

Mesenchymale stromale cellen voor de behandeling van therapie-resistente jeugdreuma op de kinderleeftijd

Gepubliceerd: 18-09-2013 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Onderzoeken of intraveneuze MSC een veilige behandeling is voor kinderen met therapie-resistente jeugdreuma.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39754

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MSC-JIA

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

jeugdreuma (juvenile idiopathische artritis)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: ZonMw Translationeel Adult Stamcelonderzoek (TASO-grant)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: juveniele idiopathische artritis, mesenchymale stam cel, mesenchymale stromale cel, therapie resistent

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totaal aantal bijwerkingen in de 3 maanden voorafgaand aan MSC infusie en het aantal bijwerkingen 3 maanden na MSC infusie.

Secundaire uitkomstmaten

ACR Ped 30 criteria moeten gehaald worden.

Klinische resultaten:

De meest gebruikte vragenlijst voor JIA is de Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ). Bij kinderen met JIA, is de Juvenile Arthritis Functionality Scale (JAFS) ontwikkeld, die detecteert met een grotere nauwkeurigheid de functionele gevolgen van artritis in specifieke delen van het lichaam dan een standaard vragenlijst zoals de C-HAQ. Normale evaluatie van JIA omvat: gewrichtsindex van gevoelige gewrichten, evaluatie van de bewegingsbeperkingen (EPM-ROM schaal). Een gewogen gewrichtsscore verbetert de informatie doordat verschillende gewrichten een andere impact hebben op patiënten-welzijn aangezien een ontstoken kleine vinger gewricht van de niet-dominante hand heeft niet dezelfde problemen geeft als een ontstoken enkel.

ACR Pedi 30, 50, 70 en 90 scores worden het meest gebruikt voor klinische trials. Een samengestelde ziekte-activiteitsscore voor JIA de Juvenile

Arthritis Disease Activity Score (JADAS), heeft het voordeel dat de meting van de actuele ziekteactiviteit en de vergelijking van de absolute respons van een patient kan worden vergeleken met de respons van een andere patiënt aangezien het het absolute niveau van ziekte-activiteit kwantificeert met een samengesteld getal op een continue schaal.

Al het bovenstaande zal worden geëvalueerd, omdat al deze parameters complementair zijn. Ten slotte zal de voorgestelde voorlopige definitie van minimale ziekte-activiteit in polyarticulaire JIA en de voorgestelde voorlopige definitie van inactieve ziekte in polyarticulaire JIA worden geëvalueerd.

Radiologische resultaten:

MRi van aangedaan gewricht waarbij de radioloog niet wordt ingelicht over stadium van behandeling.

Synoviale aankleuring, bot oedeem, verlies van kraakbeen en bot erosie zullen allemaal worden gescoord als afwezig, mild, matig en ernstig in beide gewrichten. Over het geheel genomen is er redelijke (graad B) mate van bewijs dat een MRI een nauwkeurige diagnostische methode is voor het evalueren van synovium en kraakbeen en voor de beoordeling van de klinische respons op de behandeling van de perifere gewrichten bij JIA.

Laboratorium uitkomsten:

BSE en CRP.

Lymfocyten subpopulaties (effector en regulerende subpopulaties), cytokines in

het serum en van supernatant van gestimuleerde PBMC's (onderzocht met Luminex).

Ook de in vitro onderdrukking door MSC van de proliferatie van gestimuleerde PBMCs. Verder zijn we geïnteresseerd in de responsiviteit van effector-T-cellen op regulatoire T-cel gemedieerde onderdrukking, omdat we hebben gemerkt dat bij JIA de effector-T-cellen niet meer reageren op Treg-gemedieerde onderdrukking.

De MSC behandeling zou een "reset" kunnen induceren van de effectorcellen zodat zij nu wel effectief worden onderdrukt door gebruikelijke T-regs.

