

Een fase 1/2-, multicenteronderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van KTE-X19 bij volwassen proefpersonen met recidief/refractaire voorloper-B cel acute lymfatische leukemie (r/r ALL) (ZUMA 3)

Gepubliceerd: 08-09-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

De primaire doelstelling van fase 1 is om de veiligheid van KTE-X19 te evalueren. De primaire doelstelling van fase 2 is om de werkzaamheid van KTE-X19 te evalueren, zoals gemeten door de totale complete remissiefrequentie gedefinieerd als complete...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54807

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ZUMA-3

Aandoening

- Leukemieën
- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute Lymfatische Leukemie; Kanker van witte bloedcellen.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kite Pharma Inc.

Overige ondersteuning: Kite Pharma Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: KTE-X19, Veiligheid, Volwassen Acute Lymfatische Leukemie, Werkzaamheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

- Fase 1: Incidentie van ongewenste voorvallen (adverse events; AE's)

gedefinieerd als dosis-limiterende toxiciteiten (DLT's) in de groep waarin de DLT geëvalueerd kan worden

Fase 2: Totale complete remissiefrequentie (CR + CRp) per onafhankelijke beoordeling (bijlage A) zoals gedefinieerd door:

- o Vijf procent of minder blasten in het beenmerg, en
- o Geen ander bewijs van morfologische ziekte *, en/of bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{L}$ en absoluut aantal neutrofielen (absolute neutrophil count; ANC) $\geq 1.000/\mu\text{L}$ (CR), of bloedplaatjes $< 100.000/\mu\text{L}$ en ANC $\geq 1000/\mu\text{L}$, of bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{L}$ en ANC $< 1000/\mu\text{L}$ maar geen CR (CRp).

*Alle proefpersonen moeten een negatieve CSV-beoordeling hebben om CR of CRp te bereiken. Proefpersonen met extramedullaire ziekte die op de baseline gedetecteerd is door middel van beeldvorming moeten tevens aan de criteria voor CR volgens Cheson 2007 voldoen (bijlage A van KTE-C19-103 studieprotocol) om in

aanmerking te komen voor CR of Crp.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Totale complete remissiefrequentie (CR + CRp) als beoordeeld door onderzoekers (bijlage A)
- Duur van de remissie (Duration of Remission; DOR)
- Percentage minimale residuele ziekte (Minimal Residual Disease; MRD)

negatieve remissie

- Allogene stamceltransplantatie (allogene SCT) frequentie
- Totale overleving (overall survival; OS)
- Recidief-vrije overleving (Relapse-free Survival; RFS)
- Incidentie van AE's en veranderingen in de gradering van algemene terminologiecriteria voor bijwerkingen (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) tav laboratorium veiligheidswaarden
- Incidentie van anti-KTE-X19 antilichamen
- Veranderingen in de loop van de tijd in de EQ-5D-score en de VAS-score (alleen fase 2).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute lymfoblastische leukemie is een heterogene groep van lymfoïde aandoeningen die veroorzaakt wordt door de klonale proliferatie van onvolwassen lymfocyten van B- of T-cellijnen in het bloed, beenmerg en andere organen. De aandoening treedt op in een bimodale leeftijdsverdeling, met 60% van de gevallen gediagnosticeerd bij patiënten jonger dan 20 jaar, en 25% van de gevallen gediagnosticeerd op een leeftijd van 45 jaar of ouder. Terwijl de

