

Een dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2b-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van ARO APOC3 bij volwassenen met ernstige hypertriglyceridemie

Gepubliceerd: 21-06-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

De primaire doelstelling van het onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en de werkzaamheid van ARO-APOC3 bij volwassenen met ZHTG en het selecteren van een doseringsschema voor klinische onderzoeken in een latere fase bij deze...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54297

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AROAPOC3-2001

Aandoening

- Lipidenmetabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

dyslipidemie, Ernstige hypertriglyceridemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Arrowhead Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Arrowhead Pharmaceuticals

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AROAPOC3, ernstige hypertriglyceridemie, Lipidenmetabolismestoornissen, SHGT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van het onderzoek is:

- Percentuele verandering ten opzichte van baseline in nuchtere toestand TG in week 24.

Secundaire uitkomstmaten

Dit zijn de secundaire eindpunten die worden beoordeeld in dit onderzoek:

- Percentuele verandering in nuchter TG in de loop van de tijd tot en met week 48;
- Percentuele verandering ten opzichte van baseline in apolipoproteïne (Apo)C-III in week 24 en in de loop van de tijd tot en met week 48;
- Percentuele verandering ten opzichte van baseline in non high-density-lipoproteïne-cholesterol (non HDL-C) in week 24 en in de loop van de tijd tot en met week 48;
- Percentuele verandering ten opzichte van baseline in nuchter HDL C in week 24 en in de loop van de tijd tot en met week 48;
- Percentuele verandering ten opzichte van baseline in nuchter totaal ApoB in week 24 en in de loop van de tijd tot en met week 48;
- Percentuele verandering ten opzichte van baseline in nuchter low

density-lipoproteïne-cholesterol (LDL C) met behulp van ultracentrifugatie in

week 24 en in de loop van de tijd tot en met week 48;

- Verandering ten opzichte van baseline in plasmaconcentraties van ARO-APOC3 in

de loop van de tijd tot en met week 12; en

- De frequentie en ernst van AE*s en SAE*s in de loop van de tijd tot en met

week 48.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ernstig hoge hypertriglyceridemie (SHTG) is een aandoening die wordt gekenmerkt door duidelijke verhogingen van triglyceriden (TG) niveaus die kunnen leiden tot acute pancreatitis, evenals een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en atherosclerose (Hegele 2014, Scherer 2014). Acute ontsteking aan de alvleesklier veroorzaakt meestal hevige pijn in de bovenbuik en kan leiden tot bezoeken aan spoedeisende hulp, ziekenhuisopnames en zelfs sterfgevallen (Chatila 2019, Scherer, 2014). Het National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III beveelt TG-verlagende therapie aan wanneer TG zijn ≥ 500 mg / dl ($\geq 5,65$ mmol / l) om acute pancreatitis te voorkomen (NCEP 2002, Pedersen 2016).

De prevalentie van SHTG bij volwassenen in de VS is ongeveer 1,7%, gebaseerd op de NHANE's database (2001-2006) van personen met TG-waarden tussen 500 en 2000 mg / dL (5,65 tot 22,6 mmol / L) (Christian 2011, Laufs 2020). De prevalentie van volwassenen met TG-waarden > 885 mg / dl (> 10 mmol / l) of > 1000 mg / dl ($> 11,3$ mmol / l) zijn zelfs nog lager (bereik 1: 600 tot 1: 1000, of tussen 0,1% en 0,2%) (Laufs 2020, Brown 2018). SHTG kan door velen worden veroorzaakt factoren, waaronder een combinatie van genetica, dieet, levensstijlkeuzes (bijv. overmatig alcoholgebruik), en comorbide aandoeningen, zoals obesitas, metabool syndroom, hypothyreoïdie en type 2 diabetes mellitus (Laufs 2020, Yuan 2007). Genetische oorzaken van SHTG zijn meestal geassocieerd met hoge TG-waarden van meer dan 885 mg / dl (10 mmol / l) en kunnen beide monogeen zijn (Familiaal chylomicronemie-syndroom [FCS of hypertriglyceridemie type 1]) en polygeen (Multifactoriële chylomicronemie [MCM of type 5 hyperlipoproteïnemie]) determinanten (Paquette 2019).