MRP-eiwitten in het serum worden bepaald.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jeugdreuma is de meest voorkomende reumatische ziekte bij kinderen waarbij permanente schade kan optreden aan de gewrichten. Gelukkig kan een groot deel van de kinderen met jeugdreuma tegenwoordig goed worden behandeld met geneesmiddelen. Er is echter nog steeds een categorie kinderen bij wie de jeugdreuma zelfs met de nieuwste biologische geneesmiddelen niet onder controle te krijgen is. Zij lijden vaak veel pijn en kunnen zich niet meer goed bewegen omdat de gewrichten verwoest worden door de voortgaande ziekte. Dit leidt op den duur tot invaliditeit en verminderde kwaliteit van leven. Veelal kunnen deze kinderen ook niet zonder hoge doses prednison met verandering van de lichaamsbouw (ernstige groeivertraging en forse gewichtstoename) als een van de vele schadelijk bijeffecten. Een beenmergtransplantatie met bloedvormende stamcellen kan dan soms uitkomst bieden, maar dit is een behandeling met nog meer bijwerkingen welke soms zelfs fataal afloopt. Een ander soort stamcellen die zich in het beenmerg bevinden worden mesenchymale stamcellen (MSC) genoemd en blijken een sterke afweeronderdrukkend effect te hebben. Tegenwoordig worden deze cellen via een infuus gegeven aan kinderen die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan en bij wie het nieuwe beenmerg het eigen lichaam zo fors aanvalt dat dit levensbedreigend wordt en niet meer reageert op prednison. Er zijn momenteel al meer dan 700 patiënten in Europa met MSC behandeld voor deze ziekte, waarbij gezien werd dat het een veilige behandeling is. Vanwege het sterk afweeronderdrukkende effect van MSC zijn vele onderzoeksgroepen geïnteresseerd geraakt in het therapeutisch effect hiervan bij autoimmuunziekten zoals diabetes, multipale sclerose, SLE en de ziekte van Crohn. Over de hele wereld worden momenteel patiënten met deze ziekten in

onderzoekssetting behandeld met MSC. Ook zijn al vele patiënten behandeld met MSC die deze cellen direct in hun gewricht gespoten kregen. De veiligheid van deze lokale behandeling bleek goed te zijn aangezien er na gemiddeld ruim 6 jaar geen tumoren gezien werden in de 45 grote gewrichten in de ene serie en ook niet in de 213 grote gewrichten (met name knie en heup) in een andere studie.

Op basis van uitgebreid preklinisch onderzoek van onszelf en andere onderzoeksgroepen blijkt dat MSC in staat zijn om experimentele gewrichtsontsteking af te remmen en verergering te voorkomen. Om te kijken of ook kinderen met een zeer ernstige vorm van jeugdreuma baat kunnen hebben bij injectie in een gewricht met MSC willen we dit onder zorgvuldig gecontroleerde omstandigheden bij 8 kinderen onderzoeken. De patiënten die in aanmerking komen voor deze studie betreft jeugdreuma patiënten van minstens 4 jaar oud die behandeld worden volgens de aanbevelingen ter behandeling van jeugdreuma van het *American College of Rheumatology* en die hebben gefaald op methotrexaat en een biological en bij wie elke volgende in te stellen behandeling een onzekere uitkomst zou hebben (en derhalve dus ook experimenteel is). Wij zullen deze patiënten zeer uitgebreid vervolgen (middels polikliniekbezoek, herhaalde bloedafnames, gewrichtsscopiaeën en herhaalde MRI) om het effect van de MSC op de ziekte en eventuele bijwerkingen goed te kunnen monitoren. Wij hopen dat toediening van MSC een zeer effectief en veilig alternatief biedt voor die categorie van jeugdreuma patiënten bij wie de standaard therapieën de ziekte niet in remissie hebben gebracht.

