

Een fase 2, single-arm onderzoek naar het effect van ALZ-801 op biomarkers bij patiënten in het beginstadium van de ziekte van Alzheimer die drager zijn van de *4 variant van het Apolipoproteïne E gen (APOE4/4 of APOE3/4)

Gepubliceerd: 01-07-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515858-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Doelstellingen Hoofdstudie: Primaire doelstellingen • Evaluatie van de effecten van orale ALZ-801 bij proefpersonen met vroege AD...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56257

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Biomarkereffecten van ALZ-801 bij APOE4-dragers

Aandoening

- Geestelijke achterstandstoornissen

Synoniemen aandoening

dementie, Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Alzheon Inc.

Overige ondersteuning: pharmaceutical company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Apolipoproteïne E gen, Biomarkers, Ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunten - Hoofdstudie:

Primaire en belangrijkste secundaire eindpunten

- Primaire plasma-biomarkeruitkomst: verandering vanaf baseline tot week 104 in plasma-biomarker van AD-kernpathologie: p-tau181
- Belangrijkste beeldvormingsresultaat: verandering vanaf baseline tot week 104 in hippocampusvolume op vMRI

Veiligheidsresultaten

- Incidentie en aard van TEAE, ernstige TEAE en TEAE leidend tot ontwenning
- Veranderingen in laboratoriumparameters, vitale functies en lichamelijk onderzoek
- Veranderingen in 12-afleidingen elektrocardiogram (ECG) parameters
- MRI-beoordelingen voor amyloïde-gerelateerde beeldvormingsafwijkingen met oedeem (ARIA-E) of microbloedingen (ARIA-H)

Eindpunten - Long-term Extension Year 1 (LTE Year 1):

Primaire en belangrijkste secundaire eindpunten

- Primaire plasma-biomarkeruitkomst: verandering vanaf baseline tot week 156 in plasma-biomarkers: p-tau181
- Belangrijkste beeldvormingsresultaat: verandering vanaf baseline tot week 156 in hippocampusvolume op vMRI

Veiligheidsresultaten

- Veiligheid en verdraagbaarheid gedurende 156 weken van onderzoek en 52 weken van LTE Year 1 zoals vermeld in Studieprotocol V7.0 paragraaf 2.2.2

Eindpunten - Long-term Extension Year 2 (LTE Year 2):

Primaire en belangrijkste secundaire eindpunten

- Primaire plasma-biomarkeruitkomst: verandering vanaf baseline tot week 208 in plasma-biomarkers: p-tau181
- Belangrijkste beeldvormingsresultaat: verandering vanaf baseline tot week 208 in hippocampusvolume op vMRI

Veiligheidsresultaten

- Veiligheid en verdraagbaarheid gedurende 104 weken LTE (en 208 weken in het volledige onderzoek) zoals vermeld in Studieprotocol V7.0 paragraaf 2.2.2

Secundaire uitkomstmaten

Eindpunten - Hoofdstudie

Secundaire biomarker eindpunt

- Verandering vanaf baseline tot week 104 in plasma-biomarkers van andere kernpathologieën van AD: A β 40, A β 42 en p-tau217

Secundaire beeldvorming biomarker eindpunt

- Verandering vanaf baseline tot week 104 in corticale dikte en ventriculair volume

Verkennde Fluid Biomarker-resultaten

- Verandering vanaf baseline tot week 104 in biomarker van plasma GFAP
- Verandering vanaf baseline tot week 104 in NfL in plasma
- Verandering vanaf baseline tot week 104 in CSF p-tau181, p-tau217, A β 40 en A β 42
- Verandering vanaf baseline tot week 104 in CSF-neurogranine
- Verandering vanaf baseline tot week 104 in CSF t-tau en NfL
- Verandering vanaf baseline tot week 104 in CSF TREM2 en YKL-40

Klinische resultaten

- Verandering vanaf baseline tot week 104 in RAVLT, DSST, A-IADL MMSE, CDR-SB

Farmacokinetische en farmacodynamische eindpunten

- Plasma- en CSF-spiegels van ALZ-801, tramiprosaat en zijn metabool voor en na de eerste dosis, bij steady-state en op latere tijdstippen in het onderzoek.

PK niet-compartimentele analyse zal worden uitgevoerd met behulp van Phoenix

WinNonlin (versie 7.0 of later).

- Correlatie van PK-levels met biomarker-uitkomsten.
- Correlatie van farmacokinetische waarden met werkzaamheids- en veiligheidsparameters.
- Uitgebreid PK-profiel gedurende 8 uur in week 65 zal worden geëvalueerd bij ongeveer 24 proefpersonen (ongeveer 12 APOE4/4 homozygoten en 12 APOE3/4 heterozygoten) die hebben ingestemd met deelname aan de PK-profiel substudie.

Aanvullende resultaten van plasma-, CSF- en beeldvormingsbiomarkers

- Verandering vanaf baseline naar week 6, 13, 26, 52 en 78 voor plasma-biomarkers
- Verandering vanaf baseline tot week 52 in hippocampusvolume, corticale dikte en ventriculair volume
- Verandering vanaf baseline tot week 52 en 104 in andere resultaten van verkennende MRI-beeldvorming (te beschrijven in de SAP)
- Verandering vanaf baseline tot week 52 voor CSF-biomarkers
- Potentiële aanvullende verkennende analyses van plasma- en CSF-biomarkers, inclusief CSF A β -oligomeer-assays kunnen worden uitgevoerd met behulp van geavanceerde methoden, indien beschikbaar.

