

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van AMG 181 bij proefpersonen met matige tot ernstige ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 16-10-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 181 zoals gemeten door de proportie proefpersonen die ziekte van Crohn Activity Index (CDAI) remissie hebben bereikt (CDAI < 150) in week 8.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39826

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20110232-AMG 181 in matige tot ernstige ziekte van Crohn

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

chronische darmontsteking, Ziekte van Crohn

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AMG 181, Fase 2, M. Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 181 zoals gemeten door de proportie proefpersonen die ziekte van Crohn Activity Index (CDAI) remissie hebben bereikt (CDAI < 150) in week 8.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten

- * Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 181 zoals gemeten door de proportie proefpersonen met een CDAI-respons(gedefinieerd als remissie of CDAI-vermindering vanaf baseline of *100) in week 8

Andere secundaire eindpunten

- * Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 181 zoals gemeten door de proportie proefpersonen die aanhoudende remissie bereiken in zowel week 8 als week 24

- * Beoordelen van verandering vanaf baseline in CDAI in week 8

- Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 181 zoals gemeten door de proportie proefpersonen die aanhoudende remissie bereiken in zowel week 12 als week 24

- * Beoordelen van verandering vanaf baseline in CDAI in week 12

Veiligheidseindpunten

- * Beoordelen van het veiligheidsprofiel van AMG 181 bij proefpersonen met

ziekte van Crohn

- * Beoordelen van anti-AMG 181 antilichamen

Verkennde eindpunten

- * Beoordelen van het begin van de behandelingsrespons, zoals gemeten door de tijd tot CDAI-respons en remissie

- * Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 181, zoals gemeten door de proportie proefpersonen met een CDAI-respons en remissie op alle gemeten tijdpunten anders dan week 8

- * Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 181 zoals gemeten door de proportie proefpersonen die aanhoudende respons bereiken, gedefinieerd als het bereiken van de criteria voor respons in zowel week 8 als week 24

- * Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 181 zoals gemeten door de proportie proefpersonen die respons of remissie bereikten in week 24 bij proefpersonen die respons of remissie bereikten in week 8

- * Beoordelen van verandering vanaf baseline in CDAI at alle gemeten tijdpunten anders dan week 8

- * Beoordelen van ziekteverslechtering bij proefpersonen die respons bereikten in week 8

- * Beoordelen van de impact van AMG 181 op de corticosteroïdeterugtrekking

- * Beoordelen van het effect van behandelingen op ontstekingsmarkers in bloed en ontlasting

- * Onderzoeken van mogelijke biomarkerontwikkeling door biochemische analyse van bloed- en ontlastingsmonsters (optionele substudie)

- * Kenmerken van de effecten van AMG 181 op memory CD4 4×7 hi cell numbers en

*4*7 receptor occupancy in perifeer bloed (optionele substudie)

* Onderzoeken van de effecten van genen en drug target genen op inflammatoire darmziekten en/of proefpersoonrespons op AMG 181 (optionele substudie)

* Kenmerken van de farmacokinetische eigenschappen (PK) van AMG 181

* Kwantificeren van de dosis- of de blootstelling-responsrelaties voor de werkzaamheid

* Beoordelen van het effect van AMG 181 op door de patiënt gemelde uitkomsten (PRO)

-Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 181 zoals gemeten door de proportie proefpersonen die CDAI remissie hebben bereikt (CDAI < 150) in week 12

-Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 181 zoals gemeten door de proportie proefpersonen met een CDAI repsonse (gedefinieerd als of een remissie of een CDAI reductie ten opzichte van baseline van * 100 in week 12

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inflammatoire darmziekte (Inflammatory Bowel Disease, IBD) treft ongeveer 1,4 miljoen mensen in de VS en 2.2 miljoen mensen in Europa. De meeste gevallen ontwikkelen zich tussen het 15e en het 30e levensjaar (Loftus en Sandborn, 2002). IBD omvat 2 typen chronische darmaandoeningen: CD en colitis ulcerosa (UC). Steeds meer bewijs suggereert dat IBD het gevolg is van een niet passende ontstekingsreactie op darmmicroben in een genetisch gevoelige gastheer (Abraham en Cho, 2009).

