

Een fase 3 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie van adeno-geassocieerd Virus serotype 8 (AAV8)-gemedieerde genoverdracht van humaan ornithinetranscarbamylase (OTC) bij patiënten met laat optredende OTC-deficiëntie

Gepubliceerd: 28-12-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514337-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair Het evalueren van de werkzaamheid van DTX301 op de verbetering van de OTC-functie door het handhaven van veilige plasma-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Endocriene aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54260

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DTX301-CL301

Aandoening

- Endocriene aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

laat optredende Ornithine transcarbamylase (OTC) deficiëntie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Overige ondersteuning: Ultragenyx Pharmaceutical

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AAV8, laat optredende OTC-deficiëntie, ornithinetranscarbamylase

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Plasma-ammoniak zoals gemeten door de 24-uurs ammoniakmeting (AUC0 24) in week 64 voor alle patiënten zoals beoordeeld met de geometrisch gemiddelde verhouding (gemodificeerde intentie tot behandeling [mITT], DTX301 vs. placebo, test op noninferioriteit)
- Het percentage patiënten dat in week 64 een volledige respons heeft bereikt (mITT, DTX301 vs. placebo, test op superioriteit)^a

Secundaire uitkomstmaten

- Het percentage patiënten dat in week 64 volledige respons, respons of geen respons heeft bereikt (mITT, DTX301 vs. placebo, test op superioriteit)^a
- De algemene veranderingsscore PGIC (DTX301 vs. placebo) in week 64
- Het percentage HAC*s vanaf de bepaling van de uitgangswaarde tot week 64 vergeleken met de periode van 15 maanden voorafgaand aan inclusie (DTX301 vs. placebo)
- Verandering in plasma-ammoniak (AUC0 24) na 64 weken blootstelling aan DTX301

(vergelijking tussen degenen die een vermindering van de behandeling van de baselineziekte hadden vs. degenen die dat niet hadden)

- Verandering in plasma-ammoniak (AUC0-24) vanaf de bepaling van de uitgangswaarde tot week 64 voor alle patiënten (DTX301 vs. placebo)
- Incidentie van TEAE*s, TESAЕ*s, behandelingsgerelateerde TEAE*s, behandelingsgerelateerde TESAЕ*s en AESI*s
- Klinisch significante veranderingen in laboratoriumwaarden, resultaten van lichamelijk onderzoek en metingen van vitale functies
- De ontwikkeling van anti-OTC-antilichamen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

OTC-deficiëntie wordt veroorzaakt door een verandering in het OTC-gen. Een gen bevat de instructies voor de aanmaak van eiwitten in uw lichaam, zo ongeveer als een recept in een kookboek. Wanneer het OTC-gen wordt veranderd, kan uw lichaam geen ammoniak meer afbreken. De hoge niveaus van ammoniak zijn giftig voor uw lichaam.

DTX301 is een experimenteel genoverdrachtmiddel. Dit betekent dat DTX301 bestemd is om werkkopieën van het OTC-gen te leveren. De cellen in uw lever krijgen nu de juiste instructies en zouden ammoniak moeten kunnen afbreken.

Om het OTC-gen naar uw lever te krijgen, wordt een vervoerder of *vector* gebruikt. U kunt de vector zien als een auto en het gen als een passagier in de auto. De vector is gemaakt van een virus dat adenogeassocieerd virusserotype 8 (AAV8) heet. De in DTX301 gebruikte AAV8-vector is gewijzigd in het laboratorium en zou dus geen infectie of ziekte moeten veroorzaken. Voordat u DTX301 krijgt, wordt uw bloed gecontroleerd op de aanwezigheid van reeds bestaande antilichamen tegen AAV8. Antilichamen worden geproduceerd als reactie op infecties of andere lichaamsvreemde stoffen. Ze maken deel uit van het natuurlijke verdedigingsmechanisme van het lichaam tegen ziekte. Dit wordt gedaan met de bloedtest AAV8 DetectCDx, die wordt ontwikkeld voor gebruik met DTX301. Als uw AAV8-antilichaamtest positief is, kunt u in de toekomst geen

DTX301 en geen ander gentherapiemiddel met dezelfde AAV8-vector ontvangen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514337-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair

Het evalueren van de werkzaamheid van DTX301 op de verbetering van de OTC-functie door het handhaven van veilige plasma-ammoniakspiegels

