

# Een fase 2 studie met EZN-2208 (PEG-SN38) toegediend met of zonder Cetuximab aan patiënten met gemetastaseerde colonrectaal carcinoom (mCRC)

Gepubliceerd: 04-01-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

**Primaire doelstelling** Voor arm A, B en C: het bepalen van de totale response aantal (RR) op EZN-2208 voor twee verschillende cohorten van patiënten met mCRC- patiënten met gemuteerde K-RAS tumor (Arm A).- patiënten met een wild-type K-RAS tumor (Arm...

|                             |                                                           |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                           |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                           |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                     |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON34687

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

EZN-2208-004

### Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

### Synoniemen aandoening

colorectaal carcinoom'; dikke darm kanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Enzon Pharmaceuticals, Inc.

**Overige ondersteuning:** Enzon

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** colon carcinoom, gemetastaseerd, K-RAS, PEG-SN38

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Voor Arm A, B, and C: Bepalen van de algehele response rate (RR) van EZN-2208

voor twee verschillende cohorts van patiënten met mCRC

- Patiënten met gemuteerde K-RAS tumoren (Arm A)
- Patiënten met het wild-type K-RAS tumoren (Arms B and C)

Voor Arm B en C (wild-type K-RAS tumor): Bepalen van de progressie vrije overleving (PFS)

### Secundaire uitkomstmaten

- Evalueren van de duur van de response voor elke arm
- Evalueren van de progressie vrije overleving voor Arm A
- Evalueren van de algehele overleving (OS) voor elke behandel arm
- Evalueren van de veiligheid en de toxiciteit voor elke behandel arm
- Voor patiënten met het wild-type K-RAS tumoren, benchmark de primaire en secundaire eindpunten zoals geobserveerd in Arm B (EZN-2208 + cetuximab) met deze zoals geobserveerd in Arm C (irinotecan + cetuximab)
- Indien mogelijk, het evalueren van de perifere bloed mononuclear cells (PBMC) genotype (e.g., uridine diphosphate-glucuronosyl-transferase isoform 1A1

[UGT1A1]) om de verandering en te bepalen in de genen welke van invloed zijn op hoe de anti kanker medicatie werkt of wordt afgebroken, en om te zien of deze veranderingen een invloed hebben op de onderzoeks behandeling of de bijwerkingen. Patiënten mogen meedoen aan de studie zelfs als zijn niet toestemmen voor het bepalen van het moleculair profiel.

- Indien mogelijk , het evalueren van de biomarkers in een monster van het originele tumor bipt. Patiënten mogen meedoen aan de studie zelfs als zij geen toestemming geven voor het tumor bipt onderzoek.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De behandeling van patiënten met gemetastaseerd colorectaal kanker is afhankelijk van de lokatie en de uitbreiding van de tumor. Genezing is voor de meeste patiënten niet mogelijk, hoewel sommige patiënten met beperkte betrokkenheid (zeker wanneer het beperkt is tot de lever of longen ) genezen kunnen worden middels chirurgisch ingrijpen. Voor anderen is chemotherapie de beste behandeloptie. Chemotherapie geneest de kanker niet maar kan de symptomen verbeteren en het leven verlengen.

De combinatie van cetuximab + irinotecan heeft een relapse rate in de orde van 21% tot 65% aangetoond bij de behandeling van mCRC met wild-type K-RAS tumoren. Recente data hebben echter aangetoond dat cetuximab geen effect laat zien bij patiënten met een gemuteerde K-RAS tumor. Verschillende studies hebben aangetoond dat de combinatie van cetuximab + irinotecan 0% response geeft in patiënten met gemuteerde K-RAS colorectaal kanker die progressief was na irinotecan therapie.

Eigenlijk betekent dit dat het gebrek aan activiteit van cetuximab inhoud dat er momenteel geen goedgekeurde therapie is voor patiënten met gemetastaseerd CRC en K-RAS mutatie die progressief zijn na therapie met irinotecan, oxaliplatin en fluoropyrimidine.

Preklinische data suggereren dat EZN-2208 een veelbelovend anti kanker middel is in een variëteit aan klinische indicaties, waaronder ook tumoren die ongevoelig zijn voor CPT-11 behandeling. Met name in het HT-29 colorectale kanker model liet EZN-2208 merkbare antitumor activiteit zien in muizen die geen baat hadden bij behandeling met CTP-11.

## Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Voor arm A, B en C: het bepalen van de totale response aantal (RR) op EZN-2208 voor twee verschillende cohorten van patiënten met mCRC

- patiënten met gemuteerde K-RAS tumor (Arm A).
- patiënten met een wild-type K-RAS tumor (Arm B en C)

\* Voor Arm B en C (wild-type K-RAS tumor): het bepalen van de progressie vrije overleving (PFS)

Secundaire doelstellingen.

- \* Evaluatie van de duur van de respons voor elke behandeling arm.
- \* Evaluatie van de PFS voor Arm A.
- \* Evaluatie van de totale overleving (OS) voor elke behandel arm.
- \* Evaluatie van de veiligheid en toxiciteit voor elke behandel arm.
- \* Voor patiënten met wild-type K-RAS tumoren, vergelijking van de primaire en secundaire eindpunten waargenomen in Arm B (EZN-2208 + cetuximab) met die waargenomen in Arm C (irinotecan + cetuximab).
- \* Indien mogelijk, evaluatie van het perifere bloed mononucleaire cel (PBMC) genotype (bv uridinedifosfaat-glycuronosyltransferase-isoform 1A1 [UGT1A1]) op veranderingen in genen die van invloed kunnen zijn op de anti-kanker werking van de medicatie of deze verminderd, en om te bepalen kijken of deze veranderingen effect hebben op de studie behandeling of de bijwerkingen. Patiënten kunnen gewoon deelnemen aan deze studie ook al hebben zij geen toestemming gegeven voor de moleculair profiel test.
- \* Indien mogelijk, evaluatie van biomarkers in een monster van het orginele tumorbipt. Patiënten kunnen gewoon deelnemen aan deze studie ook al hebben zij geen toestemming gegeven voor de tumor bipt test.

## Onderzoeksopzet

Een fase 2, multicenter, multi-pele-arm, open-label onderzoek om de effectiviteit, veiligheid en verdraagbaarheid van EZN-2208 (polyethyleen glycol [PEG]-SN38) te beoordelen.

EZN-2208 zal over een periode van 3 weken wekelijks worden toegediend in een 4-weekse kuur met of zonder cetuximab bij patiënten die niet gereageerd hebben op behandeling met irinotecan (Camptosar®, CPT-11), oxaliplatin (Eloxatin®), and fluoropyrimidine.

Ongeveer 220 patiënten met mCRC worden geïnccludeerd om 192 evalueerbare patiënten te hebben.

Bij alle patiënten wordt het tumorweefsel getest voor de K-RAS status (gemuteerd versus wild type) tijdens de screeningsperiode. Patiënten zullen worden ingedeeld op basis van K-RAS status.

- Patiënten met gemuteerde K-RAS tumoren worden behandeld met EZN-2208 in Arm

A.

- Patiënten met wild-type K-RAS tumoren worden willekeurig toegewezen (in een 2:1 verhouding) aan Arm B of Arm C. Patiënten met een onbepaald K-RAS genotype worden gerandomiseerd als patiënten met wild-type K-RAS tumoren.
- Patiënten in Arm B krijgen EZN-2208 + cetuximab (Erbix®).
- Patiënten in Arm C (benchmark) krijgen irinotecan + cetuximab.

Als patiënten hiervoor apart toestemming geven, zal een monster van het tumor biopt (genomen voor de het stellen van de originele diagnose) verzameld worden en gebruikt voor het testen van biomarkers. Ook als patiënten hiervoor geen toestemming geven, kunnen zij deelnemen aan het onderzoek. Volgend op de anti kanker behandeling worden patiënten gevolgd voor ziekte progressie en overleving voor tenminste 6 maanden na inclusie van de laatste patient.

De studiebehandelingen zijn hieronder samengevat:

\* Arm A (single agent EZN-2208)

Premedicatie met anti-emetica zoals 5-HT3 blokkers (bijvoorbeeld odansetron of granisetron) dienen 30 minuten voor toediening van EZN-2208 te worden gegeven. 9 mg/m<sup>2</sup> EZN-2208 zal worden toegediend als een 60 minuten iv infuus op dag 1, 8 en 15 en herhaald worden om de 28 dagen.