Behandeling van IBD omvat levensstijlveranderingen, medische behandeling en chirurgische interventies. De overkoepelende doelstellingen van medische behandeling zijn: ten eerste het induceren van ziekteremissie en ten tweede verzekeren dat deze lang aanhoudt. Bij medische behandeling van IBD-patiënten wordt over het algemeen een step-up benadering gebruikt (Devlin en Panaccione, 2010).

De standaardbehandelingen die beschikbaar zijn voor CD zijn 5-aminosalicylaten,

antimicrobiële therapie, corticosteroïden, immunosuppressieve agentia en monoklonale antilichamen. In de VS zijn er momenteel 4 biologische agentia op de markt voor gebruik bij de ziekte van Crohn. Drie daarvan behoren tot de anti-TNF (Tumornecrosefactor) klasse: infliximab (Remicade®, intraveneus [IV] toegediend), adalimumab (Humira®, SC toegediend) en certolizumab pegol (Cimzia®, SC toegediend). De vierde, natalizumab (Tysabri®, IV toegediend), is een anti-trafficking agens gericht op de $\alpha 4\beta 7$ integrineketen en daarmee zowel de $\alpha 4\beta 1$ als de $\alpha 4\beta 7$ heterodimer receptoren bindend. In de EU zijn infliximab en adalimumab de enige biologische agentia die op de markt zijn voor gebruik bij de ziekte van Crohn.

Bij inductietherapie voor patiënten met lichte tot matige CD worden meestal 5 aminosalicylaten of antimicrobiële agentia gebruikt. De immunosuppressieve agentia azathioprine (AZA), 6-mercaptopurine (6-MP) en methotrexaat (MTX) kunnen ook worden gebruikt voor de inductie van remissie, maar zijn meestal traagwerkend en vereisen gelijktijdige toediening van corticosteroïden. Het niet induceren van remissie met de voornoemde agentia van ernstigere vormen van de ziekte leidt tot het gebruik van hoge dosis corticosteroïden of monoklonale antilichamen als inductietherapie. Alleen de immunosuppressiva (AZA, 6-MP en MTX) en biologische agentia hebben werkzaamheid gedocumenteerd bij het onderhoud van respons en remissie bij CD. Vanwege therapeutisch falen en ernstige bijwerkingen van huidige behandelingen zijn aanvullende behandelingsalternatieven nodig.

AMG 181 is een volledig humaan monoklonaal immunoglobuline IgG2 antilichaam dat specifiek de humane $\alpha 4\beta 7$ integrine heterodimer herkent. AMG 181 bindt $\alpha 4\beta 7$ met hoge affiniteit en blokkeert de interactie ervan met MAdCAM 1. Gebaseerd op blinde klinische data beschikbaar tot nu, is het veiligheidsprofiel van AMG 181 aanvaardbaar. Zie de Investigator's Brochure van AMG 181 voor aanvullende informatie.

Doel van het onderzoek

Beoordelen van de werkzaamheid van AMG 181 zoals gemeten door de proportie proefpersonen die ziekte van Crohn Activity Index (CDAI) remissie hebben bereikt (CDAI < 150) in week 8.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, in parallelle groepen uitgevoerde, multiple-dose studie ter beoordeling van de werkzaamheid van AMG 181 vergeleken met placebo zoals gemeten door de proportie proefpersonen in remissie (CDAI-score < 150) in week 8. Na het voltooien van alle screening beoordelingen en het voldoen aan alle inschrijfcriteria, worden de proefpersonen in een 2:1:2:1 ratio gerandomiseerd aan het krijgen van placebo of AMG 181 21 mg, 70 mg of 210 mg (de randomisatie wordt gestratificeerd voorafgaand aan anti-TNF gebruik en deelname aan de

farmacokinetiek [PK] substudie). Aan het eind van de dubbelblinde periode (week 24), gaan de proefpersonen door naar een 108 weken durende open-label periode waarin alle proefpersonen open-label 210 mg AMG 181 krijgen, om de 3 maanden. De proefpersonen die er niet in slagen om minimale verbetering te verkrijgen of die ziekteverslechtering ervaren na eerste respons (criteria gedefinieerd in paragraaf 3.1.2.1 van het protocol), komen in aanmerking voor het voortijdig beginnen met de open-label periode in week 12 of daarna. Alle proefpersonen moeten stoppen met het gebruik van immunomodulatoren (azathioprine, 6-mercaptopurine, methotrexaat) in week 8. Corticosteroïdenafbouw zal nodig zijn voor patiënten in remissie zoals beschreven in paragraaf 6.3 van het protocol. De proefpersonen starten met een 2 jaar durende veiligheidsopvolgingsperiode vanaf de laatste dosis dubbelblind onderzoeksproduct of de laatste dosis open-label AMG 181 (welke het laatst gebeurt).