Secundair

Het beoordelen van de werkzaamheid van DTX301 in 3 responscategorieën

Het beoordelen van het effect van DTX301 op de gezondheidsresultaten van patiënten met OTC-deficiëntie

Het beoordelen van het effect van DTX301 op het optreden van HAC*s

Het beoordelen van het effect van DTX301 op plasma-ammoniak in de loop van de tijd

Het beoordelen van de veiligheid van DTX301

Het karakteriseren van de afweerreactie op OTC-eiwit (anti-OTC-antilichamen)

Tertiair

Het evalueren van het effect van DTX301 op de uitvoerende en verbale functie (cognitieve beoordeling van Cogstate)

Het evalueren van het effect van DTX301 op ureumvorming

Het evalueren van het effect van DTX301 op de totale hoeveelheid stikstof in het lichaam (serumammoniak plus glutamine)

Het evalueren van het effect van DTX301 op citrulline

Het evalueren van het effect van DTX301 op de gezondheidsresultaten en ziektelast van patiënten

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek omvat de volgende opeenvolgende fasen (zie afbeelding 1):

- Screening (dag -60 tot -10): na het verstrekken van ondertekende geïnformeerde toestemming/instemming (zoals van toepassing), voltooiën patiënten alle screeningbeoordelingen die zijn beschreven in tabel 3. Aan het begin van de screening krijgen patiënten (of verzorgers, zoals van toepassing) toegang tot een app die is geconfigureerd met instrumenten voor door patiënten gerapporteerde uitkomsten (PRO) (vragenlijst over de hyperammoniemie-indicator [HI Q], vragenlijst over de impact van OTC-deficiëntie [OTC D IQ], algemene indruk van de patiënt over de frequentie van de ziekte [PGIF] en algemene indruk van de patiënt over de verandering van de ziekte [PGIC]), en een elektronisch dagboek (eDagboek) voor het registreren van de inname via de voeding, behandelingen met ammoniakvangers en symptomen gerelateerd aan OTC-deficiëntie.

- Randomisatie (ongeveer dag -10): patiënten moeten ten minste 10 dagen voor de geplande infusie met het onderzoeksmiddel worden gerandomiseerd, zodat er

voldoende tijd is om het onderzoeksmiddel en de profylactische orale prednisolon/placebo-kit aan het centrum te leveren.

- Uitgangswaarde (dag 0): op de dag voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel worden de patiënten opgenomen in het ziekenhuis of onderzoekscentrum voor uitgangswaardebepalingen.
- Toediening van het onderzoeksmiddel op dag 1: op dag 1 krijgen patiënten die gerandomiseerd zijn naar de DTX301-groep een eenmalige, geblindeerde, perifere intraveneuze (IV) infusie met DTX301. Patiënten die gerandomiseerd zijn naar de placebogroep krijgen een eenmalige, geblindeerde, perifere IV-infusie met normale fysiologische zoutoplossing.

Na voltooiing van de uitgangswaardebepaling van de ureumvormingssnelheid (URT) en 24-uurs bepaling van plasma-ammoniak en voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel starten patiënten in de DTX301-groep met een profylactische orale corticosteroïdbehandeling (prednisolon) om potentiële vektorgeïnduceerde levereffecten te minimaliseren of te voorkomen. Patiënten in de placebogroep krijgen op hetzelfde moment een bijpassende orale placebokuur om het onderzoek geblindeerd te houden.

- De primaire werkzaamheidsanalyseperiode (Primary Efficacy Analysis Period, PEAP) (dag 1 tot week 64): de PEAP is de tijd vanaf dag 1 na de toediening tot aan de voltooiing van de beoordelingen in week 64 voorafgaand aan de toediening. De primaire analyse wordt uitgevoerd wanneer alle patiënten het week 64-bezoek hebben voltooid of het onderzoek hebben stopgezet.
- Toediening van het onderzoeksmiddel in week 64: in week 64 krijgen patiënten een tweede geblindeerde infusie met het onderzoeksmiddel. Patiënten in de DTX301-groep krijgen placebo in week 64, terwijl patiënten in de placebogroep een eenmalige, geblindeerde, perifere IV-infusie met DTX301 krijgen in week 64 nadat bevestigd is dat de patiënt nog steeds in aanmerking komt voor infusie met het onderzoeksmiddel.