\* Arm B ( EZN-2208 cetuximab)

Premedicatie met een H1-antagonist (bijvoorbeeld 50 mg difenhydramine) dient iv 30 tot 60 minuten voor de eerste dosis cetuximab te worden gegeven.

Premedicatie dient te worden toegediend voor de daaropvolgende doses cetuximab op basis van een klinisch oordeel en de aanwezigheid/ernst van eerder opgetreden infuusreacties.

Het gebruik van preventieve huidbescherming zoals vochtinbrengende huidcrème, zonnecrème, topische steroïden (1% hydrocortison crème) en doxycycline 100 mg tweemaal daags toegediend vanaf 1 tot 6 weken, beginnend op dag -1 en met de optie op continuering, is aan te raden.

400 mg/m<sup>2</sup> cetuximab zal worden toegediend als een 2-uur durend iv infuus op dag 1; vervolgens zal 250 mg/m<sup>2</sup> cetuximab wekelijks worden toegediend als een 1-uur durend infuus.

Premedicatie met anti-emetica zoals 5-HT3 blokkers (bijvoorbeeld odansetron of granisetron) dienen 30 minuten voor toediening van EZN-2208 te worden gegeven. 9 mg/m<sup>2</sup> EZN-2208 zal worden toegediend als een 60 minuten iv infuus op dag 1, 8 en 15 en herhaald worden om de 28 dagen.

\* Arm C (irinotecan + cetuximab)

Premedicatie met een H1-antagonist (bijvoorbeeld 50 mg difenhydramine) dient iv 30 tot 60 minuten voor de eerste dosis cetuximab te worden gegeven.

Premedicatie dient te worden toegediend voor de daaropvolgende doses cetuximab op basis van een klinisch oordeel en de aanwezigheid/ernst van eerdere opgetreden infuusreacties.

Het gebruik van preventieve huidbescherming zoals vochtinbrengende huidcrème, zonnecrème, topische steroïden (1% hydrocortison crème) en doxycycline 100 mg

tweemaal daags toegediend vanaf 1 tot 6 weken, beginnend op dag -1 en met de optie op continuering, is aan te raden.

400 mg/m<sup>2</sup> cetuximab zal worden toegediend als een 2-uur durend iv infuus op dag 1; vervolgens zal 250 mg/m<sup>2</sup> cetuximab wekelijks worden toegediend als een 1-uur durend infuus.

125 mg/m<sup>2</sup> irinotecan zal worden toegediend worden middels een 90 minuten durend iv infuus op dag 1 en 8.

Algemeen:

EZN-2208 zal worden toegediend als een 60-minuten durend wekelijks iv infuus gedurende 3 weken in 4-weekse cycli. Cycli kunnen om de 4 weken (28 dagen) worden herhaald.

De cetuximab-infusie zal voor de EZN-2208 (Arm B) of irinotecan (Arm C) infusie worden toegediend.

Studiebehandeling zal worden voortgezet tot ziekteprogressie zich openbaard, onaanvaardbare toxiciteit, of intrekking van de toestemming voor deelname aan de studie van de patiënt.

Na cyclus 1, zal de \*safety- analyse\* voor de eerste 6 patiënten behandeld in Arm B worden uitgevoerd om de veiligheid van de combinatie van EZN-2208 + cetuximab te bevestigen.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

> Arm A (single agent EZN-2208) 9 mg/m<sup>2</sup> EZN-2208 zal worden toegediend als een 60 minuten iv infuus op dag 1, 8 en 15 en herhaald worden om de 28 dagen. > Arm B (EZN-2208 cetuximab) 400 mg/m<sup>2</sup> cetuximab zal worden toegediend als een 2-uur durend iv infuus op dag 1; vervolgens zal 250 mg/m<sup>2</sup> cetuximab wekelijks worden toegediend als een 1-uur durend infuus. 9 mg/m<sup>2</sup> EZN-2208 zal worden toegediend als een 60 minuten iv infuus op dag 1, 8 en 15 en herhaald worden om de 28 dagen. > Arm C (irinotecan + cetuximab) 400 mg/m<sup>2</sup> cetuximab zal worden toegediend als een 2-uur durend iv infuus op dag 1; vervolgens zal 250 mg/m<sup>2</sup> cetuximab wekelijks worden toegediend als een 1-uur durend infuus. 125 mg/m<sup>2</sup> irinotecan zal worden toegediend worden middels een 90 minuten durend iv infuus op dag 1 en 8.

