

Behandeling van chemo-ongevoelige virale infecties na allogene stamceltransplantatie met multispecifieke T-cellen tegen CMV, EBV en AdV: een prospectieve, multicentrische fase III-studie

Gepubliceerd: 01-04-2019 Laatst bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512321-84-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstellingen Beoordeling van werkzaamheid van multispecifieke T-celoverdracht bij patiënten met chemo-refractaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54824

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRACE

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

virusinfecties, virusziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Klinikum der Universität München

Overige ondersteuning: European Union; Horizon 2020.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 2. Allogene stamceltransplantatie, chemo-refractaire virusinfecties, CMV, multispecifieke T-cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage patiënten met virale klaring (gedefinieerd als twee opeenvolgende negatieve PCR's)

Percentage patiënten met progressie tussen dag 7 en week 8 na T-celoverdracht

Secundaire uitkomstmaten

Incidentie/ernst van acute GvHZ \geq graad II tot week 8 en week 15

Incidentie van nieuw optredende acute GvHZ graad I vanaf dag 0 tot week 8 en week 15

Incidentie van chronische GvHZ vanaf dag 7 tot week 8 en tot week 15 na T-celoverdracht

Tijd tot nieuwe acute en chronische GvHZ.

Acute toxiciteit: maximale toxiciteit op de dag van T-celoverdracht, beoordeeld door meting van de vitale functies vóór en op verschillende tijdstippen na de T-celoverdracht en monitoring van specifieke bijwerkingen (koude rillingen, misselijkheid, braken, buikpijn, allergische reacties, ademhalingsstoornissen of hoofdpijn vanaf 1 uur voorafgaand aan T-celoverdracht tot 4 uur na infusie).

Verandering in virale lading van onderliggende virale infectie zoals

vastgesteld door kwantitatieve PCR-analyse van perifere bloed; wekelijks

afgenomen monsters vanaf dag 7 tot week 8 na T-celoverdracht in vergelijking met monsters afgenomen op dag 0.

Tijd tot 1 log verandering in virale lading.

Percentage patiënten met ≥ 1 log daling daling in CMV, EBV of AdV virale lading in week 8.

Aantal reactivaties van de onderliggende virale infectie na initiële virale klaring tot het einde van de follow-up.

Aantal patiënten met vermindering of verdwijning van klinische symptomen van onderliggende virale infectie vanaf dag 7 tot week 8 na T-celoverdracht in vergelijking met dag 0.

Percentage totale overleving (OS): vanaf dag 0 tot einde van de follow-up.

Aantal dagen dat antivirale chemotherapie nodig is na T-celoverdracht vanaf dag 7 tot week 8 na T-celoverdracht.

Tijd tot laatste toediening van gedefinieerde antivirale medicatie of overschakeling naar profylactische behandeling vanaf dag 0 tot week 8 na T-celoverdracht.

Aantal nieuwe virale reactivaties (CMV, AdV of EBV), andere dan de onderliggende virale infectie, per patiënt zoals beoordeeld door PCR-analyse en klinische symptomen gedurende de hele studie.

Aantal dagen ziekenhuisopname na T-celoverdracht vanaf dag 7 tot week 8.

EQ-5D en FACT-BMT voor volwassen patiënten (≥ 18 jaar), en PEDS-QL voor pediatrische patiënten (< 18 jaar) bij screening en in week 8.

T-celfenotypering, monsters afgenomen bij screening, op dag 0 en bij elk bezoek vanaf dag 7 tot week 15 na T-celoverdracht.

Analyse van virusspecifieke T-cellen: aantal in vivo geëxpandeerde

virusspecifieke T-cellen in perifere bloedmonsters genomen bij screening, op dag 0, dag 7 tot week 15 na T-celoverdracht.

Beoordeling van het aantal en de levensvatbaarheid van CD3+ -cellen en percentage IFN-gamma+-cellen en cellulaire samenstelling in het GVO.

Drop-outpercentage op dag 0 en redenen voor drop-out.

Aantal dagen vanaf screening tot dag 0 (dag van T-celoverdracht).

Documentatie van de incidentie, ernst en het type van bijwerkingen vanaf dag 0 tot week 8 en van ernstige bijwerkingen gedurende de hele studie.

Lichamelijk onderzoek en vitale functies vanaf screening tot week 8; de

Karnofsky/Lansky-index zal worden beoordeeld bij screening en in week 8.

