben van deelname aan het onderzoek. Het onderzoek is opgezet met de juiste dosisesescalatie, veiligheidsmonitoring en stopregels om de risico's voor de deelnemers tot een minimum te beperken.

De resultaten van dit onderzoek kunnen belangrijke inzichten bieden in de ontwikkeling van een ziektemodificerende therapie voor ALS. Dit is het eerste onderzoek bij mensen ('first-in-human'), dus het risico bij de mens is onbekend.

Niet-klinisch onderzoek met ATXN2-homozygote knock-out muizen lijkt te wijzen op een mogelijk verband tussen ATXN2-reductie en risico's op metabole complicaties (obesitas op volwassen leeftijd en insulineresistentie) en subtiele neurologische tekortkomingen zoals motorische hyperactiviteit en abnormale angstconditionering [Huynh 2009; Kiehl 2006; Lastres-Becker 2008]. Menselijke gegevens uit de database van genomische associatiestudies lijken erop te wijzen dat variatie in ATXN2 in verband gebracht zou kunnen worden met veranderingen in bloeddruk en cardiometabole fenotypes [Auburger 2014]. Op basis van niet-klinisch veiligheidsonderzoek bij NHP's (niet-humane primaten) werd het niveau waarbij schadelijke effecten ontstaan vastgesteld op 60 mg, op grond van ernstige, maar omkeerbare en controleerbare klinische tekenen: 1 van de 3 dieren vertoonden een verhoogde spiertonus, spasmen in het hele lichaam en tremoren waarvoor toediening van diazepam vereist was. Na 24 uur was het dier volledig hersteld. In toxicologisch onderzoek werden geen negatieve metabole effecten waargenomen. De deelnemers worden in de klinische omgeving gecontroleerd met neurologische en lichamelijke onderzoeken en zorgvuldige monitoring van de bloedchemie, naast andere veiligheidsbeoordelingen. Hoewel LP over het algemeen als een veilige procedure wordt beschouwd, kunnen er bij een deel van de patiënten bepaalde complicaties optreden. Deze kunnen bestaan uit, maar zijn niet beperkt tot, rugpijn, hoofdpijn, misselijkheid, infectie, bloedingen, radiculare pijnklachten en gevoelloosheid, en een blauwe plek of letsel op de injectieplaats. Deze potentiële risico's kunnen worden beperkt door het gebruik van atraumatische naalden, het vermijden van gecontra-indiceerde geneesmiddelen en het testen van stollingsparameters en aantal bloedplaatjes voorafgaand aan de procedure. Een belangrijke mogelijke complicatie van een lumbaalpunctie is het optreden van een levensbedreigende cerebrale hernia.

Contactpersonen

Publiek

Biogen

Innovation House, 70 Norden Road 70
Maidenhead SL6 4AY
GB

Wetenschappelijk

Biogen

Innovation House, 70 Norden Road 70
Maidenhead SL6 4AY
GB

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)

Belangrijkste inclusiecriteria:

Deel 1:

- Vermogen van de deelnemer om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en geïnformeerde toestemming aan te geven, en het vermogen van de deelnemer of de wettelijke vertegenwoordiger van de deelnemer om ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming en toestemming te geven om beschermde gezondheidsinformatie te gebruiken in overeenstemming met nationale en lokale privacyregels.

7 - Een fase 1/2 studie met meerdere oplopende doses met een open labeluitbreiding o ... 30-06-2025

