

Een fase 2, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicenter onderzoek ter bepaling van de dosering om de veiligheid en werkzaamheid van inductietherapie met efavaleukin alfa te beoordelen bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 13-10-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506004-93-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Hoofddoel: - Evaluatie van het effect van efavaleukin alfa op inductie van klinische remissie Secundaire doelen: - Evaluatie van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54105

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20170104

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis gravis, Inflammatoire darmziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: behandeling, Colitis ulcerosa, interleukine, ontsteking

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Klinische remissie in week 12

Secundaire uitkomstmaten

- Klinische respons in week 12
- Endoscopische remissie in week 12
- Symptomatische remissie in week 12
- Gecombineerde endoscopische remissie en histologische remissie van het darmweefsel in week 12
- Verandering ten opzichte van baseline in histologische score in week 12
gemeten aan de hand van de Geboes-score
- Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colitis ulcerosa is een chronische ontsteking van de darm met de symptomen buikpijn, bloederige diarree en moeite met het ophouden van de ontlasting, wat onverwachts kan gebeuren, waardoor het dagelijks leven aanzienlijk wordt bemoeilijkt. Er is een verhoogd risico op colorectale kanker, met

risicofactoren zoals lange duur van de ziekte, extensieve betrokkenheid van de darmen, ernstige ontsteking en epitheliale dysplasie, en begin van de ziekte in de kindertijd.

Conventionele behandeling bestaat uit orale of topische aminosalicylaten (5-ASAs) of topische steroïden voor inductie van remissie en orale en/of topische 5-ASA's voor onderhoud (Rubin et al 2019). Geavanceerde therapieën voor behandeling zijn immunosuppressiva, biologische therapieën zoals anti-TNF-remmers, anti-integrinen (d.w.z. vedolizumab), en interleukine-12 en -23-antagonisten (d.w.z. ustekinumab) en klein molecuul JAK-remmers (bijv. tofacitinib). Desondanks is er een gebrek aan effectieve behandelingen, omdat patiënten intolerant worden of niet reageren en een deel van de patiënten (dus) niet in aanmerking komt voor behandeling. Daarom blijft er een on vervulde behoefte aan nieuwe therapieën die veiliger en effectiever zijn, met name wat betreft remissie en het genezen van het slijmvlies op de lange termijn zonder gebruik van steroïden.

Verlies van homeostatisch evenwicht tussen Treg en andere lymfocyten wordt gezien als een causatieve factor voor veel inflammatoire aandoeningen, waarbij colitis ulcerosa gepaard gaat met genetische polymorfismen in het IL-2-gen. Efavaleukin alfa is een IL-2 muteïn Fc-fusie-eiwit dat is ontwikkeld om preferentieel Tregs uit te breiden bij patiënten met inflammatoire aandoeningen. Deze hogere selectiviteit van efavaleukin alfa zou meer werkzaamheid en een bredere therapeutische marge in ontstekingsziekten kunnen bieden dan modaliteiten op basis van laaggedoseerd recombinant IL-2 en dit ondersteunt dan ook de bestudering van efavaleukin alfa voor de behandeling van CU met minder bijwerkingen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506004-93-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Hoofddoel:

- Evaluatie van het effect van efavaleukin alfa op inductie van klinische remissie

Secundaire doelen:

- Evaluatie van het effect van efavaleukin alfa op inductie van klinische respons
- Evaluatie van het effect van efavaleukin alfa op inductie van endoscopische remissie
- Evaluatie van het effect van efavaleukin alfa op inductie van symptomatische remissie
- Evaluatie van het effect van efavaleukin alfa als inductietherapie op gecombineerde endoscopische en histologische remissie
- Evaluatie van het effect van efavaleukin alfa als inductietherapie op

verandering in histologische score

- Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van efavaleukin alfa

Onderzoeksopzet

Dit fase 2-onderzoek voor de bepaling van de dosering van efavaleukin alfa is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen en met een inductieperiode van 12 weken bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve CU die geen respons hebben gehad op minimaal 1 van de volgende behandelingen: conventionele therapie (bijv. immunomodulatoren, corticosteroïden), biologische therapie of doelgerichte therapie met een klein molecuul. Dit onderzoek zal worden gebruikt om de inductiedosis en onderhoudsdosis/doseringsregimes van efavaleukin alfa voor de verdere ontwikkeling te bepalen.