Laboratoriumwaarden voor klinische chemie en hematologie vanaf screening tot week 8.

Documentatie van alle concomitante medicatie vanaf screening tot week 8.

Tijdens de follow-up in week 15 zal enkel antivirale therapie, immunosuppressie en SAE-gerelateerde concomitante medicatie en chemotherapie worden gedocumenteerd.

Niet-therapeutische DLI moet worden gedocumenteerd als concomitante medicatie (definitie zie exclusiecriteria).

Behandeling met multivirusspecifieke T-cellen na week 8 wordt ook gedocumenteerd als concomitante medicatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor een stijgend aantal patiënten die lijden aan verschillende aandoeningen zoals, bijv., hematologische maligne tumoren of diverse genetische stoornissen, bieden hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) of beenmergtransplantatie de enige mogelijke curatieve opties. HSCT wordt echter in verband gebracht met drie grote risico's: transplantaatafstoting, transplantaat-versus-gastheerziekte (GvHD) en opportunistische, voornamelijk virale, infecties of reactiveringen die resulteren in vertraagde immuunrestitutie. Vertraagde immuunrestitutie is echter vaak het directe resultaat van de ernstige pre-transplantatie conditioneringsbehandeling en T-celdepletie van het transplantaat die nodig is om de risico's van transplantaatafstoting en GvHD te bestrijden. Daarom is het risico op levensbedreigende opportunistische, voornamelijk virus-, infecties verhoogd bij post-transplantatiepatiënten. De vaakst voorkomende infecties na HSCT zijn Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) en Adenovirus (AdV). De standaard behandelingsbenadering voor virusinfecties/reactiveringen is chemotherapie die beperkte werkzaamheid vertoont en immuniteit niet herstelt. Daarom zijn werkzame nieuwe behandelingsopties nodig voor deze conditie. Eerdere onderzoeken hebben aangetoond dat voldoende T-celimmunitet essentieel is voor de controle op en preventie van virusreactiveringen en nieuw optredende infecties na HSCT. De infusie van T-cellen is daarom een veelbelovende nieuwe benadering voor het behandelen van immuun-gecompromitteerde patiënten. Infusie met niet-geselecteerde T-cellen wordt echter in verband gebracht met een verhoogd risico op GvHD als gevolg van een groot aantal alloreactieve T-cellen. Een veelbelovende benadering van het minimaliseren van dit probleem is het verwijderen van alloreactieve T-cellen en het verrijken, isoleren en zuiveren van virus-specifieke T-cellen. Deze benadering is gedurende bijna 20 jaar bestudeerd en de tot nu toe gepubliceerde gegevens geven aan dat virus-specifieke T-celresponses na adoptieve T-cel transfer beschermen tegen virus-gerelateerde complicaties post HSCT en T-celimmunitet herstellen, met name voor AdV-, CMV- en EBV-infecties. Ondanks deze veelbelovende resultaten, is virus-specifieke T-celtransfer nog niet vertaald in dagelijkse klinische praktijk, als gevolg van het gebrek aan prospectieve klinische onderzoeken die de werkzaamheid van deze behandelingsbenadering bevestigen. Het algemene doel van dit fase III, dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoek is het bevestigen van de werkzaamheid van multivirusspecifieke T-cellen om deze behandelingsmethode in klinische routine te brengen. In dit onderzoek geproduceerde multivirusspecifieke T-cellen zullen worden gericht op alle drie de vaakst voorkomende post-HSCT virusinfecties: AdV, CMV en EBV. Daarom zal T-celimmunitet worden hersteld om nieuwe virusinfecties te bestrijden en voorkomen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512321-84-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstellingen

Beoordeling van werkzaamheid van multispecifieke T-celoverdracht bij patiënten met chemo-refractaire virale infecties na allogene stamceltransplantatie

Secundaire doelstellingen

Incidentie en ernst van nieuw optredende GvHZ

Incidentie en ernst van acute toxiciteit

Effect op virale lading van onderliggende virale infectie

Klinische respons/verdwijning van symptomen van onderliggende virale infectie.

Totale overleving

Noodzaak en duur van antivirale chemotherapie

Incidentie van andere virale infecties dan onderliggende virale infectie:

evaluatie van vermeend profylactisch effect van de behandeling.