Aanvullende klinische eindpunten

- Verandering vanaf baseline naar week 13, 26, 52 en 78 voor RAVLT en DSST
- Verandering vanaf baseline naar week 13, 26, 39, 52, 65, 78 en 91 voor MMSE
- Verandering vanaf baseline tot week 52 voor A-IADL en CDR-SB

Eindpunten - Long-term extension Year 1 (LTE Year 1)

Secundaire biomarker eindpunt

- Verandering vanaf baseline tot week 156 in plasma-biomarkers: p-tau217, A β 40 en A β 42

Secundaire beeldvorming biomarker eindpunt

- Verandering van baseline tot week 130 in hippocampus volume
- Verandering van baseline tot week 130 en 156 in corticale dikte, gehele hersenvolume en ventriculair volume op vMRI

Resultaten van verkennende biomarkers

- Verandering vanaf baseline tot week 156 in plasma GFAP
- Verandering vanaf baseline tot week 156 in NfL in plasma
- Verandering vanaf baseline naar week 156 in CSF p-tau181, p-tau217, A β 40 en A β 42
- Verandering vanaf baseline tot week 156 in CSF-neurogranine
- Verandering vanaf baseline naar week 156 in CSF t-tau en NfL
- Verandering vanaf baseline naar week 156 in CSF sTREM2 en YKL-40

Klinische Eindpunten

- Verandering van baseline tot week 130 en 156 in de klinische uitkomsten: RAVLT, DSST, MMSE, A-IADL en CDR-SB

Farmacokinetische Eindpunten

- PK-beoordelingen voor ALZ-801 en zijn metabolieten zoals in Studieprotocol

V7.0 Sectie 2.2.7

Aanvullende Eindpunten van plasma-, CSF- en beeldvormings-biomarkers

- Verandering vanaf baseline tot week 130 in plasma biomarkers: GFAP, NfL, p-tau181,p-tau217, A β 40 en A β 42
- Verandering van baseline tot week 130 en 156 in andere resultaten van verkennende MRI-beeldvorming (zoals beschreven in de SAP).
- Verandering van LTE-baseline (week 104) tot week 130 en 156 in MRI diffusion tensor beeldvorming (DTI).

Eindpunten - Long-term extension Year 2 (LTE Year 2)

Secundaire biomarker eindpunt

- Verandering vanaf baseline tot week 208 in plasma-biomarkers: p-tau217, A β 40 en A β 42

Secundaire beeldvorming biomarker eindpunt

- Verandering van baseline tot week 182 in hippocampus volume
- Verandering van baseline tot week 182 en 208 in corticale dikte, gehele hersenvolume en ventriculair volume op vMRI

Resultaten van verkennende biomarkers

- Verandering vanaf baseline tot week 208 in plasma GFAP
- Verandering vanaf baseline tot week 208 in NfL in plasma

Klinische Eindpunten

- Verandering van baseline tot week 168, 182, 196 en 208 in de klinische uitkomsten: RAVLT, DSST, MMSE, A-IADL en CDR-SB
- Verandering van baseline in NPI: verandering van het eerste NPI assessment tot assessments tijdens alle latere visites

Farmacokinetische Eindpunten

- PK-beoordelingen voor ALZ-801 en zijn metabolieten zoals in Studieprotocol

V7.0 Sectie 2.2.7

Aanvullende Eindpunten van plasma-, CSF- en beeldvormings-biomarkers

- Verandering vanaf baseline tot week 168, 182 en 196 in plasma biomarkers: GFAP, NfL, p-tau181, p-tau217, A β 40 en A β 42.
- Verandering van baseline tot week 182 en 208 in andere resultaten van verkennende MRI-beeldvorming (zoals beschreven in de SAP).
- Verandering van LTE Year 1-baseline (week 104) tot week 130, 156, 182 en 208 in MRI diffusion tensor beeldvorming (DTI).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer (AD) is een onomkeerbare, progressieve neurodegeneratieve aandoening, gekenmerkt door geleidelijke cognitieve en functionele achteruitgang en persoonlijkheidsveranderingen. Oplosbare A β oligomeren spelen een belangrijke rol bij AD pathogenese en ze verschijnen vroeg in de ziekte en veroorzaken synaptische neurotoxiciteit en verminderd geheugen. AD patiënten die APOE4/4 homozygoot zijn, hebben niveaus van A β oligomeren die

ongeveer 3 keer hoger zijn dan van AD patiënten die geen drager zijn van APOE4, en zij vertonen een vroegere en snellere cognitieve achteruitgang, met een begin van de symptomen ongeveer een decennium eerder.

Tramiprosaat is een klein molecuul dat rechtstreeks interacteert met oplosbare A β -monomeren om de cascade van samenvoeging van amyloïde te voorkomen door de blokkade van monomerische samenvoeging, waardoor de vorming van schadelijke A β -oligomeren wordt voorkomen. Tramiprosaat is onderzocht bij 3.295 volwassenen in 16 klinische studies, waaronder 2.800 AD-proefpersonen. In het fase 3 AD-programma, toonde tramiprosaat bij de dosis van 150 mg BID klinisch zinvol voordeel met een gunstig lange termijn veiligheidsprofiel in een subset analyse in APOE4 dragers.

Het IMP in de huidige studie, ALZ-801, is een pro-drug van tramiprosaat, gevormd door de vervoeging van het aminozuur valine tramiprosaat dat een verbeterde orale absorptie toont, een meer consistent farmacokinetisch (PK) profiel van tramiprosaat, en verbeterde gastro-intestinale (GI) verdraagbaarheid in vergelijking met de toediening van tramiprosaat.

Het doel van deze studie is het onderzoeken van de effecten van ALZ-801 op CSF en plasma biomarkers welke informatie geven over ziekteprogressie, neurodegeneratie en microgliale activering bij APOE4-dragers. De studie zal AD patiënten die zich in het vroege stadium van de ziekte bevinden, met het APOE4/4 of APOE3/4 genotype en die al symptomatische medicatie ontvangen includeren. De studie zal ook de effecten van ALZ-801 op het hippocampus volume evalueren, weergegeven door MRI, en de werkzaamheid op cognitie en functioneren onderzoeken. De studie zal ook PK/PD correlaties tussen blootstellingen van tramiprosaat en zijn metaboliet mogelijk maken met de plasma-, CSF- en MRI-biomarkereffecten, en de evaluatie van de veiligheid op lange termijn van ALZ-801 in AD.

Tot op heden heeft geen enkel ander programma zich specifiek gericht op symptomatische APOE4 /4 patiënten met cognitieve en vroege functionele beperkingen. Een oraal medicijn dat zich selectief kan richten op de vorming van amyloïde oligomeren, met een gunstig veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel, zou een optimale behandeling kunnen bieden voor AD-patiënten met het APOE4-genotype, die 65% tot 70% van alle AD-patiënten in klinische studies vormen.

De optie van TID dosering is voor het LTE Jaar 2 gedurende het hele protocol toegevoegd voor in aanmerking komende proefpersonen. Het LTE Jaar 2-tijdsbestek beslaat het vierde jaar van deze Fase 2-studie. Proefpersonen met milde AD die zich aan de onderkant van het bereik bevinden (MMSE-score 22-24) zullen waarschijnlijk lagere scores laten zien in de daaropvolgende 2-3 jaar, waarbij ze een milde tot matige AD-fase bereiken (MMSE 18-22) of een matig AD-stadium met MMSE <18. De inclusiecriteria bij aanvang van dit onderzoek (voor het *hoofdonderzoek*) vereisten MMSE-scores van 22 tot en met 30. Daarom kunnen er

proefpersonen zijn die baat zouden hebben bij deze dosisescalatie als hun MMSE-score onder de 22 daalt.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515858-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Doelstellingen Hoofdstudie:

Primaire doelstellingen

- Evaluatie van de effecten van orale ALZ-801 bij proefpersonen met vroege AD die het APOE4/4- of APOE3/4-genotype hebben, op de plasma-biomarkers van kern-AD-pathologie en hersenvolumes
- * Uitkomst primaire plasma-biomarker: p-tau181
- * Belangrijkste beeldvormingsresultaat: hippocampusvolume op vMRI

Safety doelstellingen

Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van chronische behandeling met ALZ-801 bij proefpersonen met vroege AD die APOE4-dragers zijn

Secundaire doelstellingen

- Evalueren van de effecten van orale ALZ-801 op andere plasma-biomarkers van kern-AD-pathologie en hersenvolumes
- * Resultaten van secundaire plasma-biomarkers: A β 40, A β 42 en p-tau217
- * Secundaire beeldvorming biomarker-uitkomsten: corticale dikte en ventriculair volume

Verkennde Fluid Biomarker-doelstellingen

- Evalueren van de effecten van orale ALZ-801 op andere plasma- en CSF-biomarkers:
- * Plasma-biomarker van astrocytische activatie: gliaal fibrillair zuur eiwit (GFAP)
- * Plasma-biomarker van neurodegeneratie: NfL
- * CSF-biomarkers van AD-kernpathologie: p-tau181, p-tau217, A β 40 en A β 42
- * CSF-biomarker van synaptische toxiciteit: neurogranine
- * CSF-biomarkers van neurodegeneratie: totaal tau (t-tau) en NfL
- * CSF neuro-inflammatie markers: TREM2 (microglia) en YKL-40 (astrocyten)

Klinische doelstellingen

- Evalueren van de werkzaamheid van ALZ-801 op tests van cognitie en functie: RAVLT, DSST, A-IADL, MMSE en CDR-SB

Farmacokinetische doelstellingen

- Evalueren van de farmacokinetiek van ALZ-801 en zijn metabolieten bij AD-patiënten
- Evaluatie van het uitgebreide PK-profiel gedurende 8 uur bij 24 proefpersonen (12 APOE4/4 homozygoten en 12 APOE3/4 heterozygoten) na 65 weken behandeling

(PK Profile Sub-study)

Aanvullende verkennende doelstellingen

- Evalueren van het effect van ALZ-801 op andere AD-biomarkers zodra assays beschikbaar komen (A β -oligomeren, andere p-tau-isovormen of andere opkomende AD-biomarkers)
- Evalueren van het effect van ALZ-801 op overige MRI-metingen

Doelstellingen - Long-term extension Year 1 & 2 (LTE Year 1 & 2):

De doelstellingen van het LTE Year 1 & 2-gedeelte van de studie zijn het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van ALZ-801 gedurende een totaal van 156 en 208 weken of 3 en 4 jaar behandeling. Dit omvat evaluatie van veiligheidsparameters, biomarkers, vMRI en klinische resultaten gedurende nog eens 104 weken behandeling in de LTE perioden (52 weken in LTE Year 1 en 52 weken in LTE Year 2). Tevens zullen de veiligheid en verdraagbaarheid van TID-dosering bij proefpersonen die in aanmerking komen voor dosisverhoging worden geëvalueerd.

Aanvullende klinische doelstellingen in LTE Week 156-208 : 12-item

Neuropsychiatrische vragenlijst (12-item Neuropsychiatric Inventory - NPI).

PK plasma sampling bij ongeveer 12-18 proefpersonen over een periode van 6 uren in LTE Year 2 (PK Profile Sub-study).

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, multicenter, single-arm onderzoek met een behandelingsduur van 114 weken (25 maanden). De studie zal proefpersonen includeren met de diagnose AD die drager zijn van APOE 4 (APOE4/4, APOE3/4) en die zich in het vroege stadium van de ziekte bevinden: MMSE 22-30 inclusief, Clinical Dementia Rating (CDR) - Globale score van 0,5 of 1, en een CDR Memory Box-score van minstens 0,5. Ongeveer 85 proefpersonen zullen worden geïncludeerd en behandeld, met als doel om ongeveer 50% van de proefpersonen in te schrijven die homozygoot APOE4 /4 zijn en 50% die heterozygoot APOE3/4 zijn. Ongeveer 200 proefpersonen met AD moeten mogelijk vooraf worden gescreend (screening - deel 1), aangezien proefpersonen die heterozygoot of homozygoot zijn voor APOE4 ongeveer 60% van de AD-patiënten uitmaken. In aanmerking komende personen zullen behandeling krijgen met orale ALZ-801 in een dosis van ALZ-801 (tweemaal daags 265 mg tabletten [BID]). Een dosistitratatieschema zal worden gebruikt om de volledige dosis te bereiken gedurende de eerste 2 weken van de behandeling. Alle proefpersonen nemen in principe deel aan de CSF- en MRI-componenten van de studie en monsters leveren voor plasma-biomarkers.