## **Inschatting van belasting en risico**

Tijdens de screening zal er een standaard lichaaamlijk onderzoek worden gedaan. Daarnaast wordt uitgebreid bloedonderzoek gedaan. Het lichaaamlijk onderzoek wordt tijdens de studie herhaald op dag 1 van elke volgende kuur.

Bloedonderzoek wordt herhaald op dag 1, 8, 15 en 22 van elke kuur bij patienten in arm A en arm B. Patienten in arm C krijgen bloedonderzoek op dag 1, 8 en 15 van elke kuur.

Tenminste elke 2 maanden wordt een scan gemaakt voor tumorevaluatie.

Patienten ingedeeld in arm A en C krijgen intraveneuze medicatie toediening op dag 1, 8 en 15 van elke kuur. Patienten ingedeeld in arm B krijgen intraveneuze medicatie toediening op dagen 1, 8, 15 en 22 van elke kuur.

Afhankelijk van in welke arm de patient is ingedeeld bedraagt de totale infusie duur minimaal 1,5 uur tot maximaal 4 uur inclusief pre-medicatie toediening. Overlevingsstatus wordt elke 3 maanden en tot en met het einde van de studie bepaalt. Zie protocol pag 49 t/m 52

## Contactpersonen

### Publiek

Enzon Pharmaceuticals, Inc.

685 Route 202/206  
Bridgewater, NJ08807  
US

### Wetenschappelijk

Enzon Pharmaceuticals, Inc.

685 Route 202/206  
Bridgewater, NJ08807  
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)

Patiënten moeten voldoen aan alle van de volgende criteria willen zij in aanmerking komen

7 - Een fase 2 studie met EZN-2208 (PEG-SN38) toegediend met of zonder Cetuximab aan ... 25-05-2025

voor deelname aan de studie.

1. In staat zijn de protocoleisen en risico's te begrijpen en schriftelijke geïnformeerde toestemming geven.
2. Histologisch bevestigd CRC adenocarcinoom dat is gemetastaseerd of lokaal recidiverend inoperabel CRC.
3. Patiënten moeten instemmen met genetische tests van het originele of gemetastaseerde CRC tumorbiopsieweefsel voor K-RAS mutatiestatus. Deelname aan de studie vereist de beschikbaarheid van de tumorbiopsie en een schriftelijke toestemming van de patiënt voor K-RAS genotypering van het tumorweefsel. Het ontbreken van tumorweefsel of een weigering van de patiënt om genotypering toe te staan leidt er toe dat de patiënt niet in aanmerking komt voor deelname aan de studie.
4. Progressie van de ziekte.
5. Eerdere behandeling met irinotecan, oxaliplatin en fluoropyrimidine hetzij alleen of in combinatie(s). Patiënten moeten een radiografisch gedocumenteerde progressieve ziekte hebben tijdens het ontvangen, of binnen 3 maanden na ontvangst van deze middelen, alleen of in combinatie.
6. Niet meer dan 2 eerder cytotoxische chemotherapie-regimes. Biologische middelen en targeted niet-cytotoxische therapieën tellen niet mee met betrekking tot het aantal eerdere therapieën.
7. Leeftijd 18 jaar of ouder.
8. Meetbare ziekte volgens RECIST versie 1.1 is vereist:  $\geq 1$  tumor met  $\geq 10$  mm (uitgaande van een computertomografie [CT] plakjes dikte van minimaal 5 mm) Als de CT plakjes dikte  $> 5$  mm, dient de meetbare laesie minimaal 2x de plakjes dikte te zijn. Meetbare ziekte is gedefinieerd als ten minste één laesie waarvan de langste diameter nauwkeurig gemeten kan worden. Het enige bewijs van metastasering mag niet een niet-meetbare ziekte zijn, zoals leptomeningiale ziekte, ascites, pleurale of pericardiale infiltratie, inflammatoire mamma-aandoeningen, lymfatische betrokkenheid van de huid of longen of abdominale massa/abdominale orgaanvergroting vastgesteld door lichamelijk onderzoek maar wat niet meetbaar is door reproduceerbare beeldvormende technieken.
9. ECOG performance status van 0 of 1.
10. Adequate beenmerg-, nier- en leverfunctie
  - Hemoglobine  $\geq 9,0$  g/dl ( geen geschiedenis van een bloedtransfusie in de voorafgaande 2 weken)
  - Absolute aantal neutrofielen (ANC)  $\geq 1,00/\mu\text{L}$
  - Aantal trombocyten  $\geq 75.000/\mu\text{L}$
  - Serum keratine  $\leq 1,5$  maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)
  - Totale bilirubine binnen de normaalwaarden.
  - Transaminasen (AST en ALT  $\leq 2,5$  maal de ULN (kan  $\leq 5$  maal de ULN zijn als de verhoging het gevolg is van gemetastaseerde ziekte aan de lever).