Dagen ziekenhuisopname

Levenskwaliteit

Effect op T-celimmunititeit in vivo van de patiënten

Kwaliteit van het GVO en prestaties van de CliniMACS® Prodigy

Evaluatie van de drop-outpercentages

Evaluatie van de tijd vanaf opname tot toediening van het GVO

Totale veiligheidsbeoordeling

Concomitante medicatie

Onderzoeksopzet

Het onderzoek zal een dubbelblind placebo-gecontroleerd gerandomiseerd fase III-onderzoek met één interimanalyse zijn. De IMP zal automatisch worden gegenereerd voor de CliniMACS® Prodigy met behulp van het CliniMACS Cytokine Capture System (IFN-gamma) na incubatie met MACS GMP PepTivator® Peptide Pools van pp65 (CMV), Hexon 5 (AdV) en EBVSelect voor verrijking van multivirale-specifieke T-cellen bij volwassen en pediatrische patiënten die lijden aan chemotherapie-refractaire CMV-, EBV- of AdV-infecties na SCT. De veiligheid zal primair worden beoordeeld door het bepalen van het optreden en de tijd tot acute GvHD klasse II, III of IV en verergering van reeds bestaande GvHD in Week 8 na T-celtransfer. Hoewel, in Week 15, na het overbrengen van de T-cellen, incidenten van GvHZ zullen ook worden gerapporteerd. De werkzaamheid zal primair worden beoordeeld door middel van virale klaring voor de 1-3 infecties onder observatie die inclusie in het onderzoek veroorzaakte. Secundaire eindpunten zijn incidentie en ernst van acute toxiciteit, het nieuwe optreden van acute en chronische GvHD, effect op virale belasting (aantal patiënten die ≥ 1 log verlaging in virale belasting bereikten), klinische respons of resolutie van symptomen, algemene overleving, noodzaak en duur van antivirale chemotherapie, incidentie van CMV-, AdV- of EBV- virale reactiveringen, dagen van ziekenhuisopname en kwaliteit van leven. Effecten op de immuniteit van de patiënten zullen worden bepaald door middel van

T-celfenotypering en analyse van in vivo verlengde virus-specifieke T-cellen. Voor het bepalen van de haalbaarheid van de T-celtransfer, zullen het uitvalpercentage en redenen voor het uitvallen evenals de tijd vanaf inclusie van de patiënt tot toediening van de IMP zal worden gedocumenteerd. Lichamelijke onderzoeken, vitale functies en veiligheidslaboratoriumparameters zullen ook worden gedocumenteerd tot Week 8 van het onderzoek. Het optreden van bijwerkingen/ernstige bijwerkingen en gelijktijdige medicatie zal worden gecontroleerd en gedocumenteerd in de eCRF als beschreven in protocol paragraaf 8.3.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Werkzame stof Allogene CD4+ en CD8+ T-lymfocyten ex vivo geïncubeerd met synthetische peptiden van de virale van de virale antigenen van cytomegalovirus, adenovirus en Epstein-Barr-virus Geneesmiddel voor onderzoek (GVO) Suspensie van multivirusspecifieke T-cellen in 20 ml van 0,9% NaCl met 0,5% HSA 0.1×10^4 - 2.0×10^7 IFN-gamma + T-cellen
Minimum dosis T-cellen/kg: 10 T-cellen/kg ontvanger lichaamsgewicht Maximum dosis T-cellen/kg: - HLA-match (8/8) donoren: 1.0×10^5 T-cellen/kg ontvanger lichaamsgewicht - HLA-mismatch donoren: 2.5×10^4 T-cellen/kg ontvanger lichaamsgewicht

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke onderzoekspecifieke voordelen voor ontvangers:

Herstel van therapie-refractaire infectie

Volgens de Investigator*s Brochure (IB) hebben 181 van 246 patiënten gerapporteerd tot maximaal de huidige (74%), gereageerd op adoptieve transfer van virus-specifieke T-cellen die worden gegenereerd hetzij door middel van in vitro stimulering en expansie, directe isolatie via MHC-multimeren of directie isolatie via CCS.

Verlaagd percentage van nieuwe CMV-, EBV- of AdV-infecties/reactiveringen
Bij 7 patiënten die profylactisch werden behandeld met CMV-specifieke T-cellen tot nu toe geproduceerd door CCS, traden er binnen 6 maanden na behandeling geen infecties op. De nieuwe benadering van het gebruik van multivirus-specifieke T-cellen, die CMV, EBV en AdV gelijktijdig kunnen elimineren, zal naar verwachting ook het percentage van nieuw optredende virusinfecties/reactiveringen verminderen bij de patiënten met een hoog risico die in dit onderzoek zijn opgenomen.