Voordat de eerste patiënt het tijdstip van week 64 bereikt, zal een onafhankelijke, niet-geblindeerde statisticus de voorlopige primaire werkzaamheidsresultaten beoordelen en met de leden van de commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC) bevestigen dat het passend is dat patiënten in de placebogroep DTX301 ontvangen (cross-overbehandeling). Patiënten beginnen met een profylactisch oraal corticosteroïd-afbouwschema (prednisolon of een overeenkomend oraal placebo) voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel in week 64 (na voltooiing van de URT in week 64 en 24-uurs beoordeling van plasma-ammoniak).

- De opvolgingsperiode (week 64 na dosering tot en met week 260 voor de DTX301-groep, of week 128 na dosering tot en met week 324 voor patiënten in de placebo/DTX301-groep): onderzoeksbeoordelingen tijdens de opvolgingsperiode karakteriseren de klinisch betekenisvolle ammoniakcontrole na toediening van DTX301 verder en bieden uitgebreide veiligheidsinformatie (tot 5 jaar na toediening van DTX301) om het algehele risico-batenprofiel te onderbouwen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

We behandelen de patiënt eenmaal met het onderzoeksmiddel. Het wordt gegeven als

eenmalig infuus via de ader. Het infuus duurt ongeveer 30 minuten. Het infuus kan niet ongedaan gemaakt worden. We kunnen de vector of het OTC-gen na de overdracht niet uit het lichaam verwijderen. Voor dit onderzoek maken we 2 groepen: • Groep 1. De mensen in deze groep krijgen DTX301. • Groep 2. De mensen in deze groep krijgen placebo. Loting bepaalt welke behandeling (DTX301 of placebo) de patiënt krijgt. Er is 50% kans dat de patiënt DTX301 krijgt. De patiënt en de onderzoeker weten niet in welke groep men zit. Als het voor de gezondheid belangrijk is, kan dit wel worden opgezocht. Als men aan het onderzoek meedoet, krijgt de patiënt ook medicatie om ontsteking te onderdrukken (steroïden of een placebo). Dit is bedoeld om de levercellen te helpen normaal te blijven.

Inschatting van belasting en risico

DTX301

DTX301 kan bijwerkingen veroorzaken. Het is belangrijk dat u uw onderzoeker na elke toediening van DTX301 informeert over alle veranderingen in uw gezondheid, ook al denkt u dat bepaalde veranderingen niet belangrijk zijn of niet worden veroorzaakt door DTX301. Elk willekeurig experimenteel geneesmiddel brengt mogelijke ernstige complicaties met zich mee, waaronder risico op overlijden. U wordt na ontvangst van het infuus van het genoverdrachtmiddel in het ziekenhuis geobserveerd, om u te controleren op eventuele bijwerkingen of ongemakken. Enkele honderden mensen hebben AAV-gebaseerde genoverdracht gekregen en er zijn geen levensbedreigende of onomkeerbare bijwerkingen gemeld in de periode onmiddellijk na het infuus.

Mogelijke risico*s in verband met het gebruik van DTX301, een AAV-gentherapievector die in de bloedbaan (IV) wordt gebracht, zijn onder andere de volgende:

- Leverschade
- Levereffecten die worden opgewekt door de immuunrespons op de vector (vervoerder van de gentherapie)
- Allergische reactie
- Ontwikkeling van kanker
- Vectoruitscheiding

Het middel kan ook bijwerkingen hebben die we nu nog niet weten. U leest daarover meer in bijlage E.

Natriumacetaat (gebruikt met de URT)

Wanneer u dit mengsel drinkt, kunt u een tijdelijke onaangename zoutachtige of zure smaak, misselijkheid of verhoogde buikgeluiden of windrigheid ervaren.

Medicatie om ontsteking te onderdrukken (steroïden)

De volgende bijwerkingen komen vaak voor:

- Vasthouden van vocht
- Verandering in glucose
- Hoge bloeddruk
- Gedrags- en stemmingsveranderingen

- Verhoogde eetlust en gewichtstoename
- Verhoging van ammoniakgehalte
- Wazig zicht
- Acne

Deze bijwerkingen zijn meestal tijdelijk en verdwijnen wanneer u stopt met de medicatie om ontsteking te onderdrukken. U leest daarover meer in bijlage E.