ARO-APOC3 is een synthetische, dubbelstrengs, hepatocyt-gerichte RNAi-trigger die is ontworpen om leg specifiek mRNA-transcripten van het APOC3-gen stil met

behulp van een RNAi-mechanisme. Preklinische distributiestudies tonen aan dat ARO-APOC3 primair wordt gedistribueerd naar de lever, waar het triggermolecuul wordt opgenomen door hepatocyten via receptorgemedieerde endocytose. Introductie van de dubbelstrengs RNAi-trigger in het cytoplasma van hepatocyten resulteert in zijn associatie met de eiwitcomponenten van het RNA-geïnduceerde silencing-complex (RISC), resulterend in "on target" zeer sequentiespecifieke afbraak van complementair boodschapper-RNA naar de antisense-streng van de RNAi-trigger. Actieve RISC is een enzymcomplex met meerdere omzettingen, daarom kan de opname van een enkele RNAi-trigger in RISC resulteren in de degradatie van velen mRNA-moleculen, en vervolgens langdurige vermindering van de expressie van de overeenkomstige eiwit. De persistentie van farmacologische activiteit aanzienlijk na de periode van plasma blootstelling is gedeeltelijk te wijten aan dit unieke RNAi-mechanisme waarin een kleine hoeveelheid geleidingsstreng kan aanhouden en actief zijn binnen RISC in het cytoplasma van doelwitcellen gedurende langere perioden van tijd.

Het uitschakelen van hepatische APOC3 met behulp van ARO-APOC3 zal naar verwachting de serum-TG verlagen door te voorkomen APOC3-gemedieerde remming van LPL, waardoor verhoogde perifere LPL-activiteit mogelijk is. Bovendien zal APOC3-silencing de sterische blokkade van APOC3 bij de hepatocyt verwijderen, wat leidt tot een betere klaring van TRL's uit de bloedsomloop door de lever.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is het beoordelen van de veiligheid en de werkzaamheid van ARO-APOC3 bij volwassenen met ZHTG en het selecteren van een doseringsschema voor klinische onderzoeken in een latere fase bij deze patiëntenpopulatie.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 2b-onderzoek. Na geïnformeerde toestemming worden deelnemers beoordeeld op geschiktheid voor het onderzoek. Deelnemers die tijdens de keuring voldoen aan alle geschiktheidscriteria in het protocol, kunnen worden ingesloten en willekeurig toegewezen aan een behandeling op een dubbelblinde manier. Deelnemers worden willekeurig toegewezen in een verhouding van 3:1 aan 1 van de 3 ARO-APOC3 doseringsschema's of overeenkomend placebo (zie onderzoeksschema). Alle dosiscohorten zullen parallel worden ingesloten. Ingesloten deelnemers zullen worden begeleid om tijdens het onderzoek stabiele achtergrondmedicatie aan te houden en het vastgestelde dieet te blijven volgen, zoals aanbevolen door de onderzoeker in overeenstemming met de plaatselijke zorgstandaard. De details van het dieet worden bepaald naar het oordeel van de onderzoeker op basis van de diagnose en medische behoeften van elke persoon.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen 2 onderzoeksbehandelingen zijn; 1 actieve (onderzoeksformulering) en 1 placebo (referentieformulering). Onderzoeksformulering: De onderzoeksformulering is een actieve ARO-APOC3-injectie (ook ARO-APOC3 genoemd) die subcutaan (SC) wordt toegediend. Het actieve farmaceutische bestanddeel in ARO APOC3 is een synthetisch, dubbelstrengs, small interfering RNA (siRNA) duplex geconjugeerd aan een op N-acetylgalactosamine gericht ligand om de hepatocytische afgifte te faciliteren. Referentieformulering: De referentieformulering is placebo: fysiologische zoutoplossing (0,9%) SC toegediend, volume gelijk aan overeenkomend dosisvolume van ARO-APOC3. Doses en aantal doses per behandeling: Drie dosisniveaus van ARO-APOC3 zullen worden vergeleken met placebo bij deelnemers met ernstig hoge triglyceriden (TG), of SHTG, die een gemiddelde nuchtere TG van ≥ 500 mg/dL (5,65 mmol/L) hadden bij de screening. In totaal zullen ongeveer 216 deelnemers worden ingeschreven voor de studie. Alle dosiscohorten zullen parallel worden ingeschreven met 72 deelnemers per dosiscohort die willekeurig worden toegewezen in een 3:1 verhouding om ARO APOC3 of placebo te ontvangen. Elke deelnemer zal SC-injecties krijgen op Dag 1 en Week 12 voor een totaal van 2 injecties als volgt: - ARO-APOC3 10 mg (n=54) of volume-matched placebo (n=18) op Dag 1 en Week 12; - ARO-APOC3 25 mg (n=54) of volume-matched placebo (n=18) op Dag 1 en Week 12; of - ARO-APOC3 50 mg (n=54) of volume-matched placebo (n=18) op Dag 1 en Week 12.

