

Een fase Ib/IIa, multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek, ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van verschillende doses, doseringsschema's en combinaties van op Tau-eiwit gerichte vaccins, bij patiënten met vroege ziekte van Alzheimer

Gepubliceerd: 18-04-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het doel van dit wetenschappelijk onderzoek is om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren van twee onderzoeksvaccins, ACI-35.030 en JACI-35.054, bij proefpersonen met een lichte vorm van de ziekte van Alzheimer die tussen 50 en 75 jaar oud...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Neurologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55583

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACI-35-1802

Aandoening

- Neurologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

vorm van Dementie, Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: AC Immune SA

Overige ondersteuning: AC Immune SA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Op Tau-eiwit gerichte vaccins, Placebo, vroege ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire eindpunten

Veiligheid en verdraagbaarheid: Bijwerkingen, onmiddellijke en vertraagde reactogeniciteit (bijv. anafylaxie, lokale en systemische reactogeniciteit, inclusief immuuncomplexziekte); zelfmoordgedachten (C-SSRS); gedrag (NPI); cognitieve en functionele beoordelingen (RBANS, CDR-SB) om de veiligheid te beoordelen; vitale functies; MRI-beeldvorming; elektrocardiogram; routinematige hematologische en biochemische beoordeling in bloed en urine; beoordeling van auto-immune antilichamen inclusief anti-dsDNA-antilichamen in bloed; inflammatoire markers in bloed en hersenvocht

Immuunrespons (d.w.z. immunogeniciteit): Anti-pTau IgG-titers in serum

(geometrisch gemiddelde, verandering ten opzichte van baseline, percentage responders, piek en gebied onder de curve)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

Immuunrespons (d.w.z. immunogeniciteit): Anti-Tau IgG, anti-pTau- en anti-Tau IgM-titers in serum (geometrisch gemiddelde, verandering ten opzichte van baseline, percentage responders, piek en gebied onder de curve), bepaling van het IgG-responsprofiel door aviditeitstest

Verkennde eindpunten

Verandering ten opzichte van baseline van vermoedelijke biomarkertiters voor AD in bloed en/of hersenvocht (bijv. totaal Tau, pTau), verandering ten opzichte van baseline in T-cel-activeringsniveaus zoals gemeten in bloed, verandering ten opzichte van baseline van inflammatoire cytokinetiters in bloed, verandering ten opzichte van baseline in antilichaamtiters in het bloed, verandering ten opzichte van baseline in scores voor gedrag (NPI), cognitieve (waaronder de proportie proefpersonen die hun beslissingsvermogen behouden tijdens het onderzoek, met behulp van het MacCAT-CR-interview in Nederland) en functionele prestaties (RBANS, CDR-SB)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een eerste generatie van het vaccin genaamd ACI-35 is onderzocht bij zowel dieren als bij 24 proefpersonen met lichte tot matige ziekte van Alzheimer en was veilig en werd goed verdragen.

Vervolgens zijn vaccins van de tweede generatie ontwikkeld om de productie van antilichamen tegen de abnormale Tau-eiwitten verder te verhogen. Deze tweede generatie vaccins, waaronder ACI-35.030 en JACI-35.054, is onderzocht bij dieren. Beide ACI-35.030 en JACI-35.054 zijn al toegediend aan de patiënten die eerder aan dit onderzoek deelnamen.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit wetenschappelijk onderzoek is om de veiligheid en

verdraagbaarheid te evalueren van twee onderzoeksvaccins, ACI-35.030 en JACI-35.054, bij proefpersonen met een lichte vorm van de ziekte van Alzheimer die tussen 50 en 75 jaar oud zijn. Beide onderzoeksvaccins zijn ontworpen om het immuunsysteem van het lichaam te stimuleren eiwitten te maken die antilichamen worden genoemd, en die een abnormale vorm van het Tau-eiwit, dat zich bij de ziekte van Alzheimer in de hersenen ophoopt, verwijderen. We hopen dat de vermindering van de opbouw van de abnormale Tau-eiwitten de progressie van de ziekte van Alzheimer zal vertragen.