vijfjarige overleving bij kinderen 80-90% bedraagt, bereikt minder dan 25% van de volwassenen langetermijn overleving, en de meerderheid van de 1400 ALL-sterfgevallen per jaar in de Verenigde Staten betreft een volwassene (Siegel et al 2014; NCCN-praktijkrichtlijnen 2014). Hoewel het initiële CR percentage bij volwassenen hoog is (80-90%) en de mediane duur van de eerste remissie in de meeste studies 18 maanden of langer is, krijgen de meeste patiënten uiteindelijk een recidief (Rowe et al 2014; Kantarjian et al 2004; Larson et al 1995; Kantarjian et al 1994). Uitkomsten in tweedelijns en latere settingen met chemotherapie zijn slecht, met frequenties van complete remissie (CR) van ongeveer 20-40% en lager bij patiënten met een recidief binnen 12 maanden na initiële respons, en een totale overleving van ongeveer 6 maanden, waardoor de recidiverende/refractaire setting het gebied is met de grootste onbeantwoorde behoefte bij ALL (Fielding et al 2007; Tavernier et al 2007; Thomas et al 1999; O'Brien et al 2013; Faderl et al 2011; Kantarjian et al 2003). Omdat de meeste gevorderde kankergevallen uiteindelijk refractair worden voor conventionele therapie, zijn nieuwe behandelmodaliteiten nodig. Immunotherapie, gebaseerd op versterking van een immuunrespons tegen de tumor, is een veelbelovende benadering voor behandeling van veel kankertypes. T-cellen spelen een belangrijke rol in de vernietiging van zieke cellen in het hele lichaam. Studies met immuun checkpoint remmers en tumor infiltrerende lymfocyten hebben de potentie van T-cellen om kanker te behandelen aangetoond. T-cellen moeten de juiste specificiteit hebben voor een tumor, aanwezig zijn in voldoende aantallen, en lokale immunosuppressieve factoren overwinnen om effectief te zijn. Gemanipuleerde T-cellen zijn een veelbelovende benadering voor kankerbehandeling (Kershaw et al 2013). Engineered Autologous Cell Therapy (eACT*) is een procedure waarbij de eigen T-cellen van een patiënt worden afgenomen en vervolgens genetisch gemodificeerd om antigeen expressie op het celoppervlak van specifieke maligniteiten te herkennen en aan te vallen (Kochenderfer et al 2013). De mogelijkheid om humane T-cellen genetisch te modificeren en te gebruiken voor kankerregressie bij patiënten is aangetoond in een aantal studies en heeft mogelijkheden geopend voor de behandeling van patiënten met een breed spectrum aan kankertypes, waaronder B-cel maligniteiten met expressie van het CD19 antigeen. CD19 is een 95 kDa transmembraan eiwit dat alleen in de B-cel lijn tot expressie komt. Het komt in alle normale B-cellen tot expressie vanaf het pre-B-cel stadium tot aan het uiteindelijke differentiatiestadium. Er wordt geen expressie gezien in pluripotente hematopoëtische stamcellen of de meeste plasmacellen. Het patroon van CD19-expressie wordt gehandhaafd in B-cel maligniteiten, waaronder alle subtypes van B-cel NHL, chronische lymfatische leukemie (CLL) en non-T-cel acute lymfoblastische leukemie (ALL; Blanc et al 2011) met uitzondering van multipel myeloom. Hoewel er recentelijk vooruitgang is geboekt in nieuwe therapieën voor deze B-cel maligniteiten (Wang et al 2013; Byrd et al 2013; Furman et al 2014), ontwikkelen de meeste patiënten uiteindelijk resistentie tegen goedgekeurde behandelingen. Chimerisch antigeen receptor+ T-celtherapie kan mechanismen van resistentie voorkomen en is mogelijk een antwoord op de on vervulde medische behoefte voor deze patiënten. Een anti-CD19 CAR werd gegenereerd in de Surgery Branch van het National Cancer Institute (NCI). Deze

CAR bevatte het in de muis opgewekte enkelstrengige variabele fragment (scFv) afkomstig van het antilichaam FMC63, het CD3-zeta T-cel activeringsdomein en een CD28 co-stimulerend domein. In preklinische modellen herkende en doodde de anti-CD19 CAR CD19+ doelcellen in vitro en in vivo. Een fase 1 studie van deze CD19 CAR is uitgevoerd in het NCI met anti-CD19 CAR+ T-cellen die gegenereerd werden door retrovirale transductie en in het NCI vervaardigd werden. Lymfodepleterende chemotherapie, gevolgd door infusie van anti-CD19 CAR-T-cellen heeft een duurzame respons aangetoond in de meerderheid van patiënten met recidiverende en refractaire CLL, indolente NHL, diffuus groot B-cel lymfoom (DLBCL), en primair mediastinaal B-cel lymfoom (PMBCL) waarbij de voornaamste toxiciteit het cytokineafgiftesyndroom was. KTE-X19 maakt gebruik van de anti-CD19 CAR van het NCI en wordt vervaardigd volgens een gestroomlijnd, gesloten productieproces. Voor de ZUMA-3 (KTE-C19-103) studie zullen patiënten met recidiverend/refractair mantelcellymfoom (r/r ALL) worden onderzocht tijdens de fase I/II multicenter studie naar de veiligheid en werkzaamheid van KTE-X19.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van fase 1 is om de veiligheid van KTE-X19 te evalueren. De primaire doelstelling van fase 2 is om de werkzaamheid van KTE-X19 te evalueren, zoals gemeten door de totale complete remissiefrequentie gedefinieerd als complete remissie (CR) en complete remissie met partieel hematologisch herstel (CRp) in volwassen proefpersonen met r/r ALL.