Verminderde frequentie van ziekenhuisopnamen

Gegevens over de frequentie van ziekenhuisopnamen en dagen in het ziekenhuis zullen worden verzameld tijdens de geplande klinische onderzoeken. Men verwacht dat als gevolg van het verlaagde percentage van nieuwe CMV/AdV- en EBV-infecties, de frequentie van de ziekenhuisopnamen zal dalen. Daar er voor zover wij weten echter geen eerdere gegevens met betrekking tot

ziekenhuisopnamen bestaan, moet deze veronderstelling nog bevestigd worden.

Verminderde inname van medicatie

De sponsor gaat ervan uit dat samen met het verminderde aantal reactiveringen van de drie virussen, het innemen van medicatie verminderd zal worden, met name die van antivirale farmacotherapie. Tijdens het geplande klinische onderzoek zullen gegevens op gelijktijdige medicatie tot Week 8 worden geregistreerd na de adoptieve T-celtransfer voor alle toegediende medicatie. Na Week 8 tot het einde van de follow-up periode zal alleen virus-gerelateerde, immunosuppressieve en SAE-gerelateerde gelijktijdige medicatie evenals chemotherapie en cellulaire behandeling worden gedocumenteerd.

Adoptieve transfer van multivirusspecifieke T-cellen wordt gezien als een veelbelovende benadering voor behandeling en profylaxe van chemo-refractaire virale complicaties bij kinderen en volwassenen post SCT met een gunstige risico/ voordeelverhouding.

Mogelijke onderzoekspecifieke risico's voor ontvangers

Transplantaat-versus-gastheer ziekte

Acute GvHD blijft een belangrijke oorzaak voor morbiditeit op korte termijn bij patiënten na een allogene SCT. GvHD werd geïnduceerd bij 16 van de 105 eerder behandelde patiënten. Van deze 16 gevallen was slechts de ernst van 7 klinisch relevant; de andere 9 waren mild. 3 patiënten ondervonden een verergering van bestaande GvHD. Van de IMP wordt niet verwacht dat deze een klinisch relevant effect heeft op het GvHD-percentage bij de behandelde patiënten. De veiligheid van de patiënten is een van de primaire eindpunten van het geplande onderzoek en zal nauwlettend worden gemonitord.

Mogelijke sensibilisering voor murine eiwitten

Patiënten die multivirusspecifieke T-cellen ontvangen die volgens beschrijving zijn bereid kunnen risico lopen op het ontwikkelen van allergische reacties als gevolg van mogelijke hoeveelheden restanten van muriene antilichamen in het cellulaire product. Tot nu toe zijn er echter geen dergelijke bijwerkingen gerapporteerd na toediening van virus-specifieke T-cellen vanaf een klinische locatie.

Mogelijke toxiciteit van ijzerdextran

Er zijn tot op heden sinds het in de handel brengen van het CliniMACS-systeem in 1997 geen bijwerkingen in relatie tot een CliniMACS-reagens gerapporteerd.

T-Celtransfertoxiciteit

Er kunnen symptomen van acute T-celinfusioreacties optreden. Bij 105 patiënten die werden behandeld met adoptieve transfer van virus-specifieke T-cellen met behulp van het CliniMACS Cytokine Capture Systeem (IFN-gamma) werden geen infusietoxiciteiten gerapporteerd.

Microbiële verontreiniging van T-celpreparaten

Micro-organismen die infectieziekten veroorzaken kunnen tijdens verwerking mogelijk onbedoeld worden geïntroduceerd in het afereseproduct. Om verontreinigingen te voorkomen zullen alle voorzorgsmaatregelen om steriliteit te handhaven worden genomen.

Overlijden

In totaal overleden 47 van de 105 patiënten die werden behandeld met adoptieve transfer van virus-specifieke T-cellen die werden geproduceerd met het CliniMACS Cytokine Capture Systeem (IFN-gamma). Overlijden als gevolg van de virusziekte ondanks adoptieve transfer deed zich voor bij 24 van deze patiënten.