Het doel van dit wetenschappelijk onderzoek is om vast te stellen of deze nieuwe vaccins:

- veilig zijn en worden verdragen door patiënten met vroege ziekte van Alzheimer
- de immuunrespons tegen de abnormale vorm van het Tau-eiwit vergroten

Onderzoeksopzet

Het onderzoek bestaat uit 3 perioden - een screeningperiode (tot 42 dagen); een behandelingsperiode (50 weken) en een opvolgingsperiode voor de veiligheid (24 weken) en een optionele opvolgingsperiode van 24 weken (6 maanden) na de behandeling.

Uw deelname aan het onderzoek duurt in totaal maximaal 80 weken (ongeveer 1,5 jaar). Dit zou 18 bezoeken aan uw onderzoeksarts in het ziekenhuis met zich mee moeten brengen. Tijdens de behandelingsperiode van 50 weken ontvangt u 4 toedieningen van het onderzoeksvaccin. Aan het einde van deze periode zal de onderzoeksarts u gedurende 24 weken blijven controleren. Na deze periode kan een optionele opvolgingsperiode van 24 weken (6 maanden) toegevoegd worden.

U zult 48-72 uur na elke toediening van het onderzoeksvaccin een telefoongesprek hebben met uw onderzoeksarts.

Alle proefpersonen worden gedurende 24 uur na de eerste toediening van het onderzoeksvaccin en gedurende 4 uur na daaropvolgende toedieningen van het onderzoeksvaccin onder klinische observatie gehouden.

Groep 1 krijgt ofwel ACI-35.030 ofwel een placebo. Groep 2 krijgt ofwel JACI-35.054 ofwel een placebo. De placebo ziet eruit als ACI-35.030 of JACI-35.054, maar bevat geen medicijn en zal dus naar verwachting geen effect hebben. Op deze manier zal de sponsor kunnen zien of ACI-35.030 en JACI-35.054 net zo goed werken als of beter werken dan de placebo. Het toedieningsschema zal in beide groepen hetzelfde zijn, d.w.z. het onderzoeksvaccin of de placebo wordt 4 keer toegediend, met een interval van respectievelijk 8, 16 en 24 weken tussen twee dosissen in.

Uw onderzoeksarts zal uitleggen wanneer, hoe vaak en hoe het vaccin wordt toegediend.

In elke groep wordt de dosis achtereenvolgens verhoogd op basis van de

waarnemingen die tijdens het onderzoek gedaan worden, zolang de behandeling als veilig beschouwd wordt. Bij elk dosisniveau worden de verkregen gegevens, bijvoorbeeld mogelijke waargenomen bijwerkingen en resultaten van uitgevoerde tests, zorgvuldig beoordeeld voordat wordt besloten om de dosis wel of niet te verhogen.

Cohort 3 met ACI-35.030 en met de sequentiële toediening van JACI-35.054. Het toedieningsschema, de toedieningsweg, de duur van de behandeling en de opvolging zijn identiek aan cohort 1 en 2, maar beide vaccins ACI-35.030 en JACI-35.054 zullen worden toegediend in een volgorde die is gebaseerd op immunogeniciteitsgegevens van niet-menselijke primaten en op gegevens die zijn herzien tijdens de vorige tussentijdse analyses in de subcohorten. Voordat men start met een van de subcohorten 3.1, 3.2 en/of 3.3, wordt gestart, zullen de geselecteerde doseringen worden geëvalueerd in cohorten 1 en 2 en de veiligheid gedurende ten minste 10 weken worden gecontroleerd.