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Patiënten die aan één van de volgende exclusiecriteria voldoen komen niet in aanmerking voor deelname.;1. Gelijktijdige ernstige medische aandoening die mogelijk zou kunnen

interfereren met het volgen van het protocol.

2. Eerdere behandeling van kanker met cetuximab (Erbix®) panitumumab (Vectibix®) of enig andere anti-EGFR therapie. Patiënten die eerder behandeld zijn met een dergelijke behandeling en waarvan is gebleken dat zij een gemuteerde K-RAS tumor hebben en die wel voldoen aan alle andere deelnamecriteria zijn geschikt voor deelname in de Arm A van de studie.

3. Positieve zwangerschapsscreeningtest of borstvoeding gevend.

4. Vrouwelijke of mannelijke patiënten met de mogelijkheid tot voortplanten die niet bereid zijn tijdens deze studie een passende methode te gebruiken om zwangerschap te voorkomen.

5. Gediagnosticeerde chronische infectieziekte zoals acquired immunodeficiency syndrome (AIDS).

6. Grote operatie binnen 3 weken voor aanvang van de studie.

7. Bekende of vermoede hersenmetastasen die interventie met steroïden en/of bestralingstherapie vereisen. Patiënten die eerder behandeld zijn voor hersenmetastasen en die op dit moment a-symptomatisch zijn en geen steroïden nodig hebben zijn wel geschikt voor deelname.

8. Eerdere chemotherapie, immunotherapie, niet-onderzoeksmedicatie of enige andere therapie gebruikt voor behandeling van de kanker binnen 3 weken (6 weken bij een vooraf ondergane behandeling met mitomycin C) voor de geplande toediening van EZN-2208.

9. Voorgeschiedenis van andere primaire kanker binnen de 5 jaar van deelname, uitgezonderd

a. Genezen operatieve verwijdering van niet- melanomateuze huidkanker, of

b. Genezen operatieve verwijdering van cervixkanker

10. Het ontbreken van herstel naar een Graad 1 van elke reversibele bijwerking (met uitzondering van alopecia of een Graad 2 sensorische neuropathie) gerelateerd aan toediening van een onderzoeksgeneesmiddel, chemotherapie, immunotherapie, operatie, radiotherapie of andere behandelingen voor de kanker.

11. Elke aandoening zoals oncontroleerbare diabetes, oncontroleerbare hypertensie, of een actieve infectie die volgens de hoofdonderzoeker (PI) of Enzon de patiënt ongeschikt maakt voor de studie. De PI moet rekening houden met de mogelijke bijwerkingen van de SN38 therapie tijdens het evalueren van een mogelijke studiepatiënt die eerder behandeld is met irinotecan.

12. Huidige deelname aan een andere klinische studie met een onderzoekstherapie en/of onderzoeksmedicatie (niet inbegrepen het gebruik van goedgekeurde medicatie in onderzoeksverband) in de 30 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van EZN-2208.

13. Niet in staat zijn het onderzoeksprotocol te volgen.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek:

2

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |
| Controle:        | Actieve controle groep  |
| Doel:            | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 18-02-2010            |
| Aantal proefpersonen:   | 20                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Erbitux                                                |
| Generieke naam: | cetuximab                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | geen                                                   |
| Generieke naam: | irinotecan                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | geen                                                   |
| Generieke naam: | polyethyleen glycol- SN38                              |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 04-01-2010                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 20-05-2010                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 08-07-2010                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 06-09-2010                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 18-05-2011                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 24-06-2011                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

## In overige registers

### Register

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

### ID

EUCTR2009-014876-23-NL

NCT00931840

NL30464.078.09