De ziekteremissie (gedefinieerd als een CDAI-score < 150) en ziekterespons (gedefinieerd als remissie of een vermindering van de CDAI-score met $\times 100$ punten) zal worden beoordeeld bij alle bezoeken.

Voorafgaand aan de start van de open-label periode voltooien proefpersonen de procedures van het week 24/einde dubbelblinde bezoek en het open-label baseline bezoek zoals beschreven in paragraaf 3.1.2.1 van het protocol.

Proefpersonen die respons hebben bereikt in week 8 en vervolgens ziekteverslechtering ervaren, komen in aanmerking voor het voortijdig beginnen met de open-label periode in week 12 of daarna, zoals beschreven in paragraaf 3.1.2.1 van het protocol.

Bij het open-label week 12 bezoek, wordt terugtrekking van open-label AMG 181 en het uitvoeren van een vroeg beëindigings (ET) bezoek aanbevolen voor proefpersonen met een CDAI-score > 250 , tenzij zij een daling van $\times 70$ punten hebben vanaf de baseline CDAI-score of de week 24/einde dubbelblinde CDAI-score, waarbij het gaat om de hoogste van beide. Bovendien wordt voor proefpersonen die terugkeer ervaren van significante CD-symptomen volgens het oordeel van de onderzoeker op enig moment tijdens de open-label periode, terugtrekking van open-label AMG 181 en het uitvoeren van een vroeg beëindigings (ET) bezoek aanbevolen.

Een veiligheidsopvolgingsgesprek (persoonlijk of telefonisch) ter bepaling van symptomen van PML wordt uitgevoerd ongeveer 3, 6, 12, 18 en 24 maanden na de laatste dosis open label AMG 181 (dwz open-label week 96 bezoek). Voor proefpersonen die de studie vroeg beëindigen en instemmen met de veiligheidsopvolgingsperiode, vinden telefoongesprekken plaats met dezelfde frequentie, maar gepland op basis van de laatste dosis dubbelblind onderzoeksproduct of de laatste dosis open-label AMG 181 van de proefpersoon, welk van beide het laatst valt. Een nieuw, klinisch significant, onverklaard neurologisch symptoom geeft reden tot beoordeling door een neuroloog. Een onafhankelijke commissie met ervaring in neurologische manifestaties van PML beoordeelt de klinische gegevens en kan een vooraf gespecificeerd diagnostisch algoritme toepassen voor PML (zie paragraaf 2.4.2 en 7.1.6 in het protocol).

Proefpersonen met in het laboratorium bepaalde abnormale leverwaarden (bijv. ALP, AST, ALT, totaal bilirubine) of tekenen/symptomen van hepatitis kunnen

voldoen voor het onthouden van onderzoeksproduct. Dit onthouden is permanent of voorwaardelijk, afhankelijk van de klinische omstandigheden. Criteria voor permanente of voorwaardelijke onthouding van onderzoeksmedicatie indien een proefpersoon tekenen of symptomen van hepatitis ontwikkelt tijdens een klinische trial, zijn weergegeven in Bijlage C van het protocol.

Indien een proefpersoon een behandeling krijgt opgesomd in paragraaf 6.4 van het protocol, dient de toediening van studiemedicatie te worden gestaakt en dient het bezoek voor "vroegtijdige beëindiging" te worden gedaan.

Maximaal mag ongeveer 80 % van de toegelaten patiënten een anti-TNF middel in het verleden hebben gebruikt. Op het moment dat ca. 80 % van het beoogde aantal gerandomiseerde patiënten een anti-TNF middel in het verleden hebben gebruikt, worden er alleen nog patiënten toegelaten die anti-TNF naïf zijn en in het verleden een immunomodulator hebben gebruikt.