Na voltooiing van alle screeningsprocedures en als proefpersonen voldoen aan de inclusiecriteria, worden ze gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1:1 voor placebo of een van 3 doses efavaleukin alfa. Randomisatie wordt gestratificeerd naar eerdere ervaring met ten minste 1 biologische behandeling of doelgerichte therapie met een klein molecuul (ja/nee) en gebruik van corticosteroïden tijdens randomisatie (ja/nee). Maximaal 30% van de geïncludeerde proefpersonen mag behandelingsnaïef zijn voor een biologische of doelgerichte therapie met een klein molecuul. Proefpersonen die de inductieperiode van 12 weken voltooien, hebben de mogelijkheid om te beginnen met een verkennende langdurige behandelingsperiode als ze naar de mening van de onderzoeker baat zouden kunnen hebben bij voortgezette behandeling. In de langdurige behandelingsperiode worden de veiligheid en effectiviteit van voortgezette behandeling met efavaleukin alfa gedurende maximaal 40 weken (in totaal maximaal 52 weken behandeling) bestudeerd. Alle proefpersonen hebben een bezoek voor veiligheidsfollow-up 6 weken (+/- 5 dagen) na hun laatste dosis onderzoeksmiddel.

De werkzaamheidsbeoordelingen zijn de gemodificeerde Mayoscore aan de hand van centraal uitgelezen endoscopie en slijmvliesbiopsies bij screening, in week 12, en week 52 (of bij vroegtijdige beëindiging indien van toepassing), partiële Mayoscores, biomarkers (fecaal calprotectine, fecaal lactoferrine, en high sensitive C-reactief proteïne [hsCRP]), en door de patiënt gemelde uitkomsten (PRO's). De veiligheidsbeoordelingen zijn lichamelijk onderzoek, verzamelen van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen, chemie, hematologie, coagulatie, urineanalyse, zwangerschapstest indien van toepassing, en immunogeniciteit. In dit onderzoek worden ook farmacodynamische (PD) en farmacokinetische (PK) beoordelingen gedaan. Er worden tussentijdse analyses verricht om futiliteit te beoordelen (zie ook sectie 9.4.1.1 van het protocol).

Een onafhankelijke Data Monitoring Commissie (DMC) houdt toezicht op de veiligheid en algehele uitvoering van het onderzoek (sectie 11.3 van het protocol). De eerste twee bijeenkomsten van de DMC zullen plaatsvinden nadat

de eerste 20 gerandomiseerde proefpersonen de gelegenheid hebben gehad om naar de bezoeken van week 4 en week 12 te komen. Daarna komt de DMC ongeveer elke 3 maanden bijeen. Indien nodig kunnen er ad hoc bijeenkomsten worden ingepland. De DMC bestudeert ook alle beschikbare veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor tussentijdse analyses (zie ook sectie 9.4.1.1 voor tijdpunten).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ongeveer 320 proefpersonen zullen in een verhouding van 1:1:1:1 worden toegewezen aan placebo of aan 1 van 3 parallelle groepen met een dosis efavaleukine alfa (n = 80 per groep), zoals hieronder beschreven: - Placebo Q2W - 400 ug Q2W - 1100 ug Q2W - 1800 ug Q2W Randomisatie zal worden gestratificeerd op basis van eerdere ervaring met ten minste 1 biologisch of doelgerichte therapie met een klein molecuul (ja/nee) en het gebruik van corticosteroïden bij randomisatie (ja/nee).

Inschatting van belasting en risico

Zie de antwoorden op vraag E2 / E4 / E6 / E9 en E9a.

De veiligheid van efavaleukine alfa is geëvalueerd bij gezonde proefpersonen en bij proefpersonen met reumatoïde artritis (RA), chronische graft versus host disease (cGvHD) en systemische lupus erythematosus (SLE). Zie punt 2.3 van het protocol voor meer informatie over deze studies. Efavaleukine alfa werd in klinische studies goed verdragen en heeft een aanvaardbaar veiligheidsprofiel. Op basis van alle beschikbare veiligheidsgegevens tot op heden is het baten/risicoprofiel van efavaleukine alfa gunstig. De in punt 2.3 beschreven baten/risicobeoordeling ondersteunt de uitvoering van deze klinische studie in fase 2 bij personen met UC.