Juvenile idiopathische artritis (JIA) is een veel voorkomende kinderziekte met een prevalentie van 1 per 1000 kinderen . Artritis en verwante aandoeningen , zoals JIA , kosten de Amerikaanse economie bijna \$ 128.000.000.000 per jaar in de medische zorg en indirecte kosten, met inbegrip van gederfde lonen en productiviteit . De presentatie , beloop en de respons op de behandeling verschillen van zijn volwassen tegenhanger Reumatoïde Artritis (RA) . Ernstige vormen zoals Systemische JIA en polyarticulaire JIA worden geassocieerd met significante invaliditeit en verlies van kwaliteit van leven , maar ook tal van bijwerkingen van chronische aantasting van het immuunsysteem , waaronder corticosteroïden . De invoering van de biologische agentia zoals blokkers van TNF alfa receptor , IL - 1receptor en IL - 6receptor geven sterk verbeterde resultaten . De jaarlijkse kosten van deze biologics zijn ongeveer 11.000 Euro . Echter een deel van deze kinderen blijft ongevoelig voor al deze zeer dure geneesmiddelen . We waren de eersten die eerder lieten zien dat een andere vorm van cellulaire therapie , autologe SCT effectief was in ongeveer 50 % van deze kinderen , zelfs na 8 jaar follow-up . Het is geassocieerd met complicaties door de myeloablatie en diepe immunosuppressie zoals dodelijke infecties en haemophagocytosis .

Gezien de immunosuppressieve effecten van mesenchymale stromale cellen (MSC) en klinische responsen waargenomen in diermodellen en de huidige humane studies in de behandeling van resistente graft-versus- host ziekte , diabetes , SLE en reumatoïde artritis , is de toepassing van allogene MSC een aantrekkelijke en veilige optie zeer relevant kan blijken te zijn voor deze groep met de

slechtste klinische uitkomst . Patiënten met therapieresistente JIA hebben ernstige invaliditeit en verlies van kwaliteit van leven en hebben vaak een leven lang financiële kosten verbonden aan hun ziekte. Wanneer doeltreffend dan kunnen deze jonge kinderen hun capaciteit voor scholing , werk en sociale activiteiten behouden. Toepassing van MSC is heel eenvoudig in vergelijking met hematopoietische stamceltransplantatie . Het kan worden uitgevoerd als een korte dagbehandelingsprocedure en benodigt geen gevaarlijke behandeling met myelo - ablatieve medicatie. De huidige ervaring binnen de Europese Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT) van meer dan 700 patiënten met aGVHD na allogene SCT zien dat allogene MSC infusie veilig is. Een systematische review van 8 RCT's , waaronder 321 patiënten met ischemische beroerte, de ziekte van Crohn , cardiomyopathie , myocardinfarct , graft-versus- host ziekte en gezonde vrijwilligers die intravasculaire (zowel autologe als allogene) MSC heeft geen associatie getoond tussen acute infusionele toxiciteit , orgaan complicaties , infectie , dood of maligniteit . Er was wel een significant verband tussen MSC en voorbijgaande koorts (< 2uur). Ook in de 189 refractaire RA patiënten die een allogene MSC ontvingen , waren de meeste bijwerkingen mild en van voorbijgaande aard (zoals voorbijgaande koorts na infusie aanhoudt maximaal 2 uur) , er was slechts een patiënt die een ernstig ongewenst voorval dat leidde tot het staken van de behandeling met MSC. Toedienen van MSC aan nog meer Reumatoïde Artritis patiënten zal ons niet meer leren over de veiligheid en werkzaamheid bij RF - negatieve JIA (> 90 % van alle JIA) , omdat uit een pathofysiologische , klinische , therapeutische en prognostische oogpunt dit een totaal andere ziekte-entiteit is . Wij geloven dat intraveneuze infusie van MSC door therapie-resistente JIA patiënten goed zal worden verdragen en dit ons zal toelaten om het een effect te schatten om verdere studies te kunnen plannen.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken of intraveneuze MSC een veilige behandeling is voor kinderen met therapie-resistente jeugdreuma.