Contactpersonen

Publiek

Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Memorial Drive 840
Cambridge, MA 02139
US

Wetenschappelijk

Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Memorial Drive 840
Cambridge, MA 02139
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

In aanmerking komende personen moeten aan alle volgende criteria voldoen:

1. mannelijke of vrouwelijke patiënt van 12 jaar of ouder op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming;
2. geïnformeerde toestemming gegeven nadat de aard van het onderzoek is uitgelegd en voorafgaand aan onderzoeksprocedures. Indien minderjarig, bereid en in staat (indien mogelijk) om instemming te geven en een wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger geïnformeerde toestemming te laten geven nadat de aard van het onderzoek is uitgelegd en voorafgaand aan alle onderzoeksprocedures;
3. bevestigde klinische diagnose van laat opgetreden OTC-deficiëntie met historische documentatie door enzymatische (d.w.z. leverbiopsie), biochemische (d.w.z. hyperammoniëmie in aanwezigheid van verhoogd glutamine in plasma, laag citrullinegehalte en verhoogd orootzuur in een urinespotonderzoek) of moleculaire tests (d.w.z. OTC-analyse);
4. gedocumenteerde voorgeschiedenis van ≥ 1 symptomatische episode van hyperammoniëmie met ammoniakspiegels $\geq 100 \mu\text{mol/l}$ voor bevestiging van klinische ziekte;
5. de patiënt krijgt momenteel behandeling met ammoniakvangers en/of een eiwitbeperkt dieet, is vrij van symptomatische hyperammoniëmie en heeft binnen 4 weken voorafgaand aan de screening/uitgangswaardebepaling geen dringende actieve interventie nodig gehad voor hyperammoniëmie;
6. 24-uurs ammoniak in plasma (AUC0-24) is $\leq 4800 \mu\text{mol}\cdot\text{u/l}$ bij screening. Als de AUC0-24 van ammoniak inconsistent is met de klinische status van de patiënt, kan de beoordeling worden herhaald om nauwkeurige resultaten te garanderen;
7. als een dagelijkse behandeling met ammoniakvangers wordt gevolgd, moet(en) de dagelijkse dosis (doses) stabiel zijn gedurende ≥ 4 weken voorafgaand aan de screening;
8. als een eiwitbeperkt dieet wordt gevolgd, moet gedurende ≥ 4 weken voorafgaand aan de screening een stabiel eiwitbeperkt dieet worden gevolgd, wat blijkt uit een stabiele hoeveelheid totale eiwitinname (d.w.z. dagelijkse eiwitinname in gram per dag varieert niet meer dan 20%);

9. bereid en in staat om te voldoen aan de onderzoeksprocedures en -vereisten, waaronder
periodieke ziekenhuisopnames, frequente bloed- en urineafnames, bloedafnames over een
periode van 24 uur, vragenlijsten, cognitieve beoordelingen en door de patiënt/ verzorger
gerapporteerde uitkomstbeoordelingen. Indien minderjarig, moet(en) een verzorger(s)
bereid en in staat zijn om te helpen bij alle toepasselijke onderzoeksvereisten;
10. vanaf het moment dat schriftelijke geïnformeerde toestemming wordt gegeven tot en met
week 128, moeten vruchtbare vrouwen en vruchtbare mannen instemmen met het gebruik
Protocol DTX301-CL301
van zeer effectieve anticonceptie zoals gedefinieerd door de Food and Drug Administration (FDA) van de Verenigde Staten en de CTFG-aanbevelingen (Clinical Trial Facilitation Coordination Group) met betrekking tot anticonceptie en zwangerschap
in klinische onderzoeken. Indien vrouw, akkoord gaan om niet zwanger te worden. Indien
man, akkoord gaan om geen kind te verwekken of sperma te doneren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Personen die voldoen aan een van de uitsluitingscriteria 1 tot en met 16 komen niet in
aanmerking voor deelname aan het onderzoek. Personen die voldoen aan exclusie criterium 17
komen niet in aanmerking om de URT te ondergaan.

1. levertransplantatie, inclusief hepatocytceltherapie/transplantatie;
2. voorgeschiedenis van leverziekte zoals aangetoond door een van de volgende aandoeningen: portale hypertensie, ascites, splenomegalie, slokdarmvarices, leverencefalopathie of een leverbiopsie met bewijs van fibrose in stadium 3;
3. significante leverontsteking of levercirrose zoals aangetoond door beeldvorming of een
van de volgende laboratoriumafwijkingen: alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) $> 1,5 \times \text{ULN}$, totaal bilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$ (behalve als
de patiënt de diagnose syndroom van Gilbert heeft), alkalische fosfatase $> 2,5 \times \text{ULN}$.