Inschatting van belasting en risico

Risicobeoordeling voor deelnemers

- Embryofoetaal: beperkte GLP-toxicologie en klinische onderzoeken zijn uitgevoerd. Dienovereenkomstig moeten in aanmerking komende deelnemers die aan dit onderzoek deelnemen, zowel mannen als vrouwen (inclusief partners), akkoord gaan met het gebruik van twee zeer effectieve vormen van anticonceptie tijdens het onderzoek, of akkoord gaan met onthouding (alleen acceptabel als deze methode in overeenstemming is met de normale levensstijl) van de deelnemer).
- Leverfunctie: ARO-APOC3 richt zich op de lever. siRNA-literatuur heeft ALT-veranderingen beschreven die verband houden met off-target effecten van het siRNA-zaadgebied op microRNA's in de hepatocyt (Janas 2018). De siRNA-sequentie van de ARO-APOC3 sense- en antisense-moleculen is gescreend op mogelijke mRNA- en microRNA-homologie en sequenties met homologie werden buiten beschouwing gelaten. Dergelijke afwijkende effecten worden dus niet verwacht. In de AROAPOC31001-studie werden af **en toe voorbijgaande milde tot matige verhogingen van ALAT waargenomen (zie IB voor details) zonder begeleidende verhoging van de International Normalised Ratio (INR) of totaal bilirubine. Om dit risico te verkleinen, heeft het voorgestelde studieprotocol ingebouwde stopregels voor ALT- en AST-verhoging. Bloedmonsters worden afgenomen zoals gespecificeerd in het beoordelingsschema (SOA) (tabel 1) om leverschade en leverfunctie te evalueren. Het Data Safety Committee (DSC) zal alle beschikbare veiligheidsgegevens, inclusief laboratoriumgegevens, periodiek beoordelen.
- Bijwerkingen (AE's) op de injectieplaats: Andere SC-toegediende gemodificeerde siRNA-kandidaat-geneesmiddelen die in klinische onderzoeken zijn

geëvalueerd, zijn in verband gebracht met milde tot matige reacties op de injectieplaats (bijv. Pijn, erytheem). Over het algemeen zijn milde bijwerkingen op de injectieplaats gemeld in het AROAPOC1001-onderzoek. In deze studie zullen stappen worden ondernomen om reacties op de injectieplaats te minimaliseren, zoals roterende injectieplaatsen en om de ARO-APOC3-oplossing vóór injectie op kamertemperatuur te laten komen.

- Glykemische controle: een administratieve analyse van de 2 lopende fase 2-onderzoeken heeft verhogingen van serum geglyceerd hemoglobine (HbA1c) aangetoond in de ARO-APOC3-behandelingsgroep versus de placebogroep. De verhoogde HbA1c-waarden werden waargenomen bij een kleine groep proefpersonen die al diabetes hadden bij baseline en in het bijzonder bij een subgroep van proefpersonen in de groep met de hoogste (50 mg) ARO-APOC3-dosis.

Om het risico op verslechtering van de glykemische controle te verkleinen, worden onderzoekers aangemoedigd om de diabetesstatus te evalueren en de diabetesbehandeling aan te passen aan de klinische praktijk en de richtlijnen voor diabeteszorg.

Bovendien kan elke proefpersoon met een verslechterende diabetesregulatie terugkomen voor een ongepland bezoek voor evaluatie van HbA1c voorafgaand aan de volgende geplande dosis om te bevestigen dat de proefpersoon voor voortzetting van de behandeling in aanmerking komt

Voor proefpersonen die, ondanks aanpassingen van de diabetesbehandeling, een verhoogde HbA1c boven het vooraf vastgestelde niveau van het protocol hebben, zijn er een aantal criteria voor stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel vastgesteld.

Routinematige monitoring van HbA1c en nuchtere glucoseconcentraties zal worden beoordeeld als onderdeel van de klinische laboratoriumpanels om de glykemische controle te bewaken.

