

Een gerandomiseerd klinisch onderzoek met fijnaaldaspiratie voor de beoordeling van de hepatische farmacokinetiek van MK-7009 bij patiënten met chronische hepatitis C

Gepubliceerd: 11-09-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair: Het evalueren van de kans op succes bij het via FNA verkrijgen van leverweefselmonsters waaruit geneesmiddelconcentraties in de lever kunnen worden bepaald
Secundair: 1. Het bepalen van de steady-state farmacokinetiek in de lever van MK-7009 (...)

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37067

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK-7009-048

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

chronische hepatitis C

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme Corp.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Farmacokinetiek, Fijnenaaldaspiratie, Hepatitis C

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PK-metingen van MK-7009 in lever en plasma

Leverweefselmonsters zullen via FNA worden verkregen op 3, 12 en 24 uur na toediening om de concentraties van MK-7009 in de lever (respectievelijk CH,3hr, CH,12hr en CH,24hr) te beoordelen, om een schijnbare terminale halfwaardetijd ($t_{H,1/2}$) in de lever voor MK-7009 te berekenen, en om een oppervlakte onder de curve van concentratie in de lever tegen de tijd (populatie AUCH,0-12hr) te berekenen, waar van toepassing.

Er zullen ook monsters worden verkregen (48 en 72 uur na toediening) om de eliminatiefase in de lever te karakteriseren.

Er zullen gedurende de gehele toedieningsperiode (zie het stroomschema van het onderzoek voor tijdstippen) plasmamonsters worden afgenomen om de plasma-PK van MK-7009 te bepalen (bv. oppervlakte onder de curve van plasmaconcentratie tegen de tijd van de populatie gedurende 12 uur [AUC_{0-12hr}], maximale concentratie van geneesmiddel in het plasma [C_{max}], dalconcentratie van geneesmiddel in het plasma [C_{trough}], tijd tot C_{max} [T_{max}] en schijnbare terminale halfwaardetijd

[t_{1/2}], waar van toepassing).

Plasmamonsters kunnen worden geanalyseerd op eiwitbinding voor MK-7009. De feitelijke datum en tijd van alle PK-monsters, de feitelijke datum en tijd van de dosis voorafgaand aan elk PK-monster en de feitelijke datum en tijd van de eerste doses MK-7009, Peg-IFN en RBV dienen te worden verzameld en geregistreerd.

Metingen van virale resistentie

Voor en na de toediening op dag 7 wordt bij elke patiënt bloed afgenomen voor het beoordelen van de virale resistentiemutaties op de tijdstippen zoals aangegeven op het stroomschema van het onderzoek.

Werkzaamheidsmetingen

Er wordt bij de patiënten bloed afgenomen voor het beoordelen van de HCV-RNA-niveaus in het plasma op de tijdstippen zoals aangegeven op het stroomschema van het onderzoek. Resultaten van de bloedafnamen bij het screeningsbezoek zullen worden gebruikt om de geschiktheid te bepalen. Bloedafnamen vanaf tijdstip 0 tijdens toediening en na toediening zullen worden gebruikt voor werkzaamheidsanalyses.

RNA-profiling

De RNA-niveaus zullen in bloedmonsters worden gemeten ter validatie van bloedspecifieke genexpressie voor het schatten van het lever- en bloedgehalte

in de FNA-monsters. Zie het stroomschema van het onderzoek voor afnametijdstippen.

Secundaire uitkomstmaten

NVT

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

MK-7009 vertoont, samen met andere direct-acting antivirals (DAA) voor chronische infectie met hepatitis C-virus (HCV), niet-lineaire dispositiekinetiek, gekenmerkt door een hoger dan dosisproportionele toename in plasmablootstelling die deels het gevolg kan zijn van verzadigbare opname in de lever van de stof uit het plasma. De hulpmiddelen voor het voorspellen van de geneesmiddelconcentratie in de menselijke lever zijn beperkt.