Gelijktijdige therapietoxiciteiten

Vruchtbaarheid, teratogeniciteit en fetotoxiciteit

De veronderstelling dat T-celtransplantatie zelf van invloed zal zijn op de vruchtbaarheid of teratogeen of foetotoxisch is wordt niet gesteund door de grondredenen.

Zoals aanbevolen door de Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) voor klinische onderzoeken met IMP's volgens Richtlijn 2001/20/EG, zullen vrouwen die kinderen kunnen krijgen (WOCBP) alleen in het onderzoek worden opgenomen na een negatieve serumzwangerschapstest. Bovendien moeten WOCBP's en mannelijke patiënten die kinderen kunnen verwekken bereid zijn een goedgekeurd contraceptiemethode te gebruiken.

De mogelijke nadelen en risico's van deelname aan het onderzoek zijn dat bij patiënten een aantal routinetests wordt uitgevoerd die ongemakkelijk en ook licht pijnlijk kunnen zijn. Gerelateerde onderzoeksprocedures zullen in het ziekenhuis worden uitgevoerd door een gekwalificeerde onderzoeksverpleegkundige, arts of voor flebotomie opgeleide beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Contactpersonen

Publiek

Klinikum der Universität München

Lindwurmstrasse 4
Munich 80337
DE

Wetenschappelijk

Klinikum der Universität München

Lindwurmstrasse 4
Munich 80337
DE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Volwassen of pediatrische patiënten (> 2 maanden oud) na HSCT die aan nieuwe of opnieuw geactiveerde CMV- of EBV- of AdV-infectie lijden, die ongevoelig is voor standaard antivirale behandeling gedurende twee weken (gedefinieerd als \leq 1 log daling van virale lading over twee weken) zoals bevestigd door kwantitatieve PCR-bloedanalyse.
2. Beschikbaarheid van een HSCT-donor met een immuunrespons minstens voor het virus dat de therapie-ongevoelige infectie veroorzaakt
3. Schriftelijke geïnformeerde toestemming gegeven (patiënt of wettelijke vertegenwoordiger)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Acute GvHZ > graad II of uitgebreide chronische GvHZ op het moment van T-celoverdracht
2. Behandeling met steroïden (> 1 mg/kg prednison-equivalent) bij de screening
3. Therapeutische infusie met donorlymfocyten (DLI) vanaf 4 weken voorafgaand

aan GVO-infusie tot 8 weken post GVO-infusie. In geval van T-cel-gedepleteerde HSCT wordt een vooraf geplande profylactische DLI $\leq 3 \times 10^5$ T-cellen/kg lichaamsgewicht niet beschouwd als een criterium voor uitsluiting.

4. Orgaandysfunctie of orgaanfalen zoals bepaald door Karnofsky (leeftijd > 16 jaar) of Lansky (leeftijd ≤ 16 jaar) score $\leq 30\%$
5. Gelijktijdige deelname aan een andere klinische studie die de eindpunten van deze studie beïnvloedt
6. Elke medische aandoening die deelname aan de studie in het gedrang kan brengen, naar het oordeel van de arts-onderzoeker
7. Progressie van de onderliggende ziekte (ziekte die heeft geleid tot de indicatie HSCT, (bijv. Leukemie) die de levensverwachting onder de duur van de studie zal beperken
8. Tweede lijn of experimentele antivirale behandeling anders dan Ganciclovir/Valganciclovir, Foscarnet, Cidofovir en Rituximab vanaf de screening tot 8 weken na GVO-infusie
9. Bekende hiv-infectie Wanneer patiënten geen negatieve hiv-test hebben uitgevoerd binnen 6 maanden vóór de inschrijving in de studie moet de hiv-negativiteit worden bevestigd door een negatieve labotest.
10. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, of volwassenen die kinderen kunnen verwekken maar geen effectieve methode voor anticonceptie willen gebruiken vanaf de screening tot het laatste follow-upbezoek (FU6, bezoek 8); Opmerking: vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serum zwangerschapstest afleggen bij de start van de studie
11. Bekende overgevoeligheid voor ijzerdextran
12. Patiënten die niet bereid of niet in staat zijn om het protocol na te leven of geen geïnformeerde toestemming kunnen geven.

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: 03-03-2020
Aantal proefpersonen: 40
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-04-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-08-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-09-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-03-2021
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
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:	05-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2023
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	ID
CTIS	CTIS2024-512321-84-00
EudraCT	EUCTR2018-000853-29-NL
CCMO	NL67592.000.19