Voor verdere veiligheidsgegevens over efavaleukine alfa moet de meest recente versie van de Investigator's Brochure worden geraadpleegd.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

101 De proefpersoon heeft voorafgaand aan start van het onderzoek geïnformeerde toestemming verleend, 102 In de leeftijd van 18 tot en met 80 jaar tijdens het screeningsbezoek, 103 Diagnose CU minimaal 3 maanden voor inclusie vastgesteld aan de hand van klinische en endoscopische gegevens en bevestigd met een histopathologisch rapport. 104 Matig tot ernstig actieve CU gedefinieerd via een gemodificeerde Mayo-score van 5 t/m 9, met een centraal uitgelezen endoscopische subscore ≥ 2 , 105 Heeft documentatie van • een controlecolonoscopie in de 12 maanden voorafgaand aan het bezoek op dag 1 voor proefpersonen met pancolitis die al minimaal 8 jaar aanwezig is, of proefpersonen met linkszijdige colitis die al meer dan 12 jaar aanwezig is, of proefpersonen met primaire scleroserende cholangitis. • Voor alle andere proefpersonen, actuele controle op colorectaal kanker. De onderzoeker kan bepalen of een colonoscopie wordt verricht als screeningendoscopie voor dit onderzoek. Proefpersonen die geen colonoscopierapport in hun brondocumentatie hebben, krijgen een colonoscopie in plaats van een rectosigmoidoscopie als screeningsendoscopie voor het onderzoek. 106 Proefpersonen moeten aangetoonde ontoreikende respons, verlies van respons of intolerantie op minimaal 1 conventionele therapie, biologische therapie, of doelgerichte therapie met een klein molecuul (d.w.z. JAK-remmer) hebben. 1) Proefpersonen die geen respons

hadden op conventionele therapie: o Corticosteroiden (colitis die refractair is voor behandeling met corticosteroiden, gedefinieerd als tekenen en/of symptomen van actieve CU ondanks oraal prednison (of equivalent) bij doses van minimaal 30 mg/dag gedurende minimaal 2 weken; of colitis die afhankelijk is van corticosteroiden, gedefinieerd als: corticosteroiden kunnen niet worden verlaagd tot onder het equivalent van 10 mg/dag prednison in de 3 maanden na start van de corticosteroiden zonder terugkeer van de tekenen en/of symptomen van actieve CU; of een relaps in de 3 maanden na afloop van de corticosteroidenkuur. o Geschiedenis van intolerantie voor corticosteroiden (inclusief maar niet beperkt tot syndroom van Cushing, osteopenie/osteoporose, hyperglykemie, of neuropsychiatrische bijwerkingen zoals slapeloosheid, verband houdend met behandeling met corticosteroiden) o Immunomodulatoren: tekenen en/of symptomen van aanhoudend actieve ziekte ondanks minimaal 3 maanden behandeling met een van de volgende geneesmiddelen in nationaal goedgekeurde doses: oraal azathioprine of 6-mercaptopurine, of oraal azathioprine of 6-mercaptopurine binnen een therapeutisch bereik beoordeeld met behulp van testen op thioguaninemetabolieten, of een combinatie van een thiopurine en allopurinol binnen een therapeutisch bereik beoordeeld met behulp van testen op thioguaninemetabolieten o Geschiedenis van intolerantie voor minimaal 1 immunomodulator (inclusief maar niet beperkt tot misselijkheid/overgeven, buikpijn, pancreatitis, afwijkingen in leverfunctietest en lymfopenie) en geen gefaalde behandeling met of aangetoonde intolerantie voor een biologisch geneesmiddel (antistof tegen TNF, antistof tegen integrine of IL-12/23-antagonisten) dat is geïndiceerd voor de behandeling van CU. 2) Proefpersonen bij wie biologische of doelgerichte therapie met een klein molecuul heeft gefaald: degenen met ontoereikende respons of verlies van respons op of intolerantie voor biologische therapie voor CU (zoals antistoffen tegen TNF of IL-12/23-antagonisten, antistoffen tegen integrine) of doelgerichte therapie met een klein molecuul (zoals JAK-remmers of S1P modulatoren). De therapie die gebruikt wordt om de proefpersoon te kwalificeren voor inclusie in deze categorie moet zijn goedgekeurd voor de behandeling van CU in het land van gebruik, op het moment van gebruik. De proefpersonen moeten aan een van de volgende criteria voldoen: o Ontoereikende respons: tekenen en symptomen van aanhoudend actieve ziekte ondanks inductiebehandeling in een goedgekeurde inductiedosis die was geïndiceerd in de productinformatie op het moment van gebruik, o Verlies van respons: recidief van tekenen en symptomen van actieve ziekte gedurende de goedgekeurde onderhoudsdosering na eerder klinisch voordeel (stopzetting ondanks klinisch voordeel wordt niet aangemerkt als falen of intolerantie voor biologische CU-behandeling of JAK-remmer of S1P modulator), o Intolerantie: geschiedenis van intolerantie voor infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib of andere goedgekeurde biologische geneesmiddelen of JAK-remmers of S1P modulatoren (inclusief maar niet beperkt tot infusiegerelateerd voorval, demyelinisatie, congestief hartfalen of andere geneesmiddelgerelateerde voorvallen die hebben geleid tot een verlaging van de dosis of stopzetting van de medicatie) 107 Als ze een van de volgende therapieën krijgen, moeten de proefpersonen een stabiele dosis hebben gedurende de gespecificeerde periode: • 5-aminosalicylaten