Onderzoeksopzet

De studie is een prospectieve patiënt-trial. De patiënt is zijn eigen historische controle met betrekking tot werkzaamheid. Met betrekking tot de veiligheid van MSC is de controlegroep de JIA-patiënten die niet werden behandeld met MSC als weergegeven in Pharmachild (een Geneesmiddelenbewaking database voor JIA patiënten).

Studie schema:

Wk -13 Regulier polikliniek bezoek: Uitleg over de studie en het overhandigen van studie-informatie en informed consent formulieren.

Wk -12 Reguliere telefonische afspraak na 1 week waarbij mededelen lab-uitslagen en vragen naar de mening omtrent de studie en het beantwoorden

van vragen. Als zij instemmen met de studie dan sturen zij de getekende en gedateerde informed consent formulieren terug naar ons in tweevoud. Start van het bijhouden van de bijwerkingen bij aankomst van de ICF.

Wk 0 : gepland poliklinisch bezoek , MRI met contrast , venapuncture , MSC infusie

Wk 4 : Extra poliklinisch bezoek , venapunctie

Wk 8 : Extra poliklinisch bezoek , venapunctie , MRI en alleen indien nodig extra MSC iv

Wk 12 : gepland poliklinisch bezoek , venapunctie

Wk 16 : Extra poliklinisch bezoek met venapunctie en alleen indien nodig extra MSC iv

Wk 28 : (3 maanden na de laatst mogelijke MSC - infusie) Stop bijhouden milde bijwerkingen

Wk 26 39 : Gepland poliklinische bezoeken

Wk 52 : Gepland poliklinische bezoek , MRI , einde van de studie

* De tweede of derde MSC zal alleen worden gegeven aan patiënten die aanvankelijk voldeden aan de ACR Ped 30 criteria, maar vervolgens een verlies van respons toonden in week 8 en / of 16 .

Sample size berekening :

Met behulp van een 80 % eenzijdige CI , is geschat dat een pilot ten minste 9 % van de steekproefgrootte van de voornaamste geplande trial (Cocks , K. & Torgerson , berekeningen DJ steekproefomvang voor pilot- gerandomiseerde studies moeten hebben : een betrouwbaarheidsinterval aanpak. J. Clin .

Epidemiol . 66 , 197-201 (2013) . Met behulp van het geraamde effect verschil in grootte voor het belangrijkste proces en het gebruik van een eenzijdige CI , stelt ons dit in staat om een steekproefgrootte voor een proefonderzoek te berekenen, die zijn resultaten nuttiger dan nu het geval is zal maken .

Kijkend naar de processen die leiden tot registratie van nieuwe biologicals voor de indicatie van JIA het aantal biologische toegewezen patiënten in de gerandomiseerde fase bevatte 25 voor etanercept , 68 voor adalimumab en 60 voor abatacept .

Daarom vinden wij dat als MSC zouden worden bestudeerd met een gelijke RCT in de nabije toekomst , we nu met 6 patiënten in deze tolerantie pilotstudie bovengenoemde eisen vervullen .

We kozen voor de dosis van 1.000.000 MSC / kg lichaamsgewicht omdat het op grote schaal wordt gebruikt als een dosis voor intraveneuze toediening en doseringen tot 160.000.000 MSC zelfs veilig zijn geïnjecteerd menselijke gewrichten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MSC infusie (1-3x): MSC worden intraveneus geïnjecteerd in een dosis van 2×10^6 MSC / per kg lichaamsgewicht ontvanger. De MSC lopen in 1 uur in en de patient zal nog 2 uur post-infusioneel worden geobserveerd op de dagbehandeling. Er zijn maximaal 3 MSC infusies per