Vanwege de Covid-19-pandemie, lokale reisbeperkingen in Finland die van kracht zijn vanaf 18 maart 2020 en de noodzaak om de veiligheid van de deelnemers aan de studie te behouden, worden wijzigingen aangebracht in het vaccinatieschema van proefpersonen in subcohort 1.1 die de derde injectie in maand 6 nog niet hebben gekregen: immunisaties in maand 6 (week 24) zullen niet worden uitgevoerd bij 7 van de 8 proefpersonen in subcohort 1.1 bij wie het geplande bezoek 5 niet toestaat dat alle beoordelingen volgens het protocol worden uitgevoerd. Daarnaast wordt bezoek 5 (week 24), 6 (week 26) en 7 (week 36) vervangen door bezoeken op afstand indien deze vallen tijdens de risicoperiode (zie paragrafen 3.5.2.8 t / m 3.5.2.11). Vanwege de heropleving van de Covid-19-pandemie in meerdere deelnemende landen sinds september 2020, kunnen aanvullende aanpassingen met betrekking tot de wijze van het doen van onderzoeksbeoordelingen, inclusief toediening van het onderzoeksvaccin, van toepassing zijn in Finland en andere deelnemende landen nadat de bovenstaande maatregelen in Finland zijn geïmplementeerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1 (met ACI-35.030 of placebo) krijgt drie subgroepen met verschillende dosissen van het vaccin: • Subgroep 1.1: de deelnemers van deze subgroep zijn reeds ingeschreven en hebben 300 µg ACI-35.030 of placebo per toediening gekregen. • Subgroep 1.2: de deelnemers van deze subgroep zijn reeds ingeschreven en hebben 900 µg ACI-35.030 of placebo krijgen per toediening. • Subgroep 1.3: de deelnemers van deze subgroep zijn reeds ingeschreven en hebben 1800 µg ACI-35.030 of placebo krijgen per toediening. Groep 2 (met JACI-35.054 of placebo) krijgt drie subgroepen met verschillende dosissen van het vaccin: • Subgroep 2.1: de deelnemers van deze subgroep zijn reeds ingeschreven en hebben 15 µg JACI-35.054 of placebo krijgen per toediening. • Subgroep 2.2: de deelnemers zullen tot 60 µg JACI-35.054 of placebo krijgen per toediening. Deze subgroep kan wel of niet geopend worden; dit is afhankelijk van de beoordeling van de resultaten van de eerste subgroep. • Subgroep 2.3: de deelnemers zullen tot 150 µg JACI-35.054 of placebo krijgen per toediening.

Deze subgroep kan wel of niet geopend worden; dit is afhankelijk van de beoordeling van de resultaten van de tweede subgroep. Groep 3 met ACI-35.030 en met de sequentiële toediening van JACI-35.054 • Subgroep 3.1: de deelnemers zullen tot bij 900 µg/dosis ACI-35.030 en JACI-35.054 bij een dosis die eerder in cohort 2 is geëvalueerd en die na een onderzoeksbehandelingsperiode van ten minste 10 weken veilig is bevonden, zullen opeenvolgend aan 6 proefpersonen worden toegediend, en de placebo zal bij elke doseringsmoment aan 2 proefpersonen worden toegediend. • Subgroep 3.2: Dit optionele subcohort kan een andere toedieningsvolgorde omvatten dan in subcohort 3.1 en/of verschillende doseringen van ACI-35.030 en/of JACI-35.054, op basis van beschikbare veiligheids-, verdraagbaarheids- en immunogeniciteitsgegevens van eerdere tussentijdse subcohortanalyses. De doseringen van ACI-35.030 en JACI-35.054 zullen eerder geëvalueerd zijn in cohorten 1, 2 en/of 3, zonder van betekenis zijnde zorgen over veiligheid of verdraagbaarheid. • Subgroep 3.3: Dit optionele subcohort kan een andere toedieningsvolgorde omvatten dan in subcohorten 3.1 en 3.2 en/of verschillende doseringen van ACI-35.030 en/of JACI-35.054, op basis van beschikbare veiligheids-, verdraagbaarheids- en immunogeniciteitsgegevens van eerdere tussentijdse subcohortanalyses. De doseringen van ACI-35.030 en JACI-35.054 zullen eerder geëvalueerd zijn in cohorten 1, 2 en/of 3, zonder van betekenis zijnde zorgen over veiligheid of verdraagbaarheid.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoeksvaccin bevindt zich in een onderzoeksfase, dus het kan bijwerkingen hebben die van tevoren niet bekend zijn. Zoals bij elk nieuw geneesmiddel bestaat het risico dat er zeldzame of onverwachte bijwerkingen optreden.

Reacties op de injectieplaats

Het is mogelijk dat er roodheid, pijn, jeuk of zwelling op de injectieplaats kan worden waargenomen.

Meningo-encefalitis (ontsteking van de hersenen)

Er is een klein theoretisch risico dat ACI-35.030 en JACI-35.054 kunnen leiden tot een ontsteking in de hersenen, die meningo-encefalitis wordt genoemd. Dit werd waargenomen bij 6% van de proefpersonen in een eerder onderzoek met een ander vaccin dat was gericht op een ander eiwit, het zogenaamde bèta-amyloïd.