(ASA's), stabiele dosis gedurende minimaal 2 weken voorafgaand aan screeningsendoscopie, • Orale corticosteroiden: prednison tot maximaal 20 mg/dag of een equivalent daarvan, stabiele dosis gedurende minimaal 2 weken voorafgaand aan screeningsendoscopie, • Budesonide: tabletten met verlengde afgifte 9 mg/dag [budesonide MMX], stabiele dosis gedurende minimaal 2 weken voorafgaand aan screeningsendoscopie, • Beclomethason dipropionaat: maagsapresistent tablet met verlengde afgifte, 5 mg/dag, stabiele dosis gedurende ≥ 2 weken voorafgaand aan screening endoscopie • Conventionele immunomodulatoren: azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexaat, stabiele dosis gedurende minimaal 8 weken voorafgaand aan screeningsendoscopie,

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

201 Diagnose met ziekte van Crohn, inflammatoire darmziekte, ongeclassificeerd, microscopische colitis, ischemische colitis of klinische bevindingen die duiden op ziekte van Crohn.

202 Ziekte beperkt tot het rectum.

203 Bewijs van toxisch megacolon, fulminante colitis, intra-abdominaal abces of vernauwing/stenose in de dunne of dikke darm.

204 Eerdere darmresectie of intestinale of intra-abdominale chirurgie.

- Extensieve chirurgie voor CU hebben gehad, of waarschijnlijk chirurgie voor de behandeling van CU nodig hebben tijdens het onderzoek. Proefpersonen die een kleine ingreep voor CU hebben gehad mogen worden geïnccludeerd in het onderzoek, als dit de beoordeling van werkzaamheid niet aantast. Er dient overleg met de opdrachtgever plaats te vinden voorafgaand aan de screening van dergelijke proefpersonen.

- Chirurgie van de dunne of dikke darm hebben ondergaan in de 6 maanden voorafgaand aan dag 1.

- Een niet-intestinale intra-abdominale chirurgie hebben ondergaan in de 3 maanden voorafgaand aan dag 1.

205 Exclusiecriteria adenomen en dysplasie:

- Actuele sporadische adenomen zonder dysplasie die niet verwijderd zijn. Zodra de adenomen volledig zijn verwijderd, komen proefpersonen in aanmerking voor het onderzoek.

- Dysplasie in glad mucosa, sporadische adenomen met dysplasie, en laesies of poliepen verband houdend met dysplasie worden als volgt behandeld:

- o Bewijs van hooggradige dysplasie nu of in het verleden.

- o Bewijs van dysplasie in glad mucosa nu of in het verleden. Hieronder valt ook histopathologie waarin melding wordt gemaakt van niet met zekerheid vastgestelde dysplasie, laaggradige dysplasie, en hooggradige dysplasie.

o Bewijs van niet-adenoomachtige laesies of poliepen verband houdend met dysplasie, met of zonder bewijs van dysplasie, nu of in het verleden.
o Actuele sporadische adenomen met dysplasie of actuele adenoomachtige laesies of poliepen verband houdend met dysplasie die niet verwijderd zijn.
Zodra deze volledig zijn verwijderd, komen proefpersonen in aanmerking voor het onderzoek.