Maximaal mag ongeveer 80 % van de toegelaten patiënten een anti-TNF middel in het verleden hebben gebruikt. Op het moment dat ca. 80 % van het beoogde aantal gerandomiseerde patiënten is gerandomiseerd die een anti-TNF middel in het verleden hebben gebruikt, worden er alleen nog patiënten toegelaten die anti-TNF naïf zijn en in het verleden een immunomodulator hebben gebruikt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

-Invullen van patiëntenvragenlijsten en een patiëntendagboek -Subcutane injecties met de toegewezen medicatie (AMG 181, placebo) -Bloed- en urineafnames -ECG's -Lichamelijk onderzoek -Röntgenfoto van de borst (indien van toepassing) -MRI hersenen(indien van toepassing) -Lumbaal punctie (indien van toepassing) -Hersenbiopt (indien van toepassing) -Tuberculostest (PPD of quantiferon; indien van toepassing) -Verzamelen ontlastingsmonsters Patiënten mogen gedurende het onderzoek (vanaf screening t/m het eind van de open-label periode) verschillende behandelingen niet ontvangen. Zie protocol pagina 41, paragraaf 6.4 ("Excluded Treatments During the Study Period").

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen van de onderzoeksbehandeling

Belasting:

- Extra bezoeken zoals omschreven bij vraag E2
- Lichamelijk onderzoek
- Bloedafnames
- Urine afnames
- ECG's
- Patiëntenvragenlijsten
- Het bijhouden van een patiëntendagboek
- Subcutane injecties met AMG 181 en/of placebo
- Optionele PK studie (additionele bloedafnames)
- Röntgenfoto van de borst (indien van toepassing)
- MRI hersenen(indien van toepassing)

- Lumbaal punctie (indien van toepassing)
- Hersenbiopt (indien van toepassing)
- Tuberculoasetest (PPD of quantiferon; indien van toepassing)
- Verzamelen ontlastingsmonsters
- Optionele Biomarker bloed- en ontlastingsmonsters sub studie (aanvullende bloedmonsters)
- Optionele Witte Bloed Cel Type Testing (aanvullende bloedmonsters)

Patiënten mogen gedurende het onderzoek (vanaf screening t/m het eind van de open-label periode) verschillende behandelingen niet ontvangen. Zie protocol pagina 41, paragraaf 6.4 ("Excluded Treatments During the Study Period").

Risico's:

Zie antwoord vraag E9.

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817 ZK
NL

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)

- Proefpersoon heeft geïnformeerde toestemming gegeven
 - Proefpersoon is * 18 en * 65 jaar oud bij screening
 - Proefpersoon heeft diagnose ziekte van Crohn van ileus, ileus-colon of colon gedurende minimaal 6 maanden voorafgaand aan de baseline
 - Proefpersoon heeft matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn, zoals gedefinieerd door een CDAI-score * 220 and * 450 bij baseline
 - Proefpersoon heeft bewijs van actieve ontsteking, zoals aangetoond door minimaal een van de volgende:
 - *Verhoogd C-reactief eiwit (CRP) bij screening (* 5 mg/l)
 - *Verhoogd fecaal calprotectine bij screening (* 200 *g/g)
 - *Endoscopisch bewijs van ontsteking binnen 12 weken voorafgaand aan de baseline zoals aangetoond door fotografische documentatie van minimaal 3 niet-anastomotische ulceraties (elk met een diameter > 0,5 cm) of 10 afteuze ulceraties (waarbij minimaal 10 achtereenvolgende cm darm is betrokken)
 - Proefpersoon heeft een inadequate respons, verlies van respons of intolerantie getoond voor tenminste één van de volgende agentia: Immunomodulatoren, Anti-TNF agentia of corticosteroiden (corticosteroiden: alleen in sites buiten de VS).
 - Proefpersoon kan de volgende behandelingen krijgen:
 - *5-aminosalicylaten oraal prednison of equivalent * 20 mg/dag, budesonide (* 9 mg/dag) orale antibiotica voor behandelingen van de ziekte van Crohn (dwz, ciprofloxacin, metronidazol) indien stabiele dosering voor * 2 weken voorafgaand aan de baseline
 - *Methotrexaat (* 25 mg/week), azathioprine, 6-mercaptopurine indien stabiele dosering voor * 8 weken voorafgaand aan de baseline
 - *Probiotica (bijv. Culturelle, Saccharomyces boulardii) mits the dosis stabiel is geweest gedurende de 2 weken voorafgaand aan de baseline
 - *Antidiarree middelen (bijv. loperamide, diphenoxylaat met atropine) voor het onder controle brengen van chronische diarree
 - Proefpersoon heeft neurologisch onderzoek zonder klinisch significante, onverklaarde tekenen of symptomen naar de mening van de onderzoeker tijdens screening en geen klinisch significante verandering voor randomisatie-Proefpersoon heeft geen bekende voorgeschiedenis van actieve tuberculose
 - Proefpersoon heeft een negatieve test op tuberculose tijdens screening
- Zie protocol, paragraaf 4.1 voor een volledige lijst van inclusie criteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Ziektespecifiek