Contactpersonen

Publiek

Arrowhead Pharmaceuticals

East Colorado Boulevard, Suite 700 177
Pasadena CA 91105
US

Wetenschappelijk

Arrowhead Pharmaceuticals

East Colorado Boulevard, Suite 700 177
Pasadena CA 91105

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)

1. Mannen of vrouwen die niet zwanger zijn (die niet van plan zijn om zwanger te worden) en die geen borstvoeding geven ≥ 18 jaar oud;
2. Op basis van de medische voorgeschiedenis bewijs vasten voor TG ≥ 500 mg/dl (5,65 mmol/l)
3. Een gemiddeld nuchter TG ≥ 500 mg/dl (5,65 mmol/l) en ≤ 4000 mg/dL (45,2 mmol/L) afgenomen bij twee aparte en opeenvolgende bezoeken met een tussentijd van minimaal 7 dagen en maximaal 14 dagen tijdens de keuringsperiode;
4. Als de deelnemer een medische voorgeschiedenis heeft van klinische atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen (ASCVD) of personen met een verhoogd 10-jaars ASCVD-risico (bijv. $\geq 7,5\%$ volgens de risicocalculator van de American Heart Association / American College of Cardiology [ACC/AHA] voor personen ≥ 40 jaar of de Framingham-risicoscorecalculator voor personen jonger dan 40 jaar), moeten zij een geschikte lipidenverlagende therapie volgen volgens de lokale zorgstandaard (d.w.z. met inbegrip van statine met matige tot hoge intensiteit, zoals aangegeven), voordat de in aanmerking komende TG-spiegels worden verzameld;
5. In staat en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven voordat er onderzoeksspecifieke procedures worden uitgevoerd;
6. Bereid om dieetbegeleiding en een stabiel dieet te volgen, naar het oordeel van de onderzoeker en op basis van plaatselijke zorgstandaard;
7. Deelnemers die kinderen kunnen krijgen, moeten instemmen met het gebruik van zeer effectieve anticonceptie tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 24 weken na de laatste dosis onderzoeksproduct. Mannen mogen geen sperma doneren tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 24 weken na de laatste dosis onderzoeksproduct;

8. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die hormonale anticonceptie gebruiken moeten deze medicatie stabiel gebruiken gedurende > 2 menstruele cycli voorafgaand aan dag 1; en
9. Deelnemers die een of meerdere van de volgende geneesmiddelen gebruiken moeten deze volgens een stabiel behandelingschema gebruiken voor de hieronder omschreven duur voorafgaand aan het afnemen van lichaamsmateriaal voor laboratoriumonderzoek bij het keuringsbezoek (S2) en voor de duur van de onderzoeksdeelname:

Geneesmiddel Duur van stabiel behandelingschema voorafgaand aan het afnemen van lichaamsmateriaal voor laboratoriumonderzoek bij het keuringsbezoek (S2):

Lipideverlagende behandelingen (waaronder statines): ≥ 4 weken

Bètablokkers, thiazidediuretica: ≥ 4 weken

Fibraten: ≥ 6 weken

PCSK9-remmers: ≥ 8 weken

Retinoïden: ≥ 8 weken

Atypische antipsychotica: ≥ 12 weken

Geneesmiddelen voor diabetes mellitus: ≥ 12 weken

Antistollingstherapie ≥ 12 weken

Schildklierhormoonvervangings therapie ≥ 12 weken

Testosteronvervangings therapie ≥ 16 weken

Orale oestrogenen, tamoxifen, raloxifen: ≥ 16 weken

Immunosuppressiva: ≥ 24 weken

OPMERKING: Alle laboratoriumonderzoeken die worden gebruikt als insluitingscriteria, worden beoordeeld door een centraal laboratorium en mogen eenmaal worden herhaald, waarna de waarde van de herhaling mag worden gebruikt voor insluitingsdoeleinden. Plaatselijk laboratoriumonderzoek kan worden toegestaan onder beperkende omstandigheden en uitsluitend met voorafgaande goedkeuring door de opdrachtgever.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Huidig gebruik of gebruik in de laatste 365 dagen voorafgaand aan dag 1 van elke op hepatocyten gerichte siRNA- of antisense oligonucleotidemolecuul.
2. Actieve pancreatitis in de 12 weken voorafgaand aan dag 1;
3. Bekende, genetisch bevestigde diagnose familiaal chylomicronemiesyndroom;
4. Alle geplande bariatrische operaties of vergelijkbare procedures om gewichtsverlies op gang te brengen in de periode vanaf het moment van toestemming tot en met het einde van het onderzoek;
5. Voorgeschiedenis van ingrijpende operatie in de 12 weken voorafgaand aan dag 1 of geplande ingrijpende operatie tijdens het onderzoek;
6. Geplande coronaire interventie (zoals de plaatsing van een stent of bypass

van het hart) tijdens het onderzoek;