206 Ontlasting positief voor de toxine Clostridium difficile bij screening en andere enterische pathogenen inclusief maar niet beperkt tot ova, parasieten, Campylobacter, salmonella, shigella, E coli 0157:H7, en Yersinia enterocolitica.

207 Geschiedenis of bewijs van suïcidale ideatie (graad van ernst 4 of 5) of suïcidaal gedrag gebaseerd op een beoordeling met de Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) tijdens de screening

208 Actieve infectie waarvoor infectieremmers zijn geïndiceerd in de 2 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek OF aanwezigheid van ernstige infectie, gedefinieerd als infecties die ziekenhuisopname of intraveneuze (IV) infectieremmers behoeven, in de 8 weken voorafgaand aan het screeningsbezoek.

209 Actieve tuberculose of latente tuberculose zonder gedocumenteerde voorgeschiedenis of toereikende behandeling volgens de standaardzorg.

210 Positieve test voor tbc gedurende de screening gedefinieerd als: ofwel een positieve ofwel onbepaalde QuantiFERON-TB- of T-spot-test OF positief gezuiverd eiwitderivaat.

- Proefpersonen met een positieve PPD en vaccinatie tegen Bacillus Calmette-Guérin in de voorgeschiedenis mogen worden geïnccludeerd met een negatieve QuantiFERON®-TB- of T-Spot-test en een negatieve röntgenopname van de borstkas.

- Een onbepaalde QuantiFERON®-TB- of T-spot-test kan eenmaal worden herhaald, naar het oordeel van de onderzoeker. Proefpersonen mogen worden geïnccludeerd als de tweede uitslag negatief is. Voor proefpersonen met een tweede onbepaalde of een positieve testuitslag geldt het onderstaande.

- Proefpersonen met een positieve PPD-test of een positieve of een onbepaalde QuantiFERON®-TB- of T-Spot-test mogen worden geïnccludeerd als ze bij screening voldoen aan ALLE criteria hieronder:

- o Geen symptomen volgens het tuberculosewerkblad dat door Amgen wordt verstrekt

- o gedocumenteerde geschiedenis van toereikende tbc-behandeling of profylactische behandeling voor latente tbc

- o Geen bekende blootstelling aan een geval van actieve tuberculose na de meest recente behandeling/profylaxe

- o Röntgenfoto van de borst zonder nieuwe radiografische bevindingen die duiden op actieve tbc

211 Maligniteiten in de voorgeschiedenis

212 Aanwezigheid van 1 of meer significante gelijktijdige medische aandoeningen naar het oordeel van de onderzoeker

213 Positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg); of positief voor hepatitis B-kerneiwit of hepatitis B-oppervlakteantistof in aanwezigheid van detecteerbaar viraal DNA in perifeer bloed, getest aan de hand van polymerasekettingreactie. Proefpersonen die positief testen op HBcAb en/of HBsAb zonder eerdere vaccinatie in de voorgeschiedenis en zonder detecteerbaar serum hepatitis B DNA via PCR mogen in het onderzoek worden geïnccludeerd, mits deze proefpersonen zich elke 2 maanden laten controleren op serum hepatitis B viraal DNA via PCR gedurende de behandelingsperiode en tot 6 weken na het einde van de behandeling voor het onderzoek. Patiënten met vaccinatie tegen hepatitis B in de voorgeschiedenis zonder geschiedenis van hepatitis B-infectie mogen worden geïnccludeerd.

214 Positief voor hepatitis C-antistof in aanwezigheid van detecteerbaar viraal RNA in perifeer bloed, getest aan de hand van PCR. Proefpersonen die positief testen op HCAb zonder detecteerbaar viraal RNA via PCR mogen worden geïnccludeerd.

215 Bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of positieve hivtest bij screening.

216 Erfelijk immunodeficiëntiesyndroom.

217 Gebruik van systemische corticosteroïden voor een andere indicatie dan CU.

218 Een transplantatie van beenmerg- of een solide orgaan hebben gehad.

219 Extra-abdominale chirurgie hebben gehad zonder volledig herstel voorafgaand aan screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-05-2022
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Efavaleukin alfa
Generieke naam:	Efavaleukin alfa

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	03-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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
CTIS	CTIS2023-506004-93-00
EudraCT	EUCTR2021-002537-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04987307
CCMO	NL78916.028.21