patiënt toegestaan. Magnetic Resonance Imaging (MRI 3x): MRI zal worden uitgevoerd 4 weken voor (WK0), 8 weken (wk8) en 1 jaar na MSC infusie (wk52) Ons lokale protocol wordt gebruikt voor magnetische resonantie beeldvorming van de grote perifere gewrichten. Imaging zal worden uitgevoerd met onze Philips 3T scanner Gyroscan NT Intera, Philips Medical Systems, Best, Nederland met behulp van een flex-M spoel. De volgende sequenties worden gebruikt: sagittale en coronale T1 TSE, sagittale T2 TSE, sagittale PD TSE-, dwars-T2 SPAIR en sagittale T1 SPIR met gadolinium iv. Een contrast dosis van 0,1 mmol / kg gadolinium (Gadovist ®) wordt gegeven als er geen contra-indicaties zijn (standaardlijst bij onze afdeling radiologie). MRI wordt uitgevoerd van het meest actieve gewricht met blinding van de radioloog over welke behandeling gegeven is. Ziekenhuisbezoeken (ten minste 7 maal in het eerste jaar=3 keer vaker dan bij typische JIA-patiënten): -13, 0, 4, 8, 12, 16, 26, 39, 52 weken. Elke 4 weken gedurende de eerste 4 maanden volgend op de eerste MSC-infusie (wk4,8,12 en 16). Verdere follow-up momenten zullen worden bepaald door de klachten, maar ten minste zoals gebruikelijk om de 12-14 weken (wk26, 39 en 52). De bezoeken zullen een volledige medische geschiedenis en monitoring op bijwerkingen omvatten. Verder compleet lichamelijk onderzoek inclusief alle gewrichten. Gevalideerde gezondheids- en functionaliteitsgerelateerde vragenlijsten (zie hieronder bij uitkomstmaten) zullen worden verstrekt aan de ouders / patiënten. Globale beoordeling door de ouders / patiënten gemeten met een 10-cm VAS. Uitgebreid lichamelijk onderzoek zal een evaluatie bevatten van alle gewrichten zoals eerder beschreven. In het kort zullen de gewrichten worden beoordeeld als normaal, gezwollen, warm, pijnlijke / gevoelige, gevoelig op passieve beweging, beperkt in beweging. De graden van passieve beweging zullen worden genoteerd voor alle beperkte gewrichten. Met een 10-cm visuele analoge schaal (VAS) zal de arts zijn globale beoordeling weergeven. Venapunctie (minstens 7x) namelijk bij elk polikliniek bezoek: -13, 0, 4, 8, 12, 16, 26, 39, 52 week. Het bloed zal worden geanalyseerd bij elk poliklinisch bezoek voor bezinking (BSE), C-reactief proteïne (CRP), volledig bloedbeeld, leukocyten differentiatie, ASAT, ALAT, LDH, ureum, kreatinine, totaal IgG, reumafactor, anti - CCP. Verder lymfocyten subpopulaties worden geanalyseerd door onze FACS Canto machine en hun cytokineproductie gemeten door Luminex zoals eerder beschreven door onze eigen groep (effector en regulerende subpopulaties: zoals CD19 +, CD4 +, CD8 + lymfocyten en Th1-, Th2-, Th17-, Foxp3-Treg, IL10 +-Treg fenotype) Serumcytokines zullen ook worden onderzocht door Luminex (inclusief IL1, IL6, IL12, IL17, IL23, TNFa, IFNy, IL4, IL10). Uiteindelijk zullen we de in vitro onderdrukking van proliferatie van gestimuleerde PBMC door MSC en Tregs onderzoeken. MRP-eiwitten in serum.

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de deelname wordt verklaard door de extra onderzoeken in vergelijking met de standaard behandeling in een typisch JIA patiënt . Hoewel de geïncludeerde therapie-resistente JIA patiënt per definitie niet de typische JIA patiënt is, vinden wij het toch het beste omt te vergelijken met de typische JIA patiënt om maximaal onderschied te kunnen maken tussen de studie procedures en de reguliere zorg. Waarschijnlijk echter zal een geschikte patiënt (indien niet deelnemend aan deze studie) regelmatig gezien worden dan 4 keer per jaar en een of meerdere MRI's in zo'n jaar hebben gehad . In ons onderzoek gedurende een periode van 65 weken zijn er vergeleken met typische JIA patiënten 3 bijkomende poliklinische bezoeken , 3 extra