Secundaire doelstellingen omvatten beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van aanvullende KTE-19 werkzaamheidseindpunten, en veranderingen in de EQ-5D scores.

Onderzoeksopzet

ZUMA-3 is een fase 1/2, multicenter, open-label onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van KTE-X19 in volwassen proefpersonen met recidiverende of refractaire B-precursor ALL. In dit onderzoek wordt recidiverend of refractair gedefinieerd als een van de volgende condities: primair refractair; eerste recidief na een remissie van ≤ 12 maanden; recidief of refractair na tweedelijns of hogere therapie; recidief of refractair na allogene stamceltransplantatie (SCT) (mits de transplantatie plaatsvond ≥ 100 dagen voorafgaand aan opname in het onderzoek en er geen immunosuppressieve medicatie werd genomen gedurende ≤ 4 weken voorafgaand aan opname in het onderzoek). Tijdens fase 1 worden ongeveer 3-12 deelnemers met hoge belasting [M3-beenmerg ($>25\%$ leukemische blasten) of ≥ 1000 blasten/mm³ in de perifere circulatie] r/r ALL-ziekte die evalueerbaar is voor dosis-limiterende toxiciteit (DLT) onderzocht om de veiligheid van KTE-X19 te beoordelen. Een intern safety review team (SRT) van de sponsor zal, in samenwerking met ten minste 1 onderzoeker, de veiligheidsgegevens beoordelen en aanbevelingen doen

betreffende verdere opname in fase 1 of doorgaan naar fase 2 op basis van de incidentie van DLT's en het algehele veiligheidsprofiel van KTE-X19. Bovendien kunnen tot ongeveer 40 personen met een hoge of lage belasting ziekte worden geïnccludeerd om de veiligheid verder te beoordelen in een dosis die als aanvaardbaar wordt beschouwd door het SRT. Zie Figuur 2 van paragraaf 3.1 en paragraaf 9.6 van het KTE-C19-103-onderzoeksprotocol voor een schema dat de dosering in fase-1 illustreert. Tijdens fase 2 zullen ongeveer 50 personen in de mITT (modified intent-to-treat; gemodificeerde behandelingsintentie)-reeks worden beoordeeld om de werkzaamheid en veiligheid van KTE-X19 te evalueren. Hiervan zal de verhouding van patiënten met en zonder voorafgaande behandeling met blinatumomab ongeveer 15:35 zijn (zie paragraaf 10.7.2). Voorafgaande behandeling met blinatumomab wordt gedefinieerd als een behandeling van tenminste 2 weken. Een onafhankelijk veiligheidscontrolecomité (Data Safety Monitoring Board; DSMB) zal veiligheidsgegevens beoordelen door middel van een tussentijdse analyse tijdens het fase 2-gedeelte van het onderzoek. In deze tussentijdse analyse zal de DSMB de veiligheidsgegevens beoordelen nadat 20 fase 2 proefpersonen behandeld zijn met KTE-X19 en gedurende 30 weken na KTE-X19 infusie gevolgd konden worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het KTE-C19-103 onderzoek zal hetzelfde lymfodepleterende chemotherapie regime gebruiken dat bestaat uit fludarabine in een dosis van 25 mg/m²/dag IV gedurende 30 minuten op dag -4, dag -3, en dag -2 vóór KTE-X19 en cyclofosfamide in een dosis van 900 mg/m²/dag IV gedurende 60 minuten op dag -2 voorafgaand aan KTE-X19. Dag -1 zal een rustdag zijn. Tot op heden hebben proefpersonen doses anti-CD19 CAR T-cellen ontvangen variërend van 0,5 - 30 x 10⁶ anti-CD19 CAR T-cellen/kg.

Inschatting van belasting en risico

Voor een onderzoeksbehandeling dient de patiënt gedurende ten minste 7 dagen in het ziekenhuis te worden opgenomen. Vóór infusie van KTE-X19 ontvangt de patiënt gedurende 3 dagen chemotherapie. De patiënt kan bijwerkingen ervaren na behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Kite Pharma Inc.

Colorado Avenue 2225
Santa Monica CA 90404

US

Wetenschappelijk

Kite Pharma Inc.