PK-profiel subonderzoek: 24 proefpersonen die aan het onderzoek deelnemen (ongeveer 12 APOE4/4 homozygoten en 12 APOE3/4 heterozygoten) zullen toestemming krijgen om deel te nemen aan een subonderzoek (het PK-profiel subonderzoek) om de uitgebreide PK te evalueren profiel van ALZ-801 en zijn metabolieten. Proefpersonen zullen naar de site komen voor bloed sampling tijdens een extra bezoek in Week 65.

PK-profiel subonderzoek - LTE Year 2 - BID dosering: 12 proefpersonen die aan de LTE deelnemen (ongeveer 6 APOE4/4 homozygoten en 6 APOE3/4 heterozygoten) zullen om toestemming gevraagd worden om deel te nemen aan een subonderzoek (het PK-profiel subonderzoek - verlenging) om het uitgebreide PK profiel te evalueren van ALZ-801 en zijn metabolieten. Er zal bloed sampling plaatsvinden tijdens het bezoek in week 168 (bezoek 6E) of een extra bezoek tussen week 168 (bezoek 6E) en week 182 (week 7E), bezoek 6E-PK genaamd.

PK-profiel subonderzoek - LTE Year 2 - TID dosering: Ongeveer 6 proefpersonen (3 APOE4/4 homozygoten en 3 APOE3/4 heterozygoten) met een dosering van 265 mg driemaal daags zullen om toestemming worden gevraagd om deel te nemen aan het PK-profiel subonderzoek. Voor proefpersonen die in week 168 overgaan naar TID (bezoek 6E), zal dit plaatsvinden in week 182 (bezoek 7E) of tijdens een extra bezoek tussen week 182 en week 196 (genaamd Visit 7E-PK). Voor proefpersonen die in week 182 overgaan naar TID (bezoek 7E), zal dit plaatsvinden in week 196 (bezoek 8E) of tijdens een extra bezoek tussen week 196 en week 208 (genaamd Visit 8E-PK), of in week 208 (bezoek 9E) voor proefpersonen die naar TID gaan in week 196.

Long-Term Extension Year 1 (LTE Year 1):

Proefpersonen die het hoofdonderzoek tot en met week 104 voltooien, krijgen nog eens 52 weken deelname aan de LTE aangeboden (voor een totaal van 156 weken behandeling). Deze proefpersonen gaan rechtstreeks naar de LTE-studie en zullen de safety follow-up periode van de hoofdstudie niet voltooien. Proefpersonen die niet deelnemen aan de LTE zullen gedurende 4 weken na de laatste dosis ALZ-801 worden gevolgd voor hun veiligheid. Na schriftelijke toestemming om deel te nemen aan de LTE-studie, krijgen de proefpersonen het onderzoeksmiddel toegediend en blijven ze ALZ-801, tweemaal daags 265 mg innemen. De proefpersonen krijgen het onderzoeksmiddel uitgereikt tijdens de LTE dag 1 (bezoek 1E) en week 130/maand 6 (bezoek 3E) bezoeken. In week 117/maand 3 (bezoek 2E) en week 143/maand 9 (bezoek 4E) wordt het onderzoeksmiddel naar het woonadres van de proefpersonen verzonden. De proefpersonen zullen worden geïnstrueerd om hun flesjes met onderzoeksmedicatie terug te brengen naar het onderzoekscentrum in week 130/maand 6 (bezoek 3E) en week 156/maand 12 (bezoek 5E).

In week 130/maand 6 (bezoek 3E) en week 156/maand 12 (bezoek 5E) komen de proefpersonen terug naar het onderzoekscentrum voor de beoordeling van de werkzaamheid, biomarkers en veiligheid. Er zal telefonisch contact worden opgenomen met de proefpersonen in week 117/maand 3 (bezoek 2E) en in week 143/maand 9 (bezoek 4E) om te informeren naar eventuele bijwerkingen en veranderingen in concomitant medication sinds het vorige bezoek. Alle proefpersonen die de gehele behandelingsperiode hebben voltooid en degenen die zich voortijdig uit de LTE-studie terugtrekken, zullen voor de veiligheid gedurende 4 weken na de laatste dosis ALZ-801 worden gevolgd.

Long-Term Extension Year 2 (LTE Year 2):

Proefpersonen die het hoofdonderzoek tot en met week 104 en LTE Year 1 tot en

met week 156 voltooien, krijgen nog eens 52 weken deelname aan LTE Year 2 aangeboden (voor een totaal van 208 weken behandeling). Deze proefpersonen gaan rechtstreeks naar de LTE Year 2-studie en zullen de safety follow-up periode van de LTE Year 1 niet voltooien. Vanwege de timing van de start van LTE Year 2, hebben een aantal proefpersonen bezoek 5E al voltooid. De inname van IMP is in dat geval tijdelijk onderbroken. In dat geval zijn er twee mogelijkheden:

1. De pauze tussen de bezoeken is gelijk aan of kleiner dan 13 weken: De proefpersoon wordt uitgenodigd voor een extra bezoek 5Ex ('short gap' - additional safety follow-up).
2. De pauze tussen de bezoeken is langer dan 13 weken: De proefpersoon wordt uitgenodigd voor een extra bezoek 5Ey ('long gap' - additional safety & efficacy follow-up).

Proefpersonen die niet deelnemen aan de LTE Year 2 zullen gedurende 4 weken na de laatste dosis ALZ-801 worden gevolgd voor hun veiligheid.

Na schriftelijke toestemming om deel te nemen aan de LTE Year 2-studie, krijgen de proefpersonen het onderzoeksmiddel toegediend en blijven ze ALZ-801, tweemaal daags 265 mg innemen. De proefpersonen krijgen het onderzoeksmiddel uitgereikt tijdens de LTE Year 2 dag 1 (bezoek 5E - óf 5Ex/5Ey), week 168/maand 15 (bezoek 6E), week 182/maand 18 (bezoek 7E), week 196/maand 21 (bezoek 8E) en week 208/maand 24 (bezoek 9E). In week 168/maand 15 (bezoek 6E), week 182/maand 18 (bezoek 7E), week 196/maand 21 (bezoek 8E) en week 208/maand 24 (bezoek 9E) komen de proefpersonen terug naar het onderzoekscentrum voor de beoordeling van de werkzaamheid, biomarkers en veiligheid. De proefpersonen zullen worden geïnstrueerd om tijdens deze bezoeken hun gebruikte en ongebruikte potjes met onderzoeksmedicatie terug te brengen naar het onderzoekscentrum.

Na implementatie van amendement 6 kunnen proefpersonen die zijn geïnccludeerd voor LTE Year 2 en die een MMSE-score van <22 hebben in week 156 (bezoek 5E) of een volgend bezoek (bezoek 6E, 7E en 8E) in aanmerking komen voor ALZ-801 TID: 265 mg driemaal daags. Proefpersonen die bezoek 6E eerder als telefonisch bezoek voltooiden (vóór de implementatie van amendement 6) hebben de mogelijkheid voor een extra bezoek tussen week 168 (bezoek 6E) en week 182 (bezoek 7E), genaamd Visit 6Ex, om te bepalen of ze in aanmerking komen voor TID-dosering.

Alle proefpersonen die de gehele behandelingsperiode hebben voltooid en degenen die zich voortijdig uit de LTE Year 2-studie terugtrekken, zullen voor de veiligheid gedurende 4 weken na de laatste dosis ALZ-801 worden gevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

IMP: ALZ-801 (pro-drug van tramiprosaat). Geleverd als witte, ovale tabletten met onmiddellijke afgifte voor orale toediening. Elke tablet bevat 265 mg ALZ-801. ALZ-801 wordt toegediend vanaf het baseline bezoek (dag 1) en dient in zijn geheel te worden ingenomen. De eerste dosis IMP zal in het onderzoekscentrum worden toegediend en mag pas aan de proefpersoon worden toegediend nadat alle pre-dosisbeoordelingen (inclusief pre-

dosisafname van bloed) zijn uitgevoerd. Een enkele dosis wordt ingenomen bij aanvang (dag 1) en wordt voortgezet gedurende de eerste 2 weken van de studiebehandeling. Vanaf dag 15 zal het IMP tweemaal daags worden ingenomen (bij 265 mg tweemaal daags) met een interval van ongeveer 12 uur tot het einde van het onderzoek. De laatste dosis wordt in het onderzoekscentrum ingenomen op de ochtend van het bezoek van week 104, of tijdens het bezoek in week 156 als de proefpersoon deelneemt aan de LTE Year 1, of tijdens het bezoek in week 208 als de proefpersoon deelneemt aan de LTE Year 2. Proefpersonen met een daling van MMSE scores onder de 22 (MMSE <22) komen in aanmerking voor ALZ801 265 mg driemaal daags (TID).

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van ALZ-801: misselijkheid, braken, gewichtsverlies, diarree en duizeligheid.

Aangezien ALZ-801 nog in ontwikkeling is, kunnen momenteel onbekende of onverwachte bijwerkingen worden ervaren.

In het geval dat de patiënt een nieuw gezondheidsprobleem ervaart, of een verslechtering van de bestaande toestand, zal contact worden opgenomen met de onderzoeker.

Verzamelingen van bloedmonsters kunnen ongemak, pijnlijke zwelling, blauwe plekken en zelden infectie veroorzaken op de aanprikplaats van de huid.

Verzameling van liquor: Het monster wordt via een spinale punctie genomen. Als nodig krijgt de patiënt medicatie om de pijn te verminderen.

Het grootste risico is zeldzame hoofdpijn, wat ongebruikelijk is en die binnen een paar dagen zou moeten verdwijnen. Om dergelijke hoofdpijn te voorkomen, wordt aanbevolen om binnen de 24 uur na het nemen van de monsters ten minste 3 liter vocht te drinken en de volgende 1 of 2 dagen lang staan **of zitten te vermijden. Andere risico's zijn zeer zeldzaam (bloeding in de wervelkolom, intracraniele bloeding).

MRI: Geen risico, enkel ongemak in de vorm van herrie en het stil moeten blijven liggen in de machine gedurende 30 minuten.

Extra bezoeken aan het onderzoekscentrum.

Protocol V7.0 vervangt 2 telefonische bezoeken (bezoek 6E en 8E) door 2 bezoeken aan het onderzoekscentrum. Het schema en de assessments van de bezoeken zijn hetzelfde voor de BID- en TID-dosisgroepen, inclusief de twee extra on-site bezoeken in week 168 (bezoek 6E) en 196 (bezoek 8E), met een interval van ~13 weken tussen de bezoeken. Dit heeft twee voordelen:

1. Bij sommige proefpersonen met MMSE 22-24 kan de score snel afnemen tot <22 gedurende 3 maanden. Het huidige interval van on-site bezoeken zou eerdere detectie van afname in week 168 of 196 en daarbij een eerdere dosisescalatie mogelijk maken.

2. Omdat MCI- en milde AD-patiënten neuropsychiatrische symptomen kunnen ontwikkelen, kunnen personen met MMSE >22 die de BID-dosis blijven gebruiken in

het LTE-jaar 2 ook worden geëvalueerd op het ontstaan **van deze symptomen. De BID-dosisgroep zal daarom dezelfde on-site bezoeken ondergaan als de TID-dosisgroep, met de toegevoegde NPI-scale bij elk bezoek.

Contactpersonen

Publiek

Alzheon Inc.

Speen Street, Suite 306 111
Framingham, MA 01701
US

Wetenschappelijk

Alzheon Inc.

Speen Street, Suite 306 111
Framingham, MA 01701
US

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. Tussen de 50 en 80 jaar oud, inclusief
2. Heeft een lichaamsgewicht ≥ 50 kg

3. Heeft een diagnose van waarschijnlijke AD-dementie of MCI als gevolg van AD in overeenstemming met het National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA AA) Working Group Criteria [Albert et al, 2011; McKhann et al, 2011].

4. Heeft een biomarkerprofiel dat AD weerspiegelt, volgens het NIA-AA Research Framework [Jack et al, 2018], gedefinieerd als:

a) Positieve amyloïde PET-scan in dossier voorafgaand aan screening OF

b) CSF AD biomarker-resultaat bij screening, met behulp van de Lumipulse (Fujirebio) assay, met:

i. $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio < 0.61

EN

ii. p-tau > 61 ng/L

OF

iii. Als p-tau 181 concentratie = 50 tot 61 ng/L, ratio van p-tau/ $A\beta_{42}$ > 0.11

OF

c) CSF AD biomarker-resultaat in dossier binnen 12 maanden voorafgaand aan screening die positief is voor $A\beta_{42}$ (onder de cut-off) EN p-tau (boven de cut-off) OF een p-tau 181/ $A\beta_{42}$ -ratio boven de cut-off voor die assay (amyloïd EN p-tau positief)

Opmerking 1: proefpersonen zonder een eerder CSF-resultaat moeten een nieuw CSF-monster overleggen tijdens de screening - Deel 2 .

Opmerking 2: Proefpersonen met een eerder positief (wat inclusie toestaat) CSF-resultaat moeten 2 tot 3 samples CSF verstrekken vanuit hun eerdere diagnostische beoordeling; en het eerdere resultaat moet worden vastgelegd.

5. Bereid om een **lumbale punctie te ondergaan voor CSF-testen volgens het beoordelingsschema.

6. Heeft een van de volgende apolipoproteïne E (APOE) genotypen: APOE4/4 (homozygoot) of APOE3/4 (heterozygoot)

Opmerking: voor proefpersonen met een eerdere (historische)

APOE-genotype-bloedtest, moet het testresultaat worden verstrekt en geregistreerd in het CRF.

7. Heeft een MMSE-score bij screening van 22 tot en met 30 (> 26 for MCI; 22 to 26 for Mild AD)

8. Heeft een CDR-totaalscore bij screening van 0,5 (MCI, Milde AD) of 1 (Milde AD) en een CDR-geheugenboxscore van $\geq 0,5$

9. heeft een betrouwbare verzorger of studiepartner die bereid en in staat is om een **formulier voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen, de proefpersoon te vergezellen bij studiebezoeken en zich te houden aan vereisten voor het onderzoek

10. bereid zijn om een **door IRB / IEC goedgekeurd document voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen, waaruit blijkt dat hij / zij het doel van de studie en de procedures die voor de studie vereist zijn, begrijpt en dat hij / zij bereid is aan de studie deel te nemen. Het staat proefpersonen vrij om hun toestemming op elk moment in te trekken. Als een proefpersoon niet in staat of niet bevoegd is om het toestemmingsformulier te ondertekenen, kan de wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger van de proefpersoon het toestemmingsformulier ondertekenen met instemming van de proefpersoon, behalve wanneer lokale regelgeving en IRB / IEC-goedkeuring proefpersonen die niet bekwaam zijn of

worden geacht om het toestemmingsformulier te ondertekenen, niet toestaan deel te nemen aan het onderzoek.

Opmerking: proefpersonen die deelnemen aan de PK-profiel substudie voor uitgebreide PK-sampling zullen een aanvullend toestemmingsformulier ondertekenen dat specifiek is voor de substudie

11. Kan de cognitieve testprocedures voltooien. De gecorrigeerde visuele en auditieve scherpte moet voldoende zijn om aan het protocol te voldoen

12. woont zelfstandig thuis, in een woonzorgcentrum of in een woonzorgcentrum

13. Zowel de proefpersoon als de verzorger / studiepartner zijn vloeiend in en in staat om de lokale taal te lezen waarin de studiebeoordelingen op de studieplaats worden afgenomen

14. Proefpersoon en verzorger / studiepartner stemmen ermee in om de studieprocedures te volgen en lijken een grote kans te hebben de studie te voltooien

15. Verzorger / studiepartner stemt ermee in om tijdens het onderzoek geen gelijktijdige medicatie in te nemen welke tijdens het onderzoek niet zijn toegestaan

16. Als vrouw, moet een negatieve serumzwangerschapstest hebben en Ofwel van niet-vruchtbare aard zijn, beschreven als:

- Postmenopauzaal (gedefinieerd als minstens 12 maanden zonder enige menstruatie) voorafgaand aan de screening - Deel 2 of
- Gedocumenteerd operatief steriel (heeft een hysterectomie, bilaterale tubaligatie of bilaterale ovariëctomie met of zonder hysterectomie ondergaan en er zijn meer dan 6 weken verstreken sinds de operatie)

OF

- Als de vrouw vruchtbaar is, moet zij vóór de toediening van studiemedicatie een negatieve urine-zwangerschapstest hebben op het moment van baseline, een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (met een percentage van falen van minder dan 1% per jaar bij consistent en correct gebruik) voor de duur van het onderzoek en tot 8 weken na de laatste dosis onderzoeksmedicatie

Opmerking: zeer effectieve methoden omvatten chirurgische sterilisatie, spiraaltje (IUD), IUS (intrauterine hormone-releasing system), hormonale anticonceptie geassocieerd met remming van de ovulatie (bijvoorbeeld de pil, pleisters, vaginale ring of injecties). Totale onthouding is ook acceptabel als dit de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon is.