7. Voorgeschiedenis van acuut coronair syndroom dat heeft plaatsgevonden in de 24 weken voorafgaand aan dag 1;
8. Hartfalen NYHA (New York Heart Association)-klasse II, III, of IV of laatst bekende ejectiefractie van $< 30\%$;
9. Ongecontroleerde hypertensie (zittende bloeddruk $> 160/100$ mmHg bij keuring); mag de deelnemer opnieuw worden gekeurd wanneer de hypertensie onder controle is;
10. Voorgeschiedenis of hemorragische beroerte in de 24 weken voorafgaand aan dag 1;
11. Voorgeschiedenis van hemorragische diathese of coagulopathie;
12. Huidige diagnose nefrotisch syndroom;
13. Een van de volgende laboratoriumwaarden bij de keuring:
 - a. Hepatisch: ALT of AST $> 2 \times$ ULN bij keuring;
 - b. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² (volgens de Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]-formule) bij keuring;
 - c. HbA1c $> 9,0\%$ (of > 75 mmol/mol [IFCC]-eenheden) bij keuring;
 - d. Verhouding urine-eiwit/ urine-creatinine > 3 gram per dag;
 - e. Klinisch significante afwijking in PT, aPTT of INR;
14. Gebruik van een van de volgende:
 - a. Systemisch gebruik van corticosteroïden of anabole steroïden in de 4 weken voorafgaand aan dag 1 of van plan dit tijdens het onderzoek te gebruiken, (stabiele doses testosteronvervangingstherapie > 16 weken vóór de screening (bezoek S2) zijn toegestaan voor een gedocumenteerde voorgeschiedenis van hypogonadisme [laag testosteron] zoals geverifieerd in de gezondheidsdossiers van de proefpersoon)
 - b. Plasma-afereze in de 4 weken voorafgaand aan dag 1 of gepland tijdens het onderzoek;
15. Bloeddonatie van 50 tot 499 ml in de 4 weken voorafgaand aan de afname voor het laboratoriumonderzoek bij de keuring (bezoek S2) of van > 499 ml in de 8 weken voorafgaand aan de afname voor het laboratoriumonderzoek bij de keuring (bezoek S2);
16. Bekende voorgeschiedenis van infectie met humaan immunodeficiëntievirus.
17. Seropositief (hepatitis B-oppervlakteantigeen [HBsAg] +) voor hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV) (voor HCV-seropositiviteit is een positieve test op antilichamen nodig, bevestigd door een positieve test op HCV RNA);
18. Klinisch bewijs voor ongecontroleerde hypothyreoïdie of hyperthyreoïdie naar het oordeel van de onderzoeker;
19. Voorgeschiedenis van maligniteit in de afgelopen 2 jaar voorafgaand aan de datum van toestemming waarvoor systemische behandeling nodig was, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, oppervlakkige blaastumoren of baarmoederhalskanker in situ. Momenteel systemisch worden behandeld voor kanker of, naar het oordeel van de onderzoeker, risico hebben op terugkeer van recente kanker;
20. Gebruik van een experimenteel middel of hulpmiddel in de afgelopen 30 dagen of 5 halfwaardetijden op basis van plasma farmacokinetiek (PK) (al naar gelang

wat het langste is) voorafgaand aan dag 1, of huidige deelname aan een interventioneel klinisch onderzoek. Deelnemers die eerder zijn blootgesteld aan ARO APOC3 of ARO-ANG3, zullen een washout-periode moeten doorlopen van ten minste 1 jaar na de laatste dosis;

21. Niet bereid om alcoholgebruik te matigen tijdens de duur van het onderzoek, naar de volgende grenzen: niet meer dan 14 eenheden per week (1 eenheid = 80 ml wijn, 200 ml bier of 25 ml 40% alcohol); of

22. Elke bijkomende medische of psychiatrische aandoening of sociale omstandigheden of andere omstandigheden die het, naar oordeel van de onderzoeker, moeilijk maken om te voldoen aan de vereisten van het protocol of de deelnemer blootstellen aan een bijkomend veiligheidsrisico.

Alle laboratoriumonderzoeken die worden gebruikt als exclusiecriteria, mogen eenmaal worden herhaald, waarna de waarde van de herhaling mag worden gebruikt voor uitsluitingsdoeleinden.

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:	14-06-2022
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ARO-APOC3

Generieke naam: ARO-APOC3

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2021

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-12-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-01-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-02-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-02-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-07-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2023
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:	02-05-2023
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2021-000687-30-NL

NCT04720534

NL77807.000.21