Colorado Avenue 2225
Santa Monica CA 90404
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

101. Recidieve of refractaire B-precursor ALL is gedefinieerd als een van het onderstaande:
- o Primaire refractaire ziekte
 - o Eerste recidief als eerste remissie ≤ 12 maanden
 - o Recidiverende of refractaire ziekte na twee of meer lijnen van systemische behandeling
 - o Recidiverende of refractaire ziekte na een allogene transplantatie, mits op het moment van opname in het onderzoek ten minste 100 dagen na de stamceltransplantatie zijn verlopen en de patiënt gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de opname in het onderzoek geen immunosuppressieve medicatie gebruikt heeft.
102. Morfologische ziekte in het beenmerg ($> 5\%$ ontploffing)
103. Patiënten met Ph + ziekte in aanmerking komen als ze intolerant zijn kinase-remmer (TKI) therapie tyrosine, of als ze een recidief / refractair ziekte ondanks behandeling met minstens 2 verschillende TKIs
104. Leeftijd 18 jaar of ouder
105. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 of 1
106. ANC ≥ 500 / ul, tenzij naar het oordeel van de PI cytopenie is te wijten aan onderliggende leukemie en is potentieel omkeerbaar met leukemie therapie
107. aantal bloedplaatjes ≥ 50.000 / ul, tenzij naar het oordeel van de PI

cytopenie is te wijten aan onderliggende leukemie en is potentieel omkeerbaar met leukemie therapie

108. absolute aantal lymfocyten $\geq 200 / \mu\text{l}$

109. Adequate nier-, lever-, long- en hartfunctie, gedefinieerd als:

o Creatinineklaring (geschat met de Cockcroft-Gault formule) $\geq 60 \text{ cc/min}$

o Serum ALT/AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (upper limit normal; bovengrens van normaal)

o Totaal bilirubine $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$, behalve bij patiënten met het syndroom van Gilbert

o Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) $\geq 50\%$, geen bewijs voor pericardiale effusie zoals vastgesteld door een echocardiografie, geen NYHA functionele classificatie III of IV, en geen klinisch significante aritmieën

o Geen klinisch significante pleurale effusie

o Baseline zuurstofsaturatie $> 92\%$ bij kamerlucht

110. Vruchtbare vrouwen moeten een negatieve serum of urine zwangerschapstest hebben.

111. Bij personen die eerder werden behandeld met blinatumomab, moet de CD19-expressie op blasten uit beenmerg of perifeer bloed worden gedocumenteerd na voltooiing van de meest recente voorafgaande behandelingslijn. Als de CD19-expressie gekwantificeerd is, moeten de blasten $\geq 90\%$ CD19-positief zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

201. Diagnose van burkittleukemie/lymfoom volgens de WHO-classificatie of lymfoïde blastencrisis bij chronische myeloïde leukemie

202. Geschiedenis van andere maligniteit dan niet-melanomateuze huidkanker of carcinoma in situ (bijv. baarmoederhals-, blaas-, borstkanker) tenzij gedurende ten minste 3 jaar ziektevrij

203. Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreactie op aminoglycosiden of een van de andere stoffen die in dit onderzoek worden gebruikt

204. Afwijkingen van het CZS:

a. Aanwezigheid van CNS-3 ziekte, gedefinieerd als detecteerbare cerebrospinale blastcellen in een monster van cerebrospinale vloeistof (CSV) met $\geq 5 \text{ WBC's per mm}^3$ met of zonder neurologische veranderingen, en aanwezigheid van CNS-2 ziekte gedefinieerd als detecteerbare cerebrospinale blastcellen in een monster van CSV met $< 5 \text{ WBC's per mm}^3$ met neurologische veranderingen.

Opmerking: Patiënten met CNS-1 (geen detecteerbare leukemie in de CSV) en patiënten met CNS-2 zonder klinisch evidente neurologische veranderingen komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.

b. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van stoornissen van het centrale zenuwstelsel, zoals epilepsie, cerebrovasculaire ischemie/bloeding, dementie, cerebellaire aandoeningen, een auto-immuunziekte met betrokkenheid van het CZS, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) of hersenoedeem.

205. Voorgeschiedenis van gelijktijdig genetisch syndroom geassocieerd met beenmergfalen zoals Fanconi anemie, Kostmann syndroom, Shwachman-Diamond

syndroom of enig ander bekend beenmergfalen syndroom.

206. Geschiedenis van een myocardinfarct, cardiale angioplastiek of stentplaatsing, instabiele angina of andere klinisch significante hartziekte binnen 12 maanden vóór inschrijving

207. Geschiedenis van symptomatische diepveneuze trombose of longembolie binnen 6 maanden vóór inschrijving.

208. Primaire immunodeficiëntie

209. Bekende infectie met hiv, hepatitis B (HBsAg-positief) of hepatitis C-virus (anti-HCV-positief). Een voorgeschiedenis van behandelde hepatitis B of hepatitis C is toegestaan mits de viral load ondetecteerbaar is middels kwantitatieve PCR en/of nucleïnezuur onderzoek

210. Aanwezigheid van schimmel-, bacteriële, virale of andere infectie die niet onder controle is of waarvoor IV antimicrobiële middelen voor behandeling nodig zijn. Een simpele UWI en ongecompliceerde bacteriële faryngitis zijn toegestaan, mits de patiënt reageert op actieve behandeling en na consultatie met de medische monitor van Kite.