17. Heeft een Screening MRI van de hersenen die niet in strijd is met de diagnose AD en waarvan is vastgesteld dat deze van voldoende kwaliteit is

Opmerking: deze MRI levert baseline data voor MRI-biomarker en veiligheidsbeoordelingen.

18. Indien behandeld met een AChEI, moet de proefpersoon gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan de screening deel 2 een stabiele dosis hebben en moet hij gedurende de duur van het onderzoek dezelfde dosis / regime kunnen voortzetten

Opmerking: Memantine is niet toegestaan **en mag niet binnen 12 weken na het bezoek aan Screening - Deel 2 worden ingenomen

19. Met uitzondering van een diagnose van AD en de aanwezigheid van stabiele medische aandoeningen is, volgens de onderzoeker, in goede algemene medische gezondheid gebaseerd op de resultaten van medische geschiedenis, lichamelijk

onderzoek, laboratoriumtests, vitale functies en ECG

20. Als behandeld met antidepressiva, stemmingsstabilisatoren of andere psychotrope medicijnen, krijgt de proefpersoon een stabiele dosis.

21. Als een stabiele dosis van toegestane, niet-psychotrope medicijnen gebruikt voor de behandeling van niet-uitgesloten medische aandoeningen, krijgt de proefpersoon een stabiele dosis.

Long -Term Extension (LTE) Year 1 (week 104-160)

Inclusiecriteria:

Om in aanmerking te komen voor de LTE Year 1 dient de proefpersoon:

1. Het laatste bezoek (week 104) van de hoofdstudie te hebben voltooid
2. Bereid te zijn om een **door IRB / IEC goedgekeurd document voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen, waaruit blijkt dat hij / zij het doel van de studie en de procedures die voor de studie vereist zijn, begrijpt en dat hij / zij bereid is aan de studie deel te nemen. Het staat proefpersonen vrij om hun toestemming op elk moment in te trekken. Als een proefpersoon niet in staat of niet bekwaam wordt geacht om het toestemmingsformulier te ondertekenen, kan de wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger van de proefpersoon het toestemmingsformulier ondertekenen met instemming van de proefpersoon, behalve wanneer lokale regelgeving en IRB / IEC-goedkeuring proefpersonen die niet bekwaam zijn of worden geacht om het toestemmingsformulier te ondertekenen, niet toestaan deel te nemen aan het onderzoek.
3. Akkoord te gaan (zowel proefpersoon als studiepartner) om de studieprocedures na te leven en, naar de mening van de onderzoeker, een grote kans hebben om het onderzoek af te ronden.
4. Stabiele medische toestand te hebben volgens de onderzoeker.

Long -Term Extension (LTE) Year 2 (week 156-212)

Inclusiecriteria:

Om in aanmerking te komen voor de LTE Year 2 dient de proefpersoon:

1. Het laatste bezoek (week 156) van de LTE Year 1 te hebben voltooid
2. Bereid te zijn om een **door IRB / IEC goedgekeurd document voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen, waaruit

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft een hersen-MRI bij screening die wijst op significante afwijkingen, waaronder, maar niet beperkt tot, eerdere bloeding (> 1 cm) of groot (> 1 cm) infarct, > 2 lacunair infarcten buiten de hersenstam, ernstige veranderingen in witte stof (Fazekas graad 3), oppervlakkige hemosiderose > 1 cm, aneurysma, vasculaire malformatie, subduraal hematoom, ruimte-innemende laesie (bijv. abces of hersentumor zoals meningeoom), of ventriculaire vergroting in overeenstemming met normale druk hydrocephalus.

- Opmerking: ventriculaire vergroting in overeenstemming met AD-atrofie (hydrocephalus ex-vacuo) is niet exclusief
 - Opmerking: proefpersonen die > 10 microbloedingen hebben, hebben goedkeuring nodig van de Sponsor Medical Monitor
2. Heeft een diagnose van een andere neurodegeneratieve aandoening dan AD.
 3. Heeft een huidige diagnose van Major Depressive Disorder (MDD) volgens de criteria van de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - vijfde editie. Proefpersonen die niet voldoen aan de huidige criteria voor MDD en die een stabiele dosis antidepressiva of stemmingsstabilisatoren gebruiken, kunnen naar goeddunken van de onderzoeker in het onderzoek worden opgenomen.
 4. Heeft een voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of heeft voortdurend zelfmoordgedachten.
 5. Heeft een voorgeschiedenis van insulten (met uitzondering van koortsstuipen bij kinderen of een enkel insult > 10 jaar geleden). Personen met een voorgeschiedenis van één insult, maar zonder bewijs van vasculaire of gemengde dementie of hersentumor op MRI, kunnen naar goeddunken van de medisch monitor in het onderzoek worden toegelaten.
 6. Heeft een medisch bevestigde geschiedenis van recent herseninfarct of recente voorbijgaande ischemisch attack (binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening - deel 2 bezoek).
 7. Heeft een medisch bevestigde geschiedenis van recent myocardinfarct of onstabiele, onbehandelde coronaire arteriële aandoening, of angina pectoris (binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening - deel 2 bezoek).
 8. Heeft een voorgeschiedenis van kanker, gediagnosticeerd en behandeld in de laatste 3 jaar voorafgaand aan de screening - Deel 2, met uitzondering van het volgende: (a) behandeld basaalcelcarcinoom van de huid; (b) behandeld in situ of stadium 1 huidkanker (alleen plaveiselcel), dikke darm, prostaat, borst of dikke darm (vereist goedkeuring door de medische monitor).
 9. Heeft een hemoglobinegehalte <11 g/dL bij mannelijke proefpersonen, of <10 g/dL bij vrouwelijke proefpersonen, of een hemoglobinegehalte >16 g/dL.
 10. Heeft een PTT, gemeten als een INR ≥ 1.5 en trombocyten $\leq 50 \times 10^9/L$.
 11. Heeft binnen 8 weken voorafgaand aan de Screening - Deel 2 bloed gedoneerd.
 12. Heeft klinisch relevante afwijkingen in TSH of calcium. Als de proefpersoon replacement therapie gebruikt, moeten de overeenkomstige waarden van de screeningtest klinisch acceptabel zijn.
 13. Heeft serum vitamine B12 onder de ondergrens van normaal.
 14. Heeft een klinisch chemisch laboratoriumwaarde groter dan of gelijk aan Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE; versie 4.0; National Cancer Institute 2009) Grade 2, tenzij dit door de onderzoeker en de medische monitor als niet klinisch relevant wordt beschouwd.
 15. De proefpersoon heeft bij screening een of meer van de volgende:
 - a. Alanine-aminotransferase (ALT) $\geq 3 \times$ bovengrens van normaal (ULN), OF
 - b. Aspartaataminotransferase (ASAT) $\geq 3 \times$ ULN, OR
 - c. Totaal bilirubine $\geq 1,5 \times$ ULN.
 16. Heeft een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <40 ml/min per 1,73 m² volgens de Modification of Diet in Renal Disease formula [zie National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases website for formula

<https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/kidney-disease/laboratory-evaluation/glomerular-filtration-rate-calculators/mdrd-adults-si-units>].

17. Heeft een geglycosyleerd hemoglobine (HbA1c) > 8% (National Glycohemoglobin Standardization Program) of 64 mmol/mol (International Federation of Clinical Chemistry) op het moment van screening - Deel 1.

18. Heeft een geschiedenis van alcohol- of drugsverslaving of -misbruik binnen een periode van 2 jaar voor screening - Deel 2 of test positief op drugs (d.w.z. amfetaminen, barbituraten, benzodiazepines, cannabinoïden, cocaïne) tijdens de screening - Deel 2.

Opmerking 1: Indien positief voor opiaten, dient de proefpersoon voorgeschreven medicijnen voor pijn te nemen en een stabiele dosis medicatie te krijgen gedurende meer dan 4 weken voorafgaand aan de screening - deel 2 bezoek.

Opmerking 2: Indien positief voor benzodiazepinen, moet de proefpersoon geneesmiddelen op recept gebruiken die benzodiazepinen bevatten en een toegestane dosis hebben.

19. Heeft een voorgeschiedenis van schizofrenie, schizo-affectieve stoornis of bipolaire stoornis.

20. Heeft een significante medische aandoening (bijv. ongecontroleerde cardiovasculaire, gastro-intestinale, endocrinologische, hematologische, hepatische, immunologische, metabole, urologische, pulmonale, neurologische, dermatologische, renale of andere relevante ziekten of maligniteiten) die instabiel is en die ofwel: (a) de proefpersoon een onnodig risico zou bezorgen door toediening van onderzoeksgeneesmiddel of door het ondergaan van onderzoeksprocedures; of (b) de interpretatie van veiligheids- of werkzaamheidsevaluaties die in de loop van het onderzoek zijn verkregen, verstoren.

21. Heeft deelgenomen aan een klinische studie van een mogelijke ziekte-modificerende AD-behandeling en ontving binnen zes maanden voorafgaand aan de screening - deel 2 een actief geneesmiddel.

22. Heeft deelgenomen aan een klinische studie en heeft een actieve behandeling gekregen met een anti-amyloïd- of anti-tau-vaccin.

23. Heeft een van de in tabel 3 genoemde behandelingen recenter ontvangen dan de aangegeven periode vóór screening - deel 2.

24. Anticipeert op het ontvangen van een van de behandelingen vermeld in Tabel 3, tijdens het huidige klinische onderzoek (tenzij voldaan wordt aan de criteria voor uitzonderingen op het verbod zoals vermeld in Tabel 3).

25. Kan ALZ-801-tabletten niet slikken of heeft een bekende intolerantie of overgevoeligheid voor tramiprosaat of een van de hulpstoffen in de ALZ 801-tabletten.

26. Heeft een voorgeschiedenis van, of heeft momenteel, een klinisch significante ECG-afwijking, of een QT-interval gecorrigeerd door Fridericia's methode (QTcF) van > 450 msec voor mannen en > 470 msec voor vrouwen.

27. Heeft positieve serologietest voor het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of voor het hepatitis B of C virus.

Long-Term Extension (LTE) Year 1 (week 104-160)

Exclusiecriteria

Proefpersonen worden om een van de volgende redenen uitgesloten van de LTE Year 1:

1. Proefpersoon heeft zijn toestemming voor verdere deelname aan de hoofdstudie ingetrokken voordat het bezoek in week 104 werd voltooid;
2. Non-compliance m.b.t. de inname van studiemedicatie (<70%), of -naar de mening van de onderzoeker- non-compliance m.b.t. studieprocedures in de hoofdstudie;
3. Proefpersoon had een klinisch significante medische, chirurgische, laboratorium- of andere afwijking in het week 104 bezoek van de hoofdstudie die de deelname aan LTE Year 1 of de veiligheid in gevaar zouden brengen, naar het oordeel van de onderzoeker.

Long-Term Extension (LTE) Year 2 (week 156-212)

Exclusiecriteria

Proefpersonen worden om een van de volgende redenen uitgesloten van de LTE Year 2:

1. Proefpersoon heeft zijn toestemming voor verdere deelname aan LTE Year 1 ingetrokken voordat het bezoek in week 156 werd voltooid;
2. Non-compliance m.b.t. de inname van studiemedicatie (<70%), of -naar de mening van de onderzoeker- non-compliance m.b.t. studieprocedures in LTE Year 1;
3. Proefpersoon had een klinisch significante medische, chirurgische, laboratorium- of andere afwijking in het week 156 bezoek van LTE Year 1 die de deelname aan de voortge

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	02-11-2020
Aantal proefpersonen:	42

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: niet van toepassing
Generieke naam: ALZ-801

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-07-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-10-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	14-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	CTIS2024-515858-25-00
EudraCT	EUCTR2020-000986-17-NL
CCMO	NL74182.041.20