Dikkenaaldbiopsie, de gouden standaard voor het verkrijgen van leverweefsel ter evaluatie van de geneesmiddelconcentraties, gaat gepaard met het risico van bloeding en ongemak voor patiënten. Dit beperkt het frequente gebruik ervan in een kort tijdsbestek bij dezelfde patiënt. Fijnenaaldaspiratie (FNA), een onder echografie geleide procedure voor het verkrijgen van kleine hoeveelheden leverweefsel, is in een aantal onderzoeken veilig en goed verdraagbaar gebleken, is toepasbaar voor frequente monsterneming en is eerder in geneesmiddelonderzoek MK0000-123 gekwalificeerd als een platform voor het kwalificeren van RNA-expressieanalyse van leverweefsel. In MK0000-123 werden meerdere FNA-monsters in allebei de sessies binnen 7 dagen veilig verkregen.

Dit onderzoek stelt voor om FNA te kwalificeren als een platform voor de evaluatie van de farmacokinetiek in de lever bij niet-cirrotische, chronisch met HCV van genotype 1 geïnfecteerde patiënten onder omstandigheden van zowel lage als hoge orale doses MK-7009. Er zullen ook plasmaconcentraties van het geneesmiddel worden verkregen. Het klinische onderzoek is gepland op basis van de succesvolle voltooiing van preklinische onderzoeken waarin geneesmiddelconcentraties kwantitatief worden gemeten in via FNA verkregen leverweefsel, en waarin met succes de in de verkregen monsters aanwezige hoeveelheid leverweefsel ten opzichte van bloed wordt bepaald. Het onderzoek zal de volgende vragen beantwoorden:

- 1) Kan met FNA voldoende weefsel worden verkregen om geneesmiddelconcentraties in de lever met beschikbare methoden te evalueren?
- 2) Komen via FNA verkregen resultaten van lever-PK in het algemeen overeen met de resultaten van dikkenaaldbiopsie (CNB)?

- 3) Kunnen de gegevens bijdragen aan een multicompartimentaal farmacokinetisch model van geneesmiddelendispositie?
- 4) Is de FNA-techniek overdraagbaar naar klinische locaties (d.w.z. kan hij betrouwbaar worden uitgevoerd in gangbare fase I-onderzoekslocaties)?

De redenen waarom dit platform gunstig kan zijn voor het HCV-programma zijn onder andere:

- 1) Kennis van de geneesmiddelkinetiek in de lever kan een betere keuze tussen stoffen mogelijk maken.
- 2) Kennis van de geneesmiddelkinetiek in de lever kan een rationelere verkenning van dosis en toedieningsschema in vroege fase 2-onderzoeken mogelijk maken.
- 3) De gegevens zouden de interpretatie van intrinsieke en extrinsieke verschillen in plasmablootstelling vergemakkelijken.
- 4) Toegang tot leverweefsel zou mechanistische kennis van geneesmiddelconcentraties in de lever kunnen opleveren, waardoor een rationeler geneesmiddelontwerp mogelijk is. Zo kan bijvoorbeeld expliciet worden getest of de niveaus van belangrijke transporters de geneesmiddelconcentraties in de lever beïnvloeden. De mRNA- of eiwitgehalten van de transportereiwitten kunnen als covariabele worden gemeten en er kan worden onderzocht of deze de geneesmiddelconcentraties in de lever verklaren.

Het platform kan ook worden gebruikt bij de evaluatie van DAA-combinaties, in overbruggende PK-onderzoeken, in onderzoeken naar geneesmiddelinteracties (DDI), bij het evalueren van mogelijke vaste dosiscombinaties (FDC) en in lifecycle management of onderzoeken bij speciale populaties.