venapuncties (indien mogelijk gecombineerd met MSC- infusie of MRI) , 1 - 3x MSC infusies (1 - uurs infuus en 2 uur postinfusie observatie) , en 3 aanvullende MRI met contrast infusie (altijd gecombineerd met venapunctie) . Met betrekking tot de bezoeken moeten er ook rekening mee worden gehouden dat refractaire polyarticulaire JIA patiënten die in deze studie reeds abatacept hebben gefaald (zoals voor hen vereist) daarvoor reeds maanden 4 wekelijkse bezoeken aan ons ziekenhuis met venapunctie en intraveneuze infusie hebben gehad. Zoals voor vele ongeregistreerde biologicals die experimenteel kunnen worden gebruikt bij JIA (met onzekere uitkomsten) zoals ixekizumab , tocilizumab , brodalumab , golimumab moet de patiënt ook elke 4 weken naar het ziekenhuis voor de injectie .

We moeten ook benadrukken dat in zeer refractaire patiënten JIA we moeten soms elke 3 maanden een MRI met contrast moeten maken .

Vergeleken met bijvoorbeeld een autologe stamceltransplantatie behandeling of artroplastiek - operatie vinden we dat de last van ons protocol minimaal is.

Risico's van deelname zijn te verwaarlozen (lage kans van milde schade) .

Uit systematische review van de literatuur blijkt tot nu toe dat MSC behandeling in het algemeen veilig is en ook bij 196 patienten met RA. Er is geen verband tussen MSC en acute infusionele toxiciteit, orgaancomplicaties , infecties , overlijden of maligniteit gevonden. Er was echter een significant verband tussen MSC en voorbijgaande koorts .

We hebben criteria vrijlating strenge voor onze MSC (zie IMPD) . Tot slot zullen we allogene MSC die gemakkelijker kunnen worden gerejecteerd, waardoor de risico's voor de lange termijn bijwerkingen verder verminderen .

Het mogelijke voordeel is dat patiënten minder pijn , minder beperkingen , beter welzijn , hogere kwaliteit van leven en een stamceltransplantatie of levenslange invaliditeit kunnen worden voorkomen zou kunnen hebben. Dit kan ernstige morbiditeit en zelfs mortaliteit van SCT te voorkomen .

De studie is groepsgebonden aangezien JIA een unieke ziekte is die alleen kan worden getest bij JIA patiënten omdat er geen volwassen ziekte vergelijkbaar genoeg is om de resultaten van een dergelijk onderzoek te vertalen naar JIA patiënten zonder te testen bij JIA patienten . Inderdaad is dit ook het geval voor vele medicijnen die eerst moeten worden getest in JIA voordat ze kunnen worden geregistreerd voor JIA , niettegenstaande de resultaten in RA .

Rituximab en hydroxychloroquine bijvoorbeeld worden bijna nooit gebruikt in JIA terwijl ze geregistreerd voor gebruik bij RA .

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3584 EA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten (4-18 jaar) gediagnosticeerd met juveniele idiopathische artritis op basis van de Ilar-criteria met actieve artritis resistent tegen intra-articulaire steroiden en systemisch gebruik van methotrexaat voor wie er geen (nog niet gebruikt) on-label biological beschikbaar is. De patient wordt gevolgd voor bijwerkingen via Pharmachild database. Getekend toestemmingsformulier door patient en of ouder(s) of voogd(en).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Jonger dan 4 of ouder dan 18 jaar

Gelijktijdige infectie, koortsende ziekte of maligniteit.
Zwangerschap.
Comedicatie: Biologic response modifiers.
Ontbreken van geschreven en verbale toestemming.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-10-2014
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2014

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2012-002067-10-NL
CCMO	NL40454.000.13
Ander register	NTR TC=4146

Resultaten

Einddatum onderzoek:	11-01-2018
Totaal aantal deelnemers:	6

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries