

EEN FASE 2, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK TER EVALUATIE VAN DE VEILIGHEID, VERDRAAGBAARHEID EN FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN EN WERKZAAMHEID VAN PF-04360365 (PONEZUMAB) BIJ VOLWASSEN PROEFPERSONEN MET WAARSCHIJNLIJKE CEREBRALE AMYLOÏD ANGIOPATHIE

Gepubliceerd: 03-01-2014 Laatst bijgewerkt: 24-04-2024

Primair doel:- Het evalueren van de werkzaamheid van PF-04360365 (ponezumab) bij proefpersonen met waarschijnlijke CAA, vergeleken met placebo, door middel van een BOLD-fMRI van de cerebrovasculaire reactiviteit. Secundaire doelen:- Het evalueren van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40546

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ponezumab - Cerebrale Amyloid Angiopathie

Aandoening

- Centraal zenuwstelsel vaataandoeningen
- Vasculaire hemorrhagische aandoeningen

Synoniemen aandoening

CAA, cerebrale amyloïde angiopathie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cerebrale amyloïde angiopathie (CAA), fase 2, ponezumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

- Verandering van baseline tot dag 2 of dag 90 wat betreft cerebrovasculaire reactiviteit, gemeten door de helling (amplitude over de tijd tot de top) van de fMRI bij het uitvoeren van een visuele taak.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Verandering van baseline tot dag 2 of dag 90 wat betreft cerebrovasculaire reactiviteit, gemeten door de tijd tot het bereiken van de top, magnitude, en tijd tot baseline van de fMRI bij het uitvoeren van een visuele taak.
- Verandering van baseline wat betreft totaal A β -species in plasma in specifieke eindpunten na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel op de concentratie.

Exploratief eindpunt:

- Verandering van baseline tot dag 2 of dag 90 wat betreft cerebrale bloedstroom, gemeten door arteriële spin labeling (ASL).

Veiligheidseindpunten:

- Verandering van baseline op bepaalde tijdstippen wat betreft structurele hersen-MRI na elke dosis ponezumab: CMB's, VE, infarcten.
- Verandering van baseline op bepaalde tijdstippen wat betreft de Montreal Cognitive Assessment (MoCA).
- Andere veiligheidseindpunten zijn onder andere veranderingen van baseline wat betreft C-SSRS, lichamelijke en neurologische beoordelingen, laboratoriumonderzoek, 12-afleidingen-ECG, vitale parameters, immunogeniciteit, beoordeling van eventuele bijwerkingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CAA is een pathologische aandoening die wordt veroorzaakt door de progressieve afzetting van amyloïde, hoofdzakelijk Aβ40, in de wanden van de cerebrale bloedvaten met een predispositie voor de bloedvaten in de occipitale kwab. Met behulp van de Boston-criteria, kan waarschijnlijke CAA worden gedefinieerd als twee of meer lobaire hersenbloedingen (micro- of macro-) bij een persoon van ≥ 55 jaar oud, met mogelijke CAA gedefinieerd als één hersenbloeding. CAA kan een geïsoleerde diagnose zijn, ofwel in sporadische, ofwel in familiale vormen, maar kan ook deel uitmaken van een meer omvattende pathologie.

De progressieve afzetting van amyloïde tast de structurele integriteit van de

bloedvatwand aan, de vasculaire gladde spiercellen en elastische elementen gaan namelijk verloren en worden vervangen door amyloïde eiwit. De verzwakking van het bloedvat kan leiden tot de ontwikkeling van microaneurysma's met microbloedingen (cerebrale microbloedingen (CMB), met een diameter van ≤ 10 mm), of macrobloedingen met grote gevolgen. De frequentie van CMB is in verband gebracht met zowel intracraniële macrobloedingen (ICH) en met cognitieve achteruitgang. Micro- en macro-infarcten treden ook op bij de afdichting van bloedvaten als gevolg van vasculaire schade en ophoping van amyloïde proteïne. Al deze aandoeningen kunnen uiteindelijk de neuronale viabiliteit aantasten en ook klinische consequenties hebben zoals cognitieve achteruitgang en progressieve dementie, naast de structurele afwijkingen zoals bloeding, infarct, wijzigingen in de witte stof, cerebrale microbloedingen en vasogeen oedeem.

