

EEN MULTICENTRISCH, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK, VOOR HET NAGAAN VAN DE EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN CERTOLIZUMAB PEGOL IN COMBINATIE MET METHOTREXAAT TIJDENS DE INDUCTIE EN BEHOUD VAN EEN KLINISCH RESPONS BIJ EEN BEHANDELING VAN DMAR-NAÏVE VOLWASSENEN MET VROEGE FASE REUMATOIDE ARTHRITIS

Gepubliceerd: 05-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

De studie heeft de volgende 3 belangrijke doelstellingen met betrekking tot de behandeling van DMARD-naïve volwassene, vroege, actieve, RA, gediagnosticeerd binnen 1 jaar voorafgaande aan de screening met behulp van de indelingscriteria van de 2010...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON37680

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RA0055

Aandoening

- Immuunstoornissen NEG

Synoniemen aandoening

Reumtoide Arteritis, vroege fase Reumatoide Artritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: UCB Pharma

Overige ondersteuning: UCB SA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Certolizumab, DMAR naief, Metotrexaat, vroege Rheumatoide arteritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Period1; primaire onderzoeksvariabele is het aandeel van de patienten in de terugval (gedefinieerd als DAS28 [ESR] < 2.6 op Week 40 en Week 52 bezoeken) op Week 52

Periode-2; primaire onderzoeksvariabele is het aandeel van de patienten met behoud van LDA (DAS28 [ESR] *3.2) vanaf Week 52 totaan Week 104 zonder flare

Secundaire uitkomstmaten

Periode 1; belangrijkste secundaire werkzaamheid variabele is: het aandeel patienten met behoud van LDA (gedefinieerd als DAS28 [ESR] *3.2 op Week 40 en Week 52 bezoeken) op Week 52.

beoordeeld vanaf baseline bezoek tot Week 52 - voor details zie pagina 22-24 van het protocol

Periode 2; belangrijkste secundaire onderzoeksvariabele is het aandeel patiënten met behoudende remissie op Week 52 en handhaven van hun remissie (DAS28 [ESR] < 2.6) vanaf Week 52 via Week 104 zonder flairing

Radiographische, Klinische en patiënt gemeld variabelen zullen worden beoordeeld van Week 0 tot Week 104/ vroegtijdig stop bezoek en van Week 52 tot Week 104/ vroegtijdig stop - voor meer informatie zie pagina 25-27 van het protocol

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reumatoïde artritis (RA) is een chronische systemische ontstekingsziekte die is geassocieerd met significante morbiditeit en mortaliteit. De ziekte wordt gekenmerkt door een ontsteking van de synoviale beklede diarthrodial gewrichten die kan leiden tot pijn, zwelling en gezamenlijke schade met secundaire misvorming en progressieve handicap en bijzondere waardevermindering van patiënt gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven. Geschat wordt dat ongeveer 1% van de bevolking wereldwijd RA (Lawrence et al., 1998 heeft).

Anti-TNF medicijnen hebben een onovertroffen werkzaamheid en geven een sterke verbetering van patiënten met RA. Bovendien, is bij het gebruik van biologicals aangetoond dat vermindering van de structurele schade van gewrichten is waargenomen via radiografische evaluaties, een gebied waar synthetische DMARDS eerder mislukte (Smolen, 2009b). Er is uitgebreid bewijs dat hoe vroeger de behandeling en de daaruit voortvloeiende vermindering van de structurele gezamenlijke schade, hoe beter de lange termijnresultaten (Smolen et al., 2009a; Aletaha et al., 2009)

De behandeling van ernstige, actieve en progressieve RA in volwassenen die niet

3 - EEN MULTICENTRISCH, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK, ...

1-05-2025

eerder behandeld zijn met methotrexaat (MTX) of andere DMARDs voor de indicatie, worden opgenomen voor een behandeling met anti-TNF, Remicade®, en bij volwassenen niet eerder behandeld met MTX voor de anti-TNFs, Enbrel®, Humira® en Simponi®. De patiënten populaties in de klinische studies waren allen MTX-naïve patiënten met een RA ziekteduur van minder dan 2 of 3 jaar. Hier werd gemeld dat gezamenlijke erosie al binnen 6 maanden van de start van de ziekte optreedt en dat progressie van schade snel kan optreden in de eerste 2 jaar (Lindqvist et al., 2003). Om deze redenen wil UCB de RA patiënten in een vroeg stadium evalueren door inclusie van patiënten binnen 1 jaar na het optreden van de symptomen en diagnose van RA.

Doel van het onderzoek

De studie heeft de volgende 3 belangrijke doelstellingen met betrekking tot de behandeling van DMARD-naïve volwassene, vroege, actieve, RA, gediagnosticeerd binnen 1 jaar voorafgaande aan de screening met behulp van de indelingscriteria van de 2010-RA ACR/EULAR:

1. Te laten zien dat een behandeling met CZP + MTX doeltreffender is dan de oorspronkelijke behandeling met PBO + MTX, gebaseerd op het verkrijgen van remissie (gedefinieerd als DAS28 [ESR] < 2.6 op Week 40 en Week 52 bezoeken).
2. Aan te tonen dat LDA (DAS28 [ESR] *3.2) kan worden gehandhaafd met CZP + MTX, met behulp van de standaard onderhoudsdosering of een verlaagde frequentie van de CZP administratie.
3. Voor de evaluatie van de veiligheid en de werkzaamheid van de herintroductie van standaard CZP dosering regime in het herstellen van flaire LDA na een ziekte.

Onderzoeksopzet

Dit is een 24-maand (104 week) gerandomiseerde, dubbelblind, parallelle gegroepeerd, placebo-gecontroleerde fase 3 studie bestaande uit 2 opeenvolgende perioden van 52 weken elke; Periode-1 = 0 Week Week 52 en periode 2 = 52 Week tot Week 104. Een Follow-Up zal worden uitgevoerd 10 weken na de laatste dosis van studie drug.

Periode 1; Patiënten zullen willekeurig toegewezen worden op baseline bezoek (Week 0) 1 van 2 behandelingsgroepen in een verhouding van 3: 1

Periode 2; De patiënten zullen worden gerandomiseerde naar de CZP + MTX arm in periode 1 en die in aanhoudende LDA (gedefinieerd als DAS28 [ESR] *3.2 op 40 weken en 52) op Week 52 zal worden re-randomized in 1 van 3 behandelingsgroepen in een verhouding van 2: 3: 2 (standaard onderhoudsdosis

van CZP 200 mg elke 2 weken + MTX, verminderd frequentie doseren van CZP 200 mg elke 4 weken + MTX en PBO + MTX)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Subcutane injectie van Certoluzimab (400 mg eenmaal per 2 weken (period1) of 200 mg eenmaal elke 4 weken (periode 2)) of placebo samen met orale methotrexaat conform SPC voor Rheumtoide artheritis.

Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op gegevens uit klinische studies, heb meer dan 12,104 patiënten (met inbegrip van ten minste 463 gezonde vrijwilligers, 117 patiënten met psoriasis, 4274 patiënten met de ziekte van Crohn en 6,780 patiënten met reumatoïde artritis, 270 onderwerpen met artritis psoriatica en 200 onderwerpen met axiale spondyloarthritis) ontvangen ten minste één dosis van certolizumab pegol (de drug van de studie). Bovendien, uit gegevens op basis van post-marketing surveillance (verkochte certolizumab pegol), schat UCB Pharma SA dat meer dan 30.000 patiënten met de ziekte van Crohn of reumatoïde artritis ten minste één dosis van certolizumab pegol (beschikbaar op de markt sinds 2008) heeft ontvangen. Certolizumab pegol is gebleken een aanvaardbaar veiligheidsprofiel te hebben als een TNF inhibitor en over het algemeen goed verdragen. Bijwerkingen aan certolizumab pegol, eventueel gerelateerde gemeld via post-marketing toezicht, zijn niet verschillend van die gemeld in de klinische studies.

Proefpersonen ondergaan bij ieder bezoek een minimaal lichamelijk onderzoek. Tijdens screening, week 52, week 104 een Röntgen foto van gewrichten en een ECG (hartfilmpje). Verder worden bloed afgenomen in week 0, 12 en 24,52,64, 76,84 en 92 voor verscheidene analyses

De proefpersoon heeft een risico van 1/3 op het krijgen van placebo en heeft kans op bijwerkingen waaronder infecties en parasitaire aandoeningen (15, 5% bij patiënten op Cimzia en 7,6 % bij patiënten op placebo) en algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen(10% bij patiënten en 9,7 % bij placebo), voor specificaties zie B1 tekst Cimzia. Verder wordt de veiligheid en verdraagbaarheid van de Cimzia in detail besproken in de huidige onderzoeker van Brochure (IB, versie 23 september 2011)

Daarentegen is in twee voorgaande fase 3 studies, CDP870-027 en CDP870-050, aangetoond dat CZP 400 mg bij weken 0, 2, en 4 gevolgd door 200 mg elke 2 weken doeltreffend was in het verminderen van tekenen en symptomen van RA, alsmede het voorkomen van schade aan de constructie van de gewrichten. Daarnaast zullen de patiënten in een vroeg stadium worden behandeld met een biologische agens gecombineerd met een niet-biologische DMARD, waarbij al eerder is aangetoond

dat vermindering van de progressie van structurele schade sterker kan zijn dan beginnen met een niet-biologische DMARD alleen.

Contactpersonen

Publiek

UCB Pharma

Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BE

Wetenschappelijk

UCB Pharma

Allée de la Recherche 60
B-1070 Brussels
BE

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. Er is een door de institutionele toezichtsraad/onafhankelijke ethische commissie goedgekeurd informatie- en toestemmingsformulier ondertekend en gedagtekend door de proefpersoon voordat er een onderzoeksprocedure plaatsvindt.

6 - EEN MULTICENTRISCH, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK, ...

1-05-2025

2. Voordat er bloed afgenomen kan worden voor de genomische, genetische en proteomische analyse, moeten de proefpersonen een door de institutionele toezichtsraad/onafhankelijke ethische commissie goedgekeurd schriftelijk informatie- en toestemmingsformulier voor genoomanalyse op farmaceutica ondertekend en gedagtekend hebben.
3. Naar het oordeel van de onderzoeker wordt de proefpersoon gezien als betrouwbaar en als iemand die in staat is om zich te houden aan het protocol (bv. in staat om dagboeken te begrijpen en in te vullen), aan het bezoekschema of aan de toediening van de medicijnen.
4. De proefpersoon is een man of een vrouw en moet bij het screeningbezoek ten minste 18 jaar zijn.
5. Vrouwelijke proefpersonen moeten minimaal 1 jaar postmenopauzaal zijn, door een operatie geen kinderen meer kunnen krijgen, of bij de screening doeltreffend een aanvaardbare wijze van hormonale anticonceptie (ofwel via de mond/de huid/een implantaat, een spiraaltje, ofwel een barrièremethode en zaaddodend middel) toepassen. Enkel onthouding is geen aanvaardbare methode. Proefpersonen moeten ermee instemmen om de juiste anticonceptie toe te passen tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 10 weken (of langer, indien vereist bij de plaatselijke regelgeving) na de laatste toediening van de onderzoeksbehandeling. Mannelijke proefpersonen moeten ermee instemmen om ervoor te zorgen dat zij of hun vrouwelijke partner(s) de juiste anticonceptiemiddelen gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 10 weken (of langer, indien vereist bij de plaatselijke regelgeving) nadat de proefpersoon de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel ingenomen heeft.
6. Bij proefpersonen moet de op volwassen leeftijd begonnen RA minder dan 1 jaar voor het screeningbezoek gediagnosticeerd zijn, zoals gedefinieerd in de 2010 ACR / EULAR-classificatiecriteria.
7. Proefpersonen moeten bij de screening en baseline nooit eerder DMARD*s genomen hebben (behalve antimalariamiddelen, zie rubriek 6.2.2).
8. Proefpersonen moeten bij de screening een positief RF- of een positief ACPA-resultaat hebben.
9. Proefpersonen moeten actieve RA-ziekte hebben, zoals gedefinieerd door:
 - * * 4 gezwollen gewrichten en * 4 slappe gewrichten (DAS28-score voor gewrichtsletsel) bij de screening en baseline.
 - * DAS28(ESR) >3.2 bij de screening en baseline.
 - * CRP *10 mg/l bij de screening en/of ESR *28 mm/uur bij de screening en baseline.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Vrouwelijke proefpersonen die de borst geven, zwanger zijn of van plan zijn om zwanger te worden tijdens het onderzoek of binnen 10 weken na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
2. De proefpersoon heeft eerder aan dit onderzoek deelgenomen en heeft een behandeling met CZP ondergaan, of heeft eerder CZP ontvangen in of buiten een ander klinisch onderzoek.
3. De proefpersoon heeft in de afgelopen 3 maanden aan een ander onderzoek van een experimenteel geneesmiddel of medisch apparaat deelgenomen of neemt op dit moment

deel aan een ander onderzoek van een experimenteel geneesmiddel of medisch apparaat.
4. De proefpersoon heeft een bekende overgevoeligheid voor bestanddelen van CZP of heeft een voorgeschiedenis van een negatieve reactie op polyethyleenglycol (PEG).

5. Proefpersonen mogen geen secundaire, niet-inflammatoir type musculoskeletale aandoening

(bv. osteoartritis of fibromyalgie) hebben die naar het oordeel van de onderzoeker symptomatisch genoeg is om de evaluatie van de uitwerking van het onderzoeksgeneesmiddel op de primaire diagnosestelling van RA van de proefpersoon te beïnvloeden.

6. Proefpersonen mogen geen diagnose van een andere inflammatoire artritis (bv. psoriatische artritis of ankyloserende spondylitis), noch een functionele capaciteit van IV volgens de classificatie van Steinbrocker hebben.

Proefpersonen mogen in de afgelopen 3 maanden of binnen 5 halfwaardetijden vóór de baseline (welke tijd het langste is) geen enkele experimentele niet-biologische behandeling gekregen hebben.

8. Proefpersonen mogen vóór de baseline geen enkele experimenteel of goedgekeurd biologisch middel (bv. anti-TNF-therapie, anti-IL1 of IL6 enz.) gekregen hebben.

9. Proefpersonen mogen de volgende medicijnen niet gebruikt hebben op de manier die vermeld staat in de kolom met exclusiecriteria in de tabel 6.1 van het studieprotocol.

10. Gelijktijdige maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit (proefpersonen met minder dan 3 weggesneden basaalcelcarcinomen of met cervicaal carcinoma in situ na een geslaagde operatie die meer dan 5 jaar vóór de screening behandeld zijn, mogen opgenomen worden.)

11. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van een lymfoproliferatieve stoornis, onder andere een lymfoom of tekenen en symptomen die op een lymfoproliferatieve ziekte wijzen.

12. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van bloeddyscrasie.

13. Proefpersonen met een huidige of recente voorgeschiedenis, zoals bepaald door de onderzoeker, van ernstige, progressieve en/of ongecontroleerde nier-, lever-, bloed-, maag-, darm-, endocriene long-, hart-, zenuw- of hersenziekte of een andere significante immunologische/inflammatoire ziekte, onder andere systemische lupus erythematosus, inflammatoire darmziekte.

14. Proefpersonen met congestief hartfalen, zoals gedefinieerd door de classificatiecriteria uit 1994 van de New York Heart Association (New York Hartstichting).

15. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van, of een vermoede, demyelinisering van het centrale zenuwstelsel (bv. multiple sclerose of optische neuritis).

16. Proefpersonen met elke andere aandoening (d.w.z. klinisch significante laboratoriumwaarden) die naar het oordeel van de onderzoeker de proefpersoon ongeschikt zou maken voor opname in het onderzoek.

17. Proefpersonen met een waarde van $>1,5$ x de ULN voor elke willekeurige van de volgende leverfunctietests (LFTS) bij de screening:

* Aspartaat aminotransferase (AST) (glutamaat oxaalacetaat transaminase [GOT])

* Alanine aminotransferase (ALT) (glutamaat-pyruvaat transaminase [GPT])

18. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van chronisch alcohol- of drugsmisbruik in het afgelopen jaar.

19. Proefpersonen met elke willekeurige psychiatrische aandoening die, naar het oordeel van de onderzoeker, het vermogen van de proefpersoon om aan dit onderzoek deel te nemen in gevaar kan brengen of zou aantasten.

20. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van, of op dit moment aanwezige, klinisch actieve infectie (waaronder infecties die geverifieerd zijn d.m.v. een röntgenfoto) met histoplasma, coccidioides, paracoccidioides, pneumocystis, niet-tuberculeuze mycobacteriën, blastomyces of aspergillus.

21. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van chronische of terugkerende infecties (>3 episodes in het afgelopen jaar waarvoor antibiotica of antivirale middelen nodig waren), een recente ernstige of levensbedreigende infectie in de 6 maanden voor het baselinebezoek (waaronder herpes zoster), ziekenhuisopname voor enige infectie in de afgelopen 6 maanden of elk momenteel aanwezig teken of symptoom dat op een infectie kan wijzen.

22. Proefpersonen met een hoog risico van infectie (bv. beenzweren, een blijvende urinekatheter en aanhoudende of terugkerende borstkasinfecties en proefpersonen die permanent bedlegerig zijn of aan een rolstoel gebonden zijn).

23. Proefpersonen met gelijktijdige acute of chronische virale hepatitis B of C.

24. Proefpersonen met een bekende humaan-immunodeficiëntie virus infectie (hiv-infectie).

25. Proefpersonen die binnen 8 weken voor de baseline een levende of verzwakte vaccinatie gekregen hebben. Levende of verzwakte vaccinaties mogen niet gelijktijdig met CZP gebruikt worden tijdens de onderzoeksperiode.

26. Proefpersonen met bekende TB-ziekte, een hoog risico op het oplopen van TB-infectie of latente TB-infectie volgens onderstaande definities:

a. Bekende TB-ziekte

*Momenteel actieve TB-ziekte of klinische tekenen en symptomen die TB doen vermoeden.

*Voorgeschiedenis van actieve TB-ziekte met aantasting van een orgaanstelsel (klinisch gedocumenteerd).

*Thoraxfoto als bewijs van voorbije actieve TB-ziekte (niet klinisch gedocumenteerd), die apicale longfibrose, pleurale verdikking, verkalkte longknobbeltjes, verkalkte hilaire lymfeknobbels, pericardiumverkalking zou kunnen omvatten.

b. Hoog risico op het oplopen van TB-infectie

*Bekende blootstelling aan een andere persoon met actieve TB-ziekte <3 maanden voor de screening.

*Hoog risico op toekomstige blootstelling aan een andere persoon met actieve TB-ziekte:

1. Tijd doorgebracht in een gezondheidszorgomgeving.

2. Tijd doorgebracht in een instelling waar een potentieel nauw contact was met personen met een TB-infectie.

c. Latente TB-infectie - Personen die niet voldoen aan criterium *a* of *b*, maar die wel voldoen aan een van de volgende criteria, ongeacht of ze al dan niet eerder voor TB behandeld zijn:

*Momenteel PPD-positief (+) (de test moet * 3 maanden voor de screening uitgevoerd zijn) (Een positieve PPD wordt gedefinieerd als *5 mm verharding 48 tot 72 uur na intradermale injectie van 5 TU PPD-S of 2 TU PPD-RT23, ongeacht de voorgeschiedenis van de proefpersoon m.b.t. BCG-vaccinatie).

of

*Eerder gedocumenteerde voorgeschiedenis van een ernstige positieve PPD-reactie (test >3 maanden voor de screening uitgevoerd) en

1. Elispot (*3 maanden voor de screening uitgevoerd) positief of onbestemd

of

2. QuantiFERON (*3 maanden voor de screening uitgevoerd, alleen als Elispot niet beschikbaar is) positief of onbestemd.

- Proefpersonen zonder gedocumenteerde voorgeschiedenis van een ernstige positieve PPD-test kunnen alleen de PPD-test voor de screening ondergaan.
- Uitzondering van exclusie criterium *c* is alleen toegestaan als met de behandeling voor latente TB-infectie begonnen wordt, of ten minste 4 weken voor toediening van het onderzoeksgeneesmiddel begonnen is en als de behandeling op het moment van toetreding tot het onderzoek nog gaande is. Behandeling voor latente TB-infectie omvat bijvoorbeeld behandeling met iso-nicotinezuur-hydrazide/isoniazide (INH) gedurende 9 maanden (met vitamine B6); er zou een ander behandelregime voor latente TB-infectie overwogen moeten worden als de proefpersoon in een land woont, of pas daaruit geëmigreerd is, met een hoog endemisch percentage INH-resistente TB of voor meerdere geneesmiddelen resistente TB.
- Verslagen van resultaten van PPD-tests die niet bij de screening, maar *3 maanden voor de screening uitgevoerd zijn en die elders vandaan komen, moeten gedocumenteerd worden met de exacte meting van de verharding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-08-2012
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cimzia

Generieke naam:	Certolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	methotrexaat
Generieke naam:	methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2013

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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	EUCTR2011-001729-25-NL
CCMO	NL38097.058.12