Er zijn tot op heden geen tekenen van meningo-encefalitis geconstateerd in dierstudies met ACI-35.030 en JACI-35.054 of in het onderzoek met de vorige formulering bij 24 proefpersonen. De onderzoeksarts zal controleren op eventuele tekenen hiervan, door u bij de onderzoeksbezoeken te onderzoeken. Bovendien zullen de MRI van de hersenen en de ruggenprik helpen om de oorzaak van ontsteking van de hersenen te identificeren en/of uit te sluiten.

Risico's van de placebo

Als u deel uitmaakt van de groep die is toegewezen aan placebo (de medisch inactieve stof), kunt u niet profiteren van het mogelijke effect van het vaccin.

Allergische of andere immuunreacties

Zoals bij het gebruik van elk geneesmiddel, bestaat er een risico op allergische reacties. U wordt gevraagd om ten minste 24 uur in de kliniek te blijven nadat u de eerste injectie met het onderzoeksvaccin heeft gekregen en gedurende 4 uur na elke volgende injectie, om elk optreden van acute reacties tijdens deze periode te controleren. Informeer uw onderzoeksarts als u na het bezoek allergische reacties opmerkt. U wordt ook via bloedtests gecontroleerd op eventuele andere ongewenste reacties van het immuunsysteem op het onderzoeksvaccin.

Bloedafname

De risico's van bloedafname zijn onder meer flauwvallen en pijn, een blauwe plek, zwelling, of in zeldzame gevallen, infectie op de plaats waar de naald werd ingebracht. Deze ongemakken zijn kortdurend en van voorbijgaande aard.

Elektrocardiogram

Huidirritatie van de ecg-elektroden of pijn bij het verwijderen van de elektroden zijn mogelijke ongewenste effecten.

Ruggenprik (lumbaalpunctie)

Ruggenprik (ook wel lumbaalpunctie genoemd) omvat het inbrengen van een naald onderin in het wervelkanaal om hersenvocht op te vangen. Voor de meeste mensen veroorzaakt een ruggenprik geen ernstige problemen; de meest voorkomende bijwerking is hoofdpijn na de procedure die optreedt bij ongeveer 1-2% van de mensen boven de 50 jaar. Dit is meestal van korte duur (1-2 dagen) en u wordt gevraagd om te gaan liggen en cafeïne houdende vloeistoffen te drinken en vervolgens contact op te nemen met de onderzoeksarts. In zeldzame gevallen, als het aanhoudt (tot 7 dagen), moet u mogelijk worden behandeld met een "bloedpleister" (een kleine hoeveelheid van uw eigen bloed dat in de prikplaats wordt geïnjecteerd). Minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn pijn op de plaats waar de naald werd ingebracht of een heel kortstondig gevoel in het been of in de bil als de naald een zenuw aanraakt. Deze symptomen kunnen worden behandeld en meestal na verloop van tijd verbeteren. Andere complicaties zoals lage bloeddruk, duizeligheid, bloeding in het wervelkanaal of een infectie bij de hersenen komen zeer zelden voor en vereisen mogelijk een ziekenhuisbehandeling.

Contactpersonen

Publiek

AC Immune SA

EPFL Innovation Park Building B

Lausanne 1015
CH

Wetenschappelijk

AC Immune SA

EPFL Innovation Park Building B
Lausanne 1015
CH

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)

Inclusiecriteria

1. Man of vrouw in de leeftijd van 50 tot en met 75 jaar.
2. Lichte cognitieve stoornis (MCI) vanwege AD of lichte AD, volgens de NIA-AA-criteria en een globale score van respectievelijk 0,5 of 1 op de klinische dementie beoordelingsschaal.
3. Minionderzoek van psychische toestand (MMSE)-score van 22 of hoger.
4. Abnormaal niveau van bèta-amyloïde 42 (A β 42) in hersenvocht in overeenstemming met de NIA-AA 2018-criteria voor AD-pathologie.
 - In grensgevallen voor A β 42-niveaus in hersenvocht mogen andere resultaten worden overwogen om de amyloïdepositiviteit te helpen bepalen, bijv. de A β 42/A β 40-verhouding en, op basis van individuele gevallen, een voorgeschiedenis van positieve amyloïde PET-scan of positief CSF A β 42-niveau.
 - Resultaten van CSF sampling uitgevoerd binnen 6 maanden voorafgaand aan screening zijn acceptabel op individuele basis, mits deze consequent zijn betreffende de aanwezigheid van amyloïde pathologie en het corresponderend CSF monster kan worden gebruikt voor testen in het onderzoek.