Cognitieve problemen kunnen worden aangetoond in meerdere domeinen, waaronder perceptuele snelheid, episodisch geheugen, ruimtelijk inzicht en algemene cognitie. Een verslechtering van het ruimtelijk inzicht is met name interessant gezien de predominantie van CAA in het occipitale cerebrovasculaire systeem. Hoewel het nog niet helemaal duidelijk is, kunnen er enkele oorzaken van amyloïde afzetting in dit specifieke vasculaire stelsel worden aangegeven: de ecompliceerdheid van het bloedvatstelsel, de bijzonder lage neprilysineconcentratie in het occipitale cerebrovasculaire stelsel en de grote hoeveelheid A β 40 die in de gladde spiercellen van de occipitale bloedvaten wordt aangemaakt, wat resulteert in een verminderde eliminatie van amyloïde.

De laatste tijd is men begonnen met de beschrijving van de effecten van CAA op de werking van het cerebrovasculaire systeem, met verlaagde bloedstroomsnelheid na het uitvoeren van een taak, alsook een verslechterde vasculaire reactiviteit zichtbaar gemaakt door middel van een fMRI bij het uitvoeren van een (visuele) taak. In transgene modellen van amyloïde overexpressie bij muizen zijn resultaten van gewijzigde cerebrovasculaire reactiviteit ook consequent aangetoond.

PF-04360365 (ponezumab) is een gehumaniseerd immunoglobuline G2 (IgG2) monoclonale antistof die is gericht tegen een epitoom dat de C-terminale aminozuren 30-40 van het A β 1-40 peptide omvat, afgeleid van het amyloïde voorlopereiwit (Amyloid Precursor Protein, APP). In muizenmodellen van overexpressie van amyloïde in de hersenen (Tg2576) werd de murine versie van PF-04360365 (ponezumab) in verband gebracht met een significante afname van microbloedingen en ontstekingen in de hersenen.

Bovendien waren er histopathologische tekenen van het verdwijnen van amyloïde plaques en een verbetering in leren en geheugen. Meer recentelijk werden bij tweehonderd vrouwelijke Tg2576-muizen van 16 tot 19 maanden oud gedurende 26 weken eenmaal per week intraperitoneaal een murine surrogaat van het gehumaniseerde anti-A β mAb ponezumab geïnjecteerd bij doses van 10, 30 of 100 mg/kg. Hersenen werden met de microscoop onderzocht op microbloedingen. Er werden geen anatomische macroscopische of microscopische bevindingen gedaan die

verband hielden met de onderzochte verbinding. Er werd bij geen van de doses een verslechtering van de aandoening (bijv. micro- of macrobloedingen bij muizen die de murine versie van ponezumab kregen) waargenomen. PF-04360365 zorgde bij doses van 10 mg/kg en 30 mg/kg voor een afname van A β 40-positieve cerebrale bloedvaten, wat erop duidt dat PF-04360365 (ponezumab) een goede invloed kan hebben op het CAA-component van hun aandoening.

Tot op heden is PF-04360365 onderzocht in 7 klinische onderzoeken (3 met een enkele dosis, 4 met meerdere doses), bijna uitsluitend bij patiënten met lichte tot matige Alzheimer. PF-04360365 heeft een zeer voorspelbaar, dosisafhankelijk farmacokinetisch profiel met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 6 weken. In totaal werden 326 proefpersonen behandeld met actieve PF-04360365 (N=322 proefpersonen met Alzheimer, N=4 gezonde vrijwilligers). PF-04360365 werd tijdens het hele klinische Alzheimer-programma zeer goed verdragen bij een honderdvoudig dosisbereik (0,1 mg/kg tot 10 mg/kg, i.v.), en met een behandelingsfrequentie van elke maand tot elke 3 maanden. Er werd geen maximaal verdraagbare dosis bereikt.

Het pre-klinische en klinische veiligheidsprofiel (waaronder een ontbrekende aanmaak van antistof) en werkzaamheid (reductie van CMB) bij proefpersonen met CAA, de voorspelbare farmacokinetische eigenschappen en A β 1-40-specificiteit van PF-04360365 voor een sterke rationale voor onderzoek van PF-04360365 bij een sporadische populatie met CAA. Het belangrijkste aspect is misschien dat de hoge prevalentie van CAA bij patiënten met Alzheimer preliminaire informatie biedt wat betreft het veiligheidsprofiel van PF-04360365 bij proefpersonen met CAA, erop duidend dat de toediening van PF-04360365 bij proefpersonen met comorbide CAA naast de ziekte van Alzheimer veilig is en goed wordt verdragen. De ontwikkeling van ponezumab voor lichte tot matige ziekte van Alzheimer werd gestaakt op basis van een futiliteitsanalyse op werkzaamheid, ondanks dat de mAb veilig en goed verdraagbaar werd beschouwd in de populatie met Alzheimer.

Doel van het onderzoek

Primair doel:

- Het evalueren van de werkzaamheid van PF-04360365 (ponezumab) bij proefpersonen met waarschijnlijke CAA, vergeleken met placebo, door middel van een BOLD-fMRI van de cerebrovasculaire reactiviteit.

Secundaire doelen:

- Het evalueren van de werkzaamheid van PF-04360365 (ponezumab) bij proefpersonen met waarschijnlijke CAA, vergeleken met placebo, door middel van aanvullende maatstaven van een BOLD-fMRI van de cerebrovasculaire reactiviteit.
- Het evalueren van het effect van PF-04360365 (ponezumab) bij proefpersonen met waarschijnlijke CAA, vergeleken met placebo, op wijzigingen in concentratie totaal A β in plasma.

Exploratieve doelstellingen:

5 - EEN FASE 2, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK TER EVAL ...

24-05-2025

- Het evalueren van het effect van PF-04360365 (ponezumab) bij proefpersonen met waarschijnlijke CAA, vergeleken met placebo, op cerebrale bloedstroom.

Veiligheidsdoelstelling:

- Het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en farmacokinetische eigenschappen van PF-04360365 (ponezumab) bij proefpersonen met waarschijnlijke CAA.

Extra Pharmacogenomic Onderzoek (Optional)

- Onderzoek naar de ziekte van dit onderzoek en gerelateerde aandoeningen.
- Monsters kunnen gebruikt worden als controle. Dit omvat case-control studies van ziekten waar Pfizer medicatie voor aan het onderzoeken is; ; gebruik bij het in kaart brengen van de natuurlijke variatie van mensen in de genen, RNA, proteïnen, and metaboliëten; en het gebruik bij het ontwikkelen van nieuwe technologieën.
related to pharmacogenomics.

Onderzoeksopzet

A9951024 is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen ter evaluatie van een intraveneus toegediende startdosis van 10 mg/kg op dag 1 en onderhoudsdoses van 7,5 mg/kg PF-04360365 (ponezumab) op dag 30 en dag 60 bij volwassen proefpersonen met waarschijnlijke CAA zoals gedefinieerd in overeenstemming met de Boston-criteria.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Intraveneus toegediende startdosis van 10 mg/kg op dag 1 en onderhoudsdoses van 7,5 mg/kg PF-04360365 (ponezumab) op dag 30 en dag 60.

Inschatting van belasting en risico

Ponezumab is zodanig ontworpen dat het zich aan amyloïd hecht, dat verantwoordelijk kan zijn voor enkele van de problemen en moeilijkheden die voorkomen bij patiënten met CAA, zoals het vermogen om te denken, te redeneren, zich dingen te herinneren en dagelijkse taken uit te voeren. Ook kan het bloedingen en beperkt functioneren van de bloedvaten in de hersenen veroorzaken. Hopelijk kan Ponezumab helpen in de behandeling van CAA, er is echter geen garantie voor. Met de gegevens uit dit onderzoek kunnen in de toekomst andere mensen gebaat zijn.

Tot op heden is PF-04360365 (ponezumab) onderzocht in 7 klinische onderzoeken (3 met een enkele dosis, 4 met meerdere doses), bijna uitsluitend bij patiënten met lichte tot matige Alzheimer. PF-04360365 (ponezumab) heeft een zeer voorspelbaar, dosisafhankelijk farmacokinetisch profiel met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 6 weken. In totaal werden 326

proefpersonen behandeld met actieve PF-04360365 (ponezumab) (N=322 proefpersonen met Alzheimer, N=4 gezonde vrijwilligers). PF-04360365 (ponezumab) werd tijdens het hele klinische Alzheimer-programma zeer goed verdragen bij een honderdvoudig dosisbereik (0,1 mg/kg tot 10 mg/kg, i.v.), en met een behandelingsfrequentie van elke maand tot elke 3 maanden. Er werd geen maximaal verdraagbare dosis bereikt. In een fase 2-onderzoek (A9951002) werden 138 proefpersonen met lichte tot matige Alzheimer behandeld met i.v. PF-04360365 (ponezumab), toegediend om de 2 maanden gedurende in totaal 18 maanden, gevolgd door nog eens 6 maanden. In totaal 14,4 % van de proefpersonen had één of twee lobeaire CMB's bij baseline, in overeenstemming met de Boston-criteria voor respectievelijk mogelijke of waarschijnlijke CAA. Dit betekende dat een significant aantal van deze proefpersonen bij baseline waren gediagnosticeerd met comorbide CAA naast Alzheimer, en in de loop van het tweejarige onderzoek nam dit aantal toe. Er werd aangetoond dat ponezumab veilig en goed verdraagbaar was. Er werden tijdens actieve behandeling geen meldingen gedaan van macrobloedingen in de hersenen, maar er werd één melding gedaan van asymptomatisch vasogeen oedeem dat werd ontdekt tijdens een routinematig uitgevoerde hersen-MRI zes maanden na de laatste infusie van de 18 maandse actieve behandeling met PF-04360365 (ponezumab: 0,5 mg/kg dosisgroep) (d.w.z. 24 maanden na aanvang van de behandeling).