NB: elke LFT kan opnieuw getest worden;

4. geschatte glomerulaire filtratiesnelheid $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ bij screening met de op
creatinine gebaseerde formule van CKD-EPI uit 2021 (Inker et al., 2021) voor

patiënten

≥ 18 jaar of de Schwartz-bedformule (Schwartz and Werk, 2009) voor patiënten < 18 jaar

oud;

5. bewijs van actieve infectie met hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV),

gedocumenteerd door huidig gebruik van antivirale therapie voor HBV of HCV of door

hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) of HCV RNA-positiviteit. Opmerking: patiënten met een voorgeschiedenis van HCV-infectie moeten documentatie hebben van

2 negatieve virale testen door middel van polymerasekettingreactie (PCR), verzameld

met een tussenpoos van ten minste 6 maanden, om als negatief voor HCV beschouwd te

worden. Patiënten met een voorgeschiedenis van HCV-infectie die positief testen op

HCV RNA bij screening, kunnen één keer opnieuw gescreend worden, nadat ze behandeld zijn en documentatie hebben van ten minste 2 negatieve monsters die ten

minste 6 maanden na elkaar verzameld zijn;

6. voorgeschiedenis van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) EN een van

de volgende aandoeningen: aantal CD4+-cellen < 350 cellen/mm³, verandering in het

antiretrovirale therapieregime binnen 6 maanden voorafgaand aan de uitgangswaardebepaling (dag 0), of virale last in plasma > 200 kopieën/ml, gedocumenteerd bij 2 afzonderlijke gelegenheden, zoals gemeten met PCR;

7. actieve infectie (viraal of bacterieel);

8. detecteerbare reeds bestaande antilichamen tegen het AAV8-capside; Protocol DTX301-CL301

9. voorgeschiedenis van een maligniteit waarvoor de patiënt in de afgelopen 2 jaar is

behandeld, met uitzondering van prostaatkanker behandeld met waakzaam afwachten of

chirurgisch verwijderde niet-melanome huidkanker;

10. elk van de volgende aandoeningen die, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt

een verhoogd risico op bijwerkingen geeft:

- bekende overgevoeligheid voor DTX301, de hulpstoffen of de placebo;
- bekende overgevoeligheid voor prednisolon, de hulpstoffen of de placebo;

11. chronisch gebruik van ureumsyntheseremmers (bijv. valproïnezuur) of geneesmiddelen

die de klaring uit de nieren aanzienlijk beïnvloeden (bijv. probenecide);

12. aanwezigheid of voorgeschiedenis van een aandoening die, naar de mening van de

onderzoeker, deelname zou belemmeren, een onnodig risico zou vormen of de

interpretatie van de resultaten zou beïnvloeden, inclusief maar niet beperkt tot:

- onderliggende aandoeningen waarvoor systemische corticosteroïden nodig kunnen zijn als de aandoening verergert (bijvoorbeeld auto-immuunziekten);
- patiënten in een katabole toestand (bijv. door een lopende infectie) of bij wie een

katabole toestand redelijkerwijs te verwachten is (bijv. door geplande procedures);

- de patiënt wordt door de lokale regelgeving als kwetsbaar beschouwd (bijv. in de gevangenis of in een instelling);

13. duidelijke neurologische afwijking of stoornis die, naar de mening van de onderzoeker,

de veiligheid van de patiënt of het vermogen om deel te nemen aan het onderzoek in gevaar zou brengen;

14. zwanger of borstvoeding gevend of van plan zwanger te worden binnen 64 weken na

ontvangst van DTX301 (tot en met week 128 van dit onderzoek);

15. deelname (huidig of eerder) aan een ander onderzoek naar genoverdracht;

16. gebruik van een onderzoeksmiddel binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening of tijdens het onderzoek;

17. patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen, komen niet in aanmerking voor

URT:

- niet in staat 12 uur veilig te vasten;
- voorgeschiedenis van hyperammoniemische crisis (HAC) veroorzaakt door minimaal braken;
- leeftijd < 18 jaar bij screening.

Let op: elke patiënt < 18 jaar bij de screening ondergaat gedurende het onderzoek

geen test naar de ureumvormingssnelheid

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-01-2023
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	(1-13C) Sodium Acetate
Generieke naam:	Natriumacetaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2024
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
CTIS	CTIS2024-514337-38-00
EudraCT	EUCTR2020-003384-25-NL
CCMO	NL78036.000.21