211. Eerdere medicatie:

- o Systemische salvage therapie (inclusief chemotherapie, TKI's voor Ph+ ALL en blinatumomab) binnen 1 week of 5 halfwaardetijden (naargelang welk tijdsbestek het kortst is) voorafgaand aan de opname in het onderzoek

- o Voorgaande CD19-gerichte therapie anders dan blinatumomab

- o Voorgeschiedenis van CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events; algemene terminologiecriteria voor bijwerkingen) graad 4 neurologische gebeurtenis of graad 4 CRS (cytokine release syndrome; cytokineafgiftesyndroom) (Lee 2014) met voorgaande CD19-gerichte therapie

- o Behandeling met alemtuzumab binnen 6 maanden voorafgaand aan de opname in het onderzoek, clofarabine of cladribine binnen 3 maanden voorafgaand aan de opname in het onderzoek, of PEG-asparaginase binnen 3 weken voorafgaand aan de opname in het onderzoek

- o Donor lymfocyten infusie (DLI) binnen 28 dagen voor opname in het onderzoek

- o Elk geneesmiddel voor GvHD gebruikt binnen 4 weken voor opname in het onderzoek (bijv. calcineurineremmers, methotrexaat, mycofenolylaat, rapamycine, thalidomide) of immunosuppressieve antilichamen gebruikt binnen 4 weken voor opname in het onderzoek (bijv. anti-CD20, anti-tumor necrose factor, anti-interleukine 6 of anti-interleukine 6 receptor)

- o Ten minste 3 halfwaardetijden moeten zijn verstreken na een voorgaande systemische remmende/stimulerende molecuultherapie van het immuun checkpoint voorafgaand aan opname in het onderzoek (bijv. ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, OX40 agonisten, 4-1BB agonisten, etc.)

- o Corticosteroïdentherapie in een farmacologische dosis (> 5 mg/dag prednison of overeenkomende doses van andere corticosteroïden) en andere immunosuppressieve geneesmiddelen moeten worden vermeden gedurende 7 dagen voor opname in het onderzoek

212. Aanwezigheid van een verblijfslijn of -drain (bijv. percutane nefrostomieslang, foleykatheter, galdrain of pleura-/peritoneale/pericardiale katheter). Ommaya-reservoirs en specifieke centraalveneuze toegangskatheters, zoals een Port-a-Cath- of Hickman-katheter zijn toegestaan

213. Acute GVHD-graad II-IV volgens de Glucksberg-criteria of ernst B-D volgens de IBMTR-index; acute of chronische GVHD die 4 weken vóór inschrijving systemisch moeten worden behandeld
214. levend vaccin $\leq$ 4 weken voor opname in de studie
215. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd die zwanger zijn of borstvoeding geven, vanwege de mogelijk gevaarlijke effecten van de voorbereidende chemotherapie op de foetus of het kind. Van vrouwen die operatief gesteriliseerd zijn of ten minste 2 jaar postmenopauzaal zijn, wordt aangenomen dat ze niet langer vruchtbaar zijn
216. Vruchtbare patiënten van beide geslachten die niet bereid zijn om anticonceptie te gebruiken vanaf het moment dat u toestemming hebt gegeven tot en met 6 maanden na afronding van KTE-X19
217. De patiënt zal naar het oordeel van de onderzoeker waarschijnlijk niet alle in het protocol vereiste onderzoeksbezoeken of procedures afronden, met inbegrip van follow-upbezoeken, of voldoen aan de onderzoeksvereisten voor deelname
218. Voorgeschiedenis van auto-immuunziekte (bijv. M. Crohn, reumatoïde artritis, systemische lupus) waardoor eindorgaanletsel werd veroorzaakt of waarvoor immunosuppressie/systemische ziektemodificerende middelen binnen de afgelopen 2 jaar nodig waren.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-05-2019
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-09-2016

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-05-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-01-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-06-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-09-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	29-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-10-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-12-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-09-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2023
Soort:	Amendement

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	EUCTR2015-005009-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02614066
CCMO	NL56913.000.16