Bovendien werd er een afnemende trend waargenomen wat betreft de incidentie van nieuwe (post-baseline) supratentoriale, lobeaire, cerebrale microbloedingen bij proefpersonen met Alzheimer in de gepoolde ponezumab-groep contra placebo (12,9 % contra 20,4 %) na 24 maanden, daarmee de reductie van cerebrovasculair A β 1-40 aangetroffen in Tg2576-muizen completerend. Samenvattend zorgen het preklinische en klinische veiligheidsprofiel (waaronder een ontbrekende aanmaak van antistof) en werkzaamheid (reductie van CMB) bij proefpersonen met CAA, de voorspelbare farmacokinetische eigenschappen en A β 1-40-specificiteit van PF-04360365 (ponezumab) voor een sterke rationale voor onderzoek van PF-04360365 (ponezumab) bij een sporadische populatie met CAA. Het belangrijkste aspect is misschien dat de hoge prevalentie van CAA bij patiënten met Alzheimer preliminaire informatie biedt wat betreft het veiligheidsprofiel van PF-04360365 (ponezumab) bij proefpersonen met CAA, erop duidend dat de toediening van PF-04360365 (ponezumab) bij proefpersonen met comorbide CAA naast de ziekte van Alzheimer veilig is en goed wordt verdragen.

De extra bezoeken aan het ziekenhuis, het vaker meten van uw bloeddruk, hartslag, temperatuur en gewicht, de tests op drugs in de urine, de urineafname, de extra bloedafname, de MRI-scans, de lichamelijke en neurologische onderzoeken en ECG's maken geen deel uit van de normale behandeling van de patient. Deze extra onderzoeksprocedures vragen een extra tijdsinvestering van de patient. Daarbij moeten ze minimaal 1 nacht in het ziekenhuis overnachten. Zoals in alle studies met een experimenteel geneesmiddel zijn er mogelijke risico's en bijwerkingen die nog niet bekend kunnen zijn, echter in de 7 eerdere klinische studies leek ponezumab veilig en goed verdraagbaar. Er is geen medicatie beschikbaar voor de behandeling van

CAA, en weinig (als ze er al zijn), klinische studies voor het ontwikkelen van medicatie voor die aandoening. Deze relatief kleine studie om bewijs te verzamelen voor het werkingsmechanisme, zal de sponsor de benodigde informatie geven om een eventuele volgende, grotere en langere phase 2/3 studie (met honderden patienten, en toediening van medicatie gedurende jaren) op te starten.

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

East 42nd street 235
New York NY 10017
US

Wetenschappelijk

Pfizer

East 42nd street 235
New York NY 10017
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)