5. Proefpersonen die gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan de baseline geen enkele op de markt zijnde behandeling voor AD namen of een stabiele dosis van een acetylcholinesteraseremmer en/of memantine ontvingen.
6. Proefpersonen die worden verzorgd door een betrouwbare informant of verzorger om de naleving te garanderen, te helpen bij klinische beoordelingen en veiligheidsproblemen te melden.
7. Vrouwen moeten minstens een jaar postmenopauzaal en/of chirurgisch gesteriliseerd zijn. Vruchtbare of niet-postmenopauzale vrouwen moeten tijdens de screening een negatieve zwangerschapstest op serum hebben (bloed afgenomen tussen dag -14 en dag -3 voorafgaand aan baseline) en bereid zijn om zeer effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken, vanaf het screeningsbezoek tot het einde van hun deelname. Er zal gedurende de behandelingsperiode herhaaldelijk een zwangerschapstest op urine worden uitgevoerd om te bepalen of de proefpersoon het onderzoeksvaccin kan blijven ontvangen. Mannelijke deelnemers aan het onderzoek met vruchtbare partners zijn verplicht om tijdens de gehele duur van het onderzoek een barrièremethode (condoom met zaaddodend middel) toe te passen als aanvulling op anticonceptiemaatregelen door de vrouwelijke partner.
8. Proefpersonen die naar de mening van de onderzoeker in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming te begrijpen en te verstrekken. In Nederland wordt het beslissingsvermogen van de proefpersonen ook beoordeeld en moet dit consistent zijn met het vermogen om geïnformeerde toestemming te geven volgens de MacArthur Competency Tool for Clinical Research, om hun vermogen op het gebied van begrip, redeneren, waardering en keuze te evalueren.
9. Zowel de proefpersoon als de informant of verzorger moeten vloeiend een van de talen van het onderzoek spreken en in staat zijn om te voldoen aan alle onderzoeksprocedures, inclusief lumbale puncties.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria

1. Deelname aan eerdere klinische onderzoeken naar AD en/of neurologische aandoeningen met behulp van actieve immunisatie, tenzij er gedocumenteerd bewijs is dat de proefpersoon uitsluitend met placebo werd behandeld en van het placebovaccin niet wordt verwacht dat het een specifieke immuunrespons opwekt.
2. Deelname aan eerdere klinische onderzoeken naar AD en/of neurologische aandoeningen met behulp van passieve immunisatie, in de afgelopen 6 maanden (of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksantilichaam, afhankelijk van wat langer is) voorafgaand aan screening, tenzij er gedocumenteerd bewijs is dat de proefpersoon alleen met placebo werd behandeld en dat de placebo naar verwachting geen specifieke immuunrespons induceert.
3. Deelname aan eerdere klinische onderzoeken naar AD en/of neurologische aandoeningen met behulp van een geneesmiddel met kleine moleculen, waaronder BACE-1-remmers, in de laatste 3 maanden voorafgaand aan screening.

4. Gelijktijdige deelname aan een ander klinisch onderzoek met behulp van experimentele of goedgekeurde geneesmiddelen of behandelingen.
5. Aanwezigheid van positieve titers van antinucleaire antistoffen (ANA) bij een verdunning van ten minste 1:160, bij proefpersonen zonder klinische symptomen van auto-immuunziekte.
6. Huidige of vroegere geschiedenis van auto-immuunziekte of klinische symptomen die consistent zijn met de aanwezigheid van auto-immuunziekte.
7. Immuunsuppressie, inclusief maar niet beperkt tot het gebruik van immunosuppressiva of systemische steroïden, tenzij voor tijdelijk gebruik en meer dan 3 maanden voorafgaand aan screening voorgeschreven.
8. Voorgeschiedenis van ernstige allergische reactie (bijv. anafylaxie), inclusief maar niet beperkt tot ernstige allergische reacties op eerdere vaccins en/of medicijnen.
9. Voorgeschiedenis van klinisch significante episoden van hypoglykemie.
10. Klinisch significante afwijkingen van normale waarden voor hematologische parameters, leverfunctietesten en andere biochemische maatregelen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-09-2019
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ACI-35.030

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: JACI-35.054

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2023
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
EudraCT	EUCTR2018-004573-27-NL
CCMO	NL69383.000.19