De criteria die gebruikt zullen worden om te bepalen of het platform bruikbaar is, zijn onder andere:

- 1) Lever-FNA dient uitvoerbaar te zijn in een fase 1-omgeving, en inschrijving moet snel zijn (bv. < ~6 maanden)
- 2) De nauwkeurigheid van de geneesmiddelconcentratie met behulp van FNA moet binnen een redelijk bereik liggen ten opzichte van die welke zijn verkregen uit dikkenaaldbiopsie. Aangezien deze geneesmiddelen sterk geconcentreerd zijn in de lever ten opzichte van het bloed, lijkt een geometrisch gemiddelde verhouding binnen een drievoud van CNB plausibel.
- 3) Om de methode bruikbaar te maken voor modellering van het levercompartiment, moet het haalbaar zijn om de lever bij een patiënt te bemonsteren met een frequentie die voldoende is om veranderingen tussen klaring uit het bloed en klaring uit de lever te detecteren.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het evalueren van de kans op succes bij het via FNA verkrijgen van leverweefselmonsters waaruit geneesmiddelconcentraties in de lever kunnen worden bepaald

Secundair:

1. Het bepalen van de steady-state farmacokinetiek in de lever van MK-7009 (bv. oppervlakte onder de curve van concentratie in de lever tegen de tijd, concentratie van geneesmiddel in de lever op 3, 12, 24, 48 en 72 uur na toediening, schijnbare terminale halfwaardetijd in de lever en verhouding lever tot plasma) uit een fijvenaalspiraas.
2. Het vergelijken van de uit FNA afgeleide lever-PK met de uit CNB afgeleide lever-PK.

Verkennde doelstellingen:

- (1) Het bepalen van het verband tussen lever-PK en plasma-PD (virustiter)
- (2) Het vergelijken van lever- en plasmablootstelling bij verschillende doses MK-7009
- (3) Het evalueren van de variabiliteit van de geneesmiddelconcentratie in de lever uit monsters van verschillende delen van de lever of in delen van hetzelfde CNB-monster
- (4) Het bepalen van verschillen in genexpressie van opnametransporters in de lever die mogelijk bijdragen aan verschillende geneesmiddelconcentraties in de lever in FNA-monsters en dikkenaaldbiopsen
- (5) Het bepalen van de invloed van de kwaliteit van FNA-monsters (aan de hand van percentage leverweefsel en RIN-score) op metingen van geneesmiddelconcentratie
- (6) Het evalueren van de immuunrespons (zoals T-celpopulaties in de lever via flowcytometrie) na behandeling, afgeleid uit FNA- en/of CNB-levermonsters en PBMC

Onderzoeksopzet

Het onderzoek zal met een adaptieve opzet in twee onderzoeksdelen worden uitgevoerd. In onderzoeksdeel 1 zullen patiënten die aan de inschrijvingscriteria voor het onderzoek voldoen op dag 1 worden gerandomiseerd naar 1 van 5 FNA/CNB-afnamesequenties op bepaalde tijdstippen (beschreven in rubriek 2.4.2 van het behandelingsplan). De FNA/CNB-afnamesequentie op bepaalde tijdstippen stelt de timing vast van de FNA/CNB ten opzichte van de tijd van de laatste behandelingsdosis. Tien patiënten zullen behandeling A ontvangen, die bestaat uit 600 mg MK-7009 tweemaal daags (BID) op dagen 1-6 en een enkele dosis op dag 7.

Elk FNA-tijdstip zal bestaan uit 4 FNA-passages, verkregen onder geleide van Doppler-echografie. De kwaliteit van elke FNA-passage (die de hoeveelheid bloedverontreiniging weerspiegelt) zal worden geregistreerd, samen met het totale aantal FNA-passages dat op elk tijdstip is verzameld.

Elke FNA-passage wordt beoordeeld op een kleurschaal van 1-4 (1=helder, 2=lichtroze, 3=donkerroze en 4=rood). Als een FNA-passage als 4 wordt beoordeeld, dan wordt deze weggegooid en vervangen door een andere FNA-passage. Het maximale aantal toegestane FNA-passages op elk tijdstip zal 5 passages zijn, maar die beslissing zal worden gebaseerd op het oordeel van de onderzoeker aangezien de patiëntveiligheid van het hoogste belang is.

CNB-monsters zullen ook op kleur worden beoordeeld en kunnen al naar gelang het oordeel van de onderzoeker worden vervangen door een tweede CNB-monster als het eerste monster als 4 wordt beoordeeld.

Op geselecteerde locaties op basis van operationele haalbaarheid zullen de vierde FNA-passages die op elk tijdstip worden genomen, in een aparte buis worden geplaatst voor flowcytometrische en functionele analyse.

Bloedmonsters voor plasma-PK zullen worden afgenomen vóór toediening op dag 1 (vóór de eerste dosis MK-7009), vóór toediening op dag 2 (~24 uur na de eerste dosis), vóór toediening op dag 3, vóór toediening op dag 5, vóór toediening op dag 7, na 0,5, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 en 24 uur na toediening op dag 7 en op volgende tijdstippen die samenvallen met de tijdstippen waarop FNA wordt afgenomen. Monsters voor plasmaeiwitbinding zullen ook worden afgenomen vóór toediening op dag 1 (vóór de eerste dosis MK-7009).

Beoordeling van HCV-virale belasting, virale resistentie en RNA-profiling zal ook worden uitgevoerd. In figuur 1-1 staat een overzicht van de onderzoeksopzet van deel 1 weergegeven.

Een tussentijdse analyse op futiliteit van de technische haalbaarheid van FNA-monsteranalyse zal worden uitgevoerd voorafgaand aan de inschrijving van extra patiënten in onderzoeksdeel 2. Als futiliteit niet wordt vastgesteld, zal het onderzoek doorgaan naar onderzoeksdeel 2, waarin patiënten op dag 1 zullen worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar MK-7009 300 mg of 600 mg, en toegewezen naar 1 van 5 FNA/CNB-afnamesequenties op bepaalde tijdstippen (beschreven in rubriek 2.4.2 van het behandelingsplan). In figuur 1-2 staat een overzicht van de onderzoeksopzet van deel 2 weergegeven.

MK-7009 zal tweemaal daags op dagen 1-6 en eenmaal op dag 7 worden toegediend. Gerandomiseerde patiënten zullen gedurende het gehele onderzoek Peg-IFN/RBV-therapie ontvangen.

Alle onderzoeksprocedures en afnamen van leverweefsels (via FNA en CNB), voor plasma-PK en eiwitbinding, en beoordelingen van HCV-virale belasting, virale resistentie en RNA-profiling zullen op dezelfde wijze als in onderzoeksdeel 1 worden uitgevoerd.

Zoals sterk aanbevolen door Amerikaanse en Europese regelgevende instanties, zullen patiënten na voltooiing van het onderzoek een evaluatie invullen en vervolgens in aanmerking komen voor het ontvangen van een volledige behandelingskuur van standaardzorg volgens plaatselijke richtlijnen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MK7009 (onderzoeksdelen 1 en 2) Alle doses MK-7009 zullen oraal en open-label worden toegediend met behulp van de fase 2-formulering, een met vloeistof gevulde capsule (die bekend staat als nLFC3), met behulp van zachte gelatinecapsules (SGC) in de sterkte van 150

mg. Op dagen 1-6 zal de ochtenddosering MK7009 in de kliniek worden toegediend. De avonddosering zal thuis worden ingenomen, ongeveer 12 uur na de ochtenddosering. Een medicatiedagboek zal worden verstrekt voor thuisdosering. MK7009 zal zonder beperkingen ten aanzien van voedsel worden ingenomen. Alleen op dag 7 zal MK-7009 in de kliniek als een enkele dosis worden toegediend na een nacht 8 uur nuchter te zijn geweest voor de afname van farmacokinetische monsters. Water zal worden beperkt 1 uur voor en 1 uur na de dosis onderzoeksgeneesmiddel. Het nuchter zijn zal tot 3 uur na toediening en/of na de FNA-procedure duren. Dosering in de kliniek en thuis zal elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip (± 30 minuten) gebeuren. Onderzoeksdeel 1: Behandeling A: 600 mg MK-7009 (4 x 150 mg capsules) BID toegediend op dagen 1 tot en met 6 en een enkele dosis van 600 mg MK-7009 (4 x 150 mg capsules) op dag 7 Onderzoeksdeel 2: Behandeling B: 300 mg MK-7009 (2 x 150 mg capsules) BID toegediend op dagen 1 tot en met 6 en een enkele dosis van 300 mg MK-7009 (2 x 150 mg capsules) op dag 7 Behandeling C: 600 mg MK-7009 (4 x 150 mg capsules) BID toegediend op dagen 1 tot en met 6 en een enkele dosis van 600 mg MK-7009 (4 x 150 mg capsules) op dag 7 Achtergrondtherapie (alleen onderzoeksdeel 2) Gepegyleerd interferon (Peg-IFN) en ribavirine (RBV) zullen gedurende het gehele onderzoek worden verstrekt (volgens de respectievelijke productinformatie, zie bijlage 7) aan gerandomiseerde patiënten in combinatie met MK7009. Peg-IFN alfa-2b (PegIntron[>]) zal gedurende het onderzoek in een dosis van 1,5 μ g/kg/week worden toegediend als wekelijkse subcutane injectie in de kliniek. Tussen elke dosis Peg-IFN alfa-2b moet een tussentijd van ongeveer 7 dagen liggen. RBV (Rebetol[>]) zal in een totale dagelijkse dosis van 600 mg tot 1400 mg op basis van het gewicht van de patiënt op dag 1 worden toegediend als tweemaal daagse orale doses (zie tabel 1-1) met voedsel volgens de productinformatie. Gedurende de geplande poliklinische bezoeken zal één dosis in de kliniek worden toegediend en wordt er één thuis ingenomen. Op dag 7 zal de ochtenddosering RBV na afloop van het 3 uur durende nuchter zijn na de toediening van MK-7009 en/of de FNA-procedure worden toegediend, afhankelijk van welke als eerste gebeurt. Op de andere dagen zullen de patiënten thuis tweemaal daags op ongeveer dezelfde tijden de medicatie innemen zoals ze ook op geplande bezoeken zouden doen. Als patiënten een dosis RBV overslaan, dan dienen ze de gemiste dosis op dezelfde dag zo snel mogelijk met voedsel in te nemen. Als er een hele dag voorbij is gegaan, dan moet de gemiste dosis worden overgeslagen en dient het normale toedieningsschema te worden hervat. Patiënten mogen niet de volgende dosis verdubbelen om de gemiste dosis >in te halen<. Een onderzoeksmedicatiedagboek zal aan patiënten worden verstrekt om de thuisdosering van RBV tijdens het onderzoek te registreren.

Inschatting van belasting en risico

Risico's :

- Mogelijke bijwerkingen van MK-7009
- fijnnaaldaspiraties
- kernnaaldbiopsie

Belasting:

- lichamelijk onderzoek
- bloedonderzoek
- toediening van MK-7009
- invullen van medicatiedagboekje

- (alleen voor studiedeel 2) : therapie met Peg-IFN en RBV

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive 1
Whitehouse Station, NJ 08889-0100
US

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive 1
Whitehouse Station, NJ 08889-0100
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)

- Man of vrouw tussen de leeftijd van 18 tot 65 jaar.
- Patiënten met een Body Mass Index (BMI) ≥ 18.5 kg/m² en ≤ 32.0 kg/m².
- De patiënt heeft chronisch gecompenseerde HCV-infectie met genotype 1, zoals gedefinieerd door positieve serologie voor HCV en waarneembaar HCV-RNA (>spiegels

≥ 10.000 IE/ml) in perifeer bloed.