- Alle vrouwen die zwanger kunnen worden en alle mannen moeten ervoor zorgen dat zeer effectieve anticonceptie wordt gebruikt tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 6 maanden voor vrouwelijke deelnemers en 8 maanden voor mannelijke deelnemers na hun laatste dosis onderzoeksbehandeling.
- Geen bekende aanwezigheid of familiegeschiedenis van mutaties in de dismutase 1 (SOD1) of gefuseerde sarcoomgenen (FUS).
- Deelnemers aan cohorten A, B, C1 en D1 moeten voldoen aan de door het laboratorium ondersteunde waarschijnlijke, waarschijnlijke of definitieve criteria voor het diagnosticeren van ALS volgens de criteria van de World Federati of Neurology El Escorial (herzien volgens de Airlie House Conference 1998 [Brooks 2000]). Deelnemers aan Cohort C2 en D2 moeten aan een van de voorafgaande voorwaarden voldoen, maar mogen ook alleen voldoen aan klinisch mogelijke criteria voor het diagnosticeren van ALS, of zwakte vertonen die kan worden toegeschreven aan ALS in de aanwezigheid van tussenliggende herhalingen van ataxine-2-eiwit (ATXN2).
- Bij deelnemers aan cohorten C2 en D2 werd bevestigd dat de intermediaire cytosineadenine-uanine/cytosine-adenine-adenine (CAG/CAA) herhaalde expansie zich herhaalt in het ataxine-2-gen of RNA (ATXN2)-gen, zoals gedefinieerd door ten minste 1 allel dat 30 tot 33 draagt. CAG/CAA-herhalingen.
- Criteria voor langzame vitale capaciteit (SVC):
- Bij deelnemers in cohorten A, B, C1 en D1, SVC $\geq 60\%$ van de voorspelde waarde, gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd en lengte (vanuit zittende positie).
- Bij deelnemers in cohorten C2 en D2, SVC $\geq 50\%$ van de voorspelde waarde, gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd en lengte (vanuit zittende positie).
- Als de deelnemer riluzol gebruikt, moet de deelnemer gedurende ≥ 30 dagen voorafgaand aan dag 1 een stabiele dosis hebben gehad en naar verwachting op die dosis blijven tot het laatste onderzoeksbezoek, tenzij de onderzoeker bepaalt dat de behandeling om medische redenen moet worden stopgezet. mag tijdens het onderzoek niet opnieuw worden gestart.
- Deelnemers die bij aanvang van het onderzoek gelijktijdig edaravone gebruiken, moeten gedurende ≥ 60 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling (dag 1) een stabiele dosis hebben. Deelnemers die gelijktijdig edaravone gebruiken, moeten bereid zijn om gedurende het hele onderzoek met hetzelfde doseringsschema door te gaan, tenzij de onderzoeker bepaalt dat de behandeling met edaravone om medische redenen moet worden stopgezet. In dat geval mag het tijdens het onderzoek niet opnieuw worden gestart. Edaravone mag niet worden toegediend op de doseringsdagen van dit onderzoek.
- Screeningswaarden van stollingsparameters, waaronder het aantal bloedplaatjes, de International Normalised Ratio (INR), de protrombinetijd (PT) en de geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT), moeten binnen normale grenzen liggen.
- Heeft een informant/verzorger die, naar het oordeel van de Onderzoeker, frequent en voldoende contact heeft met de deelnemer om bij screening nauwkeurige informatie te kunnen geven over de cognitieve en functionele mogelijkheden van de deelnemer.

Deel 2:

- Vermogen van de deelnemer om het doel en de risico's van het onderzoek te begrijpen en geïnformeerde toestemming aan te geven, en het vermogen van de deelnemer of de wettelijke vertegenwoordiger van de deelnemer om ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming en toestemming te geven om beschermde gezondheidsinformatie te gebruiken in overeenstemming met nationale en lokale privacyregels
- Deelnemers moeten onderzoek 275AS101 deel 1 tot en met week 25 hebben voltooid (bezoek op dag 175 voor cohorten A, B, C1, C2; bezoek op dag 176 voor cohorten D1, D2).
- Deelnemers uit cohorten A, B, C1 en C2 moeten een wash-out van ≥ 16 weken hebben tussen de laatste dosis onderzoeksbehandeling ontvangen in onderzoek 275AS101 deel 1 en de eerste dosis B1B105 ontvangen in onderzoek 275AS101 deel 2. Deelnemers uit cohorten D1 en D2 vereisen geen uitwasperiode.
- Als de deelnemer riluzol gebruikt, moet de deelnemer gedurende ≥ 30 dagen vóór dag 1 een stabiele dosis hebben gehad en verwacht wordt dat hij die dosis zal blijven gebruiken tot het laatste onderzoeksbezoek, tenzij de onderzoeker bepaalt dat de behandeling om medische redenen moet worden stopgezet. mag niet opnieuw worden opgestart tijdens de studie.
- Deelnemers die bij aanvang van het onderzoek gelijktijdig edaravone gebruiken, moeten gedurende ≥ 60 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling (dag 1) een stabiele dosis gebruiken. Deelnemers die gelijktijdig edaravone gebruiken, moeten bereid zijn om gedurende het hele onderzoek met hetzelfde doseringsschema door te gaan, tenzij de onderzoeker bepaalt dat de behandeling met edaravone om medische redenen moet worden stopgezet. In dat geval mag het tijdens het onderzoek niet opnieuw worden gestart. Edaravone mag niet worden toegediend op de doseringsdagen van dit onderzoek.
- Screeningswaarden van stollingsparameters, waaronder het aantal bloedplaatjes, INR, PT en aPTT, moeten binnen normale grenzen liggen.

OPMERKING: Andere in het protocol gedefinieerde opnamecriteria kunnen van toepassing zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste uitsluitingscriteria:

Deel 1 :

- Geschiedenis of positief testresultaat bij screening op het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).
- Huidige hepatitis C-infectie.
- Huidige hepatitis B-infectie.
- Geschiedenis van alcohol- of middelenmisbruik ≤ 6 maanden screening die deelname aan het onderzoek zou beperken, zoals bepaald door de onderzoeker.

- Huidige of verwachte behoefte, naar de mening van de onderzoeker, aan een diafragma-stimulatiesysteem tijdens de onderzoeksperiode.
- Aanwezigheid van tracheostomie.
- Bij deelnemers uit cohorten A, B, C1 en D1: voorgeschiedenis van een hartinfarct, zoals vastgesteld door de onderzoeker.
- Bij deelnemers uit cohorten A, B, C1 en D1: slecht gecontroleerde diabetes mellitus type 1 of 2, gedefinieerd als HbA1c $\geq 8\%$ tijdens screening.
- Bij deelnemers in cohorten A, B en C1, prescreening ALSFRS-R-helling $> -0,4$ punten/maand, waarbij prescreening ALSFRS-R-helling wordt gedefinieerd als: (ALSFRS-R-score bij screening - 48) / (maanden vanaf de datum van begin van de symptomen tot de datum van screening). Dit criterium is niet van toepassing op cohorten C2, D1 en D2.
- Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel (inclusief onderzoeksgeneesmiddelen voor ALS via programma's voor 'compassionate use') of een biologisch middel binnen 1 maand of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel, afhankelijk van wat langer is, vóór de screening.
- Behandeling met een andere goedgekeurde ziektemodificerende therapie voor ALS dan riluzol of edaravone binnen 1 maand of 5 halfwaardetijden van de therapie, afhankelijk van wat langer is, vóór voltooiing van de screening.
- Behandeling met een bloedplaatjesaggregatieremmer of antistollingstherapie die niet veilig kan worden onderbroken voor een lumbale punctie (LP) volgens de lokale zorgstandaard en/of institutionele richtlijnen, naar het oordeel van de onderzoeker of voorschrijver.
- Vrouwelijke deelnemers die zwanger zijn of momenteel borstvoeding geven en die van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek.

Deel 2:

- Geschiedenis of positieve testuitslag bij Screening op HIV. Als deelnemers uit cohorten D1 en D2 die naadloos van Deel 1 naar Deel 2 zouden overgaan, tijdens de screening voor Deel 2 positief testen op HIV, maar klinisch symptomatisch zijn, kunnen zij zich naar goeddunken van de Onderzoeker inschrijven voor Deel 2.
- Huidige hepatitis C-infectie. Als deelnemers uit cohorten D1 en D2 die naadloos van Deel 1 naar Deel 2 zouden overgaan positief testen op hepatitis C tijdens de screening voor Deel 2, maar klinisch asymptomatisch zijn, kunnen zij zich naar goeddunken van de Onderzoeker inschrijven voor Deel 2.
- Huidige hepatitis B-infectie. Als deelnemers uit cohorten D1 en D2 die naadloos van Deel 1 naar Deel 2 zouden overgaan positief testen op hepatitis B tijdens de screening voor Deel 2, maar klinisch asymptomatisch zijn, kunnen zij zich naar goeddunken van de Onderzoeker inschrijven voor Deel 2.
- Geschiedenis van alcohol- of middelenmisbruik ≤ 6 maanden screening die deelname aan het onderzoek zou beperken, zoals bepaald door de onderzoeker.
- Huidige of verwachte behoefte, naar de mening van de onderzoeker, aan een diafragma-stimulatiesysteem tijdens de onderzoeksperiode.
- Bij deelnemers uit cohorten A, B, C1 en D1: voorgeschiedenis van een hartinfarct, zoals vastgesteld door de onderzoeker.
- Bij deelnemers uit cohorten A, B, C1 en D1: slecht gecontroleerde diabetes mellitus type 1 of 2, gedefinieerd als HbA1c $\geq 8\%$ tijdens screening.

- Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel (inclusief onderzoeksgeneesmiddelen voor ALS via programma's voor 'compassionate use'; met uitzondering van B1B105) of een biologisch agens binnen 1 maand of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksgeneesmiddel, afhankelijk van wat langer is, vóór de screening.
- Behandeling met een bloedplaatjesaggregatieremmer of antistollingstherapie die niet veilig kan worden onderbroken voor LP volgens de lokale zorgstandaard en/of institutionele richtlijnen, naar het oordeel van de onderzoeker of voorschrijver.
- Vrouwelijke deelnemers die zwanger zijn of momenteel borstvoeding geven en degenen die van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek.

OPMERKING: Andere in het protocol gedefinieerde uitsluitingscriteria kunnen van toepassing zijn.

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:	25-09-2020
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	03-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-02-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-03-2024

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-03-2024

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-08-2024

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	EUCTR2020-000207-36-NL
CCMO	NL73598.000.20