- Proefpersoon heeft klinische manifestaties van dikke darm syndroom (gedefinieerd als orale of -parenterale aanvullende of totale voeding vereist om een stabiel lichaamsgewicht te behouden)
- Proefpersoon had strictuur met obstructieve symptomen binnen 3 maanden voorafgaand aan de baseline
- Proefpersoon onderging darmchirurgie binnen 12 weken voorafgaand aan de baseline of heeft geplande darmchirurgie binnen 24 weken vanaf de baseline
- Proefpersoon heeft ileostomie en/of colostomie of maag- of darm pouch
- Proefpersoon heeft bewijs van een geïnfecteerd abces
- Proefpersoon had darmperforatie of bewijs van niet-inflammatoire obstructie tijdens de 6 maanden voorafgaand aan de baseline
- Proefpersoon heeft ontlasting positief voor C. difficile toxine bij screening ;Uitgesloten medicaties
- Proefpersoon kreeg een anti-TNF agens binnen 8 weken of 5 maal de respectievelijke eliminatiehalfwaardetijd, welk daarvan het langst is (bijv. 8 weken voor infliximab, 10 weken voor adalimumab of certolizumab pegol), voorafgaand aan de baseline
- Proefpersoon kreeg cyclosporine, mycofenolaat mofetil, sirolimus (rapamycine), thalidomide of tacrolimus binnen 1 maand voorafgaand aan de baseline
- Proefpersoon kreeg lokaal (rectaal) aminosalicylzuur (bijv. mesalamine) of lokale (rectale) steroïden binnen 2 weken voorafgaand aan de baseline
- Proefpersoon kreeg intraveneuze of intramusculaire corticosteroïden binnen 2 weken voorafgaand aan de screening en tijdens screening
- Proefpersoon had een eerdere blootstelling aan antagonisten of integrinen of integrinligands (bijv. natalizumab, efalizumab of vedolizumab), rituximab of TNF kinoid immunotherapieën
- Proefpersoon had een eerdere blootstelling aan AMG 181;Afwijkende laboratoriumwaarden
- Proefpersoon heeft afwijkende resultaten bij laboratoriumonderzoek bij de screening:
 - *Levertests: aspartaataminotransferase (AST), alaninetransaminase (ALT) of alkalinefosfatase (ALP) > 2,0 bovengrens van normaal (ULN) van totale bilirubine (TBL) > 1,5 ULN (behalve voor proefpersonen met het syndroom van Gilbert)
 - *Witte bloedceltelling < 3000 cellen/mm³ (< 3 x 10⁹/l in SI eenheden)
 - *Hemoglobine < 10 g/dl;Algemeen
- Vrouwelijke proefpersoon is niet bereid tot het gebruiken van twee uiterst effectieve methoden van anticonceptie tijdens behandelingen en gedurende * 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksproduct (behalve indien * 2 jaar postmenopauzaal of chirurgisch steriel). Uiterst effectieve methoden van anticonceptie zijn geen geslachtsgemeenschap hebben of anticonceptiemethoden gebruiken die minimaal 99% van de tijd werken indien correct gebruikt en omvatten hormonale anticonceptiemethoden (pillen, injecties, implantaten of pleisters), spiraaltjes (IUD), seksuele activiteit met een mannelijke partner die een vasectomie heeft ondergaan, condoom of occlusief kapje (pessarium of cervixkapje) gebruikt met spermadodend middel.
- Proefpersoon is zwanger, geeft borstvoeding of kan zwanger worden binnen 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksproduct.;Zie protocol, paragraaf 4.2 voor een volledige lijst van

exclusie criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-03-2013
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2013

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2013

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2012-000529-31-NL
CCMO	NL41390.018.12