1. Mannen, en vrouwen die niet zwanger kunnen worden, in de leeftijd van 55 tot 80 jaar die zijn gediagnosticeerd met waarschijnlijke CAA in overeenstemming met de Boston-criteria, en bij wie in de voorafgaande 12 maanden een aanvaardbare sMRI is uitgevoerd. Vrouwelijke proefpersonen die niet zwanger kunnen worden (d.w.z. die voldoen aan ten minste één van de volgende criteria):
 - een hysterectomie of bilaterale oöforectomie hebben ondergaan;
 - een medische bevestiging van ovarieel falen hebben; of
 - een medische bevestiging hebben dat ze de menopauze zijn gepasseerd (geen regelmatige menstruaties gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden, zonder andere pathologische of lichamelijke oorzaak; bevestigd door middel van laboratoriumonderzoek.
2. CAA-aandoening heeft niet geleid tot wezenlijke klinisch cognitieve of functionele achteruitgang, zoals gedocumenteerd door de hoofdonderzoeker in overleg met de sponsor.
3. Bewijs van een persoonlijk ondertekende en gedateerde geïnformeerde toestemming waaruit blijkt dat de proefpersoon is ingelicht over alle relevante aspecten van het onderzoek.
4. Proefpersonen zijn bereid en in staat om de afspraken voor de geplande bezoeken na te komen, en om het behandelingsplan, de laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures te volgen.
5. Proefpersonen hebben naar mening van de hoofdonderzoeker over het algemeen een goede gezondheid, beoordeeld op basis van medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-afleidingen-ECG en laboratoriumonderzoek, waaronder hematologie en bloedchemie.
6. Proefpersonen moeten een gecorrigeerde visus hebben van 20/50 of beter, gemeten met behulp van de Snellenkaart. Indien er een bril nodig is om aan deze criteria te voldoen, dient dit een MRI-compatibele bril te zijn die door het centrum wordt geleverd.
7. Een aanvaardbare fMRI bij screening die voldoet aan de vereisten van kwaliteitscontrole.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Comorbide diagnose van klinisch gedocumenteerde ziekte van Alzheimer of significante cognitieve achteruitgang.
 - Een score van < 26 op de MMSE.
2. Voorgeschiedenis met kanker in de voorafgaande 5 jaar (met uitzondering van basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom verwijderd door excisie, darmpoliep verwijderd door excisie, of door de onderzoeker onderzocht en niet-progressief bevonden prostaatcancer).
3. Voorgeschiedenis van (zoals geconstateerd door hoofdonderzoeker) klinisch significante hartritmestoornis of hartblok (bijv. sick-sinus-syndroom, ventriculair tachycardie of fibrilleren, aanhoudende supraventriculaire tachycardie, symptomatische bradycardie, congenitaal lang QT-syndroom, atriumfibrilleren).

4. Voorgeschiedenis van of gediagnosticeerd met (zoals geconstateerd door hoofdonderzoeker) klinisch significante ischemische hartklachten (bijv. angina, klinisch significante coronaire hartziekte, myocardinfarct in de voorafgaande 2 jaar), congestief hartfalen, cardiomyopathie, myocarditis, linkerventrikelhypertrofie, hartklepziekte.
5. Voorgeschiedenis van (zoals geconstateerd door hoofdonderzoeker) klinisch significante nierziekte, zoals glomerulonefritis, nefrotisch syndroom, een enkele nier of polycystische nier.
6. Proefpersonen met ongecontroleerde hypertensie (*170/100).
7. Voorgeschiedenis van (zoals geconstateerd door hoofdonderzoeker) klinisch significant syncope, epilepsie, hoofdtrauma, of klinisch significant onverklaard verlies van bewustzijn in de loop van de voorafgaande 5 jaar.
8. Een diagnose van ernstige depressieve aandoening of andere psychiatrische ziekte als primaire diagnose volgens de DSM-IV TR-criteria, naar oordeel van de onderzoeker.
9. Voorgeschiedenis van schizofrenie, bipolaire stoornis, of andere ernstige mentale aandoeningen.
10. Bekende voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik (zoals gedefinieerd door de DSM-IV-TR) binnen 5 jaar voorafgaand aan behandeling, of een positief resultaat wat betreft illegale drugs op de drugtest.
11. Bekende positieve hiv-status.
12. Proefpersonen die in een verpleeghuis verblijven of in een ziekenhuis zijn opgenomen.
13. Andere ernstige, acute of chronische, medische of psychiatrische aandoeningen of afwijkende laboratoriumresultaten die het risico in verband met onderzoeksdeelname of toediening van het onderzoeksgeneesmiddel kunnen vergroten, of de interpretatie van onderzoeksresultaten kunnen verstoren en die, naar oordeel van de onderzoeker, ervoor zorgen dat de proefpersoon niet in aanmerking komt om in het onderzoek te worden opgenomen.
14. Zwangere vrouwen; vrouwen die borstvoeding geven; vrouwen die zwanger kunnen worden; mannen die vader kunnen worden die geen uiterst effectieve anticonceptie gebruiken en er niet mee akkoord gaan om gedurende ten minste 28 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel uiterst effectieve anticonceptie te gebruiken; mannen die vader kunnen worden die niet twee (2) uiterst effectieve anticonceptiemethodes gebruiken en er niet mee akkoord gaan om twee (2) uiterst effectieve anticonceptiemethodes te gebruiken gedurende ten minste 28 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
15. Proefpersonen mogen niet zwaarder zijn dan 100 kg.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

10 - EEN FASE 2, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND, PLACEBOGECONTROLEERD ONDERZOEK TER EVAL ...
24-05-2025

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-10-2014
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ponezumab
Generieke naam:	-

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2013-001557-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01821118
CCMO	NL46075.041.13