- De patiënt heeft geen cirrose, zoals bevestigd door de FibroSure*/FibroTest® en/of plaatselijke procedures in het betreffende land (bijv. transiënte elastografie/Fibroscan).
- De patiënt is niet eerder behandeld voor chronische HCV-infectie of is eerder behandeld voor chronische HCV-infectie, gedefinieerd als:

De patiënt is al eerder behandeld met en heeft minstens 12 weken ononderbroken behandeling verdragen met combinatietherapie van goedgekeurd interferon (waaronder gepegyleerd interferon) en ribavirine voor HCV (patiënten die eerder met goedgekeurde NS3/4A proteaseremmers werden behandeld komen niet in voor opname in aanmerking) met ten minste een gedeeltelijke respons (daling van ≥ 2 -log₁₀ in HCV-RNA in week 12) en/of de patiënt is eerder behandeld met onderzoeksgeneesmiddelen en/of vaccins voor chronische infectie met HCV, buiten NS3/4A-proteaseremmers, hetzij alleen of in combinatie met andere goedgekeurde therapieën voor chronische infectie met HCV.

- De patiënt is in staat om het gebruik van anticoagulantia, niet-steroïde anti-inflammatoire middelen en aspirine te vermijden gedurende ten minste zeven (7) dagen voorafgaand aan de eerste leverbiopsie en verder gedurende het gehele onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De patiënt is minderjarig, is mentaal of wettelijk onbekwaam.
- De patiënt heeft een voorgeschiedenis van beroertes, chronische epileptische aanvallen of een ernstige neurologische stoornis.
- De patiënt behaalde geen virale respons op een eerdere behandeling met een therapie die gebaseerd is op goedgekeurd interferon (d.w.z., is een 'null responder'). Virale respons is gedefinieerd als ≥ 2 -log₁₀ afname in HCV viraal RNA binnen de eerste 12 weken van therapie.
- De patiënt is eerder behandeld met een NS3/4A proteaseremmer (als onderzoeksgeneesmiddel of als goedgekeurd middel) voor een chronische infectie met HCV.
- Aanwijzingen voor brugvormende fibrose van hoge graad (bijv. een METAVIR-score >3 , Ishak-score >4 of Scheuer-score >3) aan de hand van eerdere leverbiopsieën binnen 3 jaar voorafgaande aan het begin van het onderzoek en/of een niet-biopsieprocedure (zoals een Fibroscan) volgens plaatselijke richtlijnen.
- De patiënt heeft aanwijzingen voor of een voorgeschiedenis van chronische hepatitis die niet door HCV-infectie is veroorzaakt met inbegrip van, maar niet beperkt tot niet-virale HCV-hepatitis, niet-alcoholische steatohepatitis (NASH), geneesmiddelgeïnduceerde hepatitis of auto-immuun hepatitis.
- De patiënt heeft klinisch aanwijzingen of laboratoriumbewijs voor cirrose of een andere gevorderde leverziekte.
- De patiënt heeft een voorgeschiedenis van klinisch significante ongecontroleerde endocriene, gastro-intestinale, cardiovasculaire, hematologische, immunologische, nier-, ademhalings- of urogenitale afwijkingen of ziekten.
- De patiënt heeft een voorgeschiedenis van klinisch significante neoplastische ziekte (waaronder leukemie, lymfoom, kwaadaardig melanoom) of myeloproliferatieve ziekte, ongeacht de tijd sinds behandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 9

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Nog niet beschikbaar

Generieke naam: vaniprevir

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: PegIntron

Generieke naam: peginterferon-alfa-2b

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Rebetol

Generieke naam: ribavirine

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-09-2012

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Afgewezen
Datum: 12-10-2012
Soort: Eerste indiening
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	ID
EudraCT	EUCTR2012-003284-21-NL
CCMO	NL41782.078.12
Ander register	Nog niet bekend