

Een multicenter, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek in 2 delen met dosisbereik en -bepaling ter vergelijking van de veiligheid en antiretrovirale activiteit van MK-1439 plus TRUVADA® versus Efavirenz plus TRUVADA® bij met hiv-1 geïnfekteerde patiënten die niet eerder werden behandeld met een antiretrovirale behandeling

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

MK-1439 is een veelbelovende NNRTI voor gebruik in combinatie met andere antiretrovirale middelen (ART*s) voor de behandeling van hiv-infectie. Het is een krachtige remmer van de hiv-1-replicatie in-vitro en is werkzaam tegen zowel wild-type virus...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41652

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK-1439 plus TRUVADA vs Efavirenz plus TRUVADA in HIV-1 Patiënten

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen
- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

HIV, Infectie met het menselijk immuundeficientievirus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme Corp.:(een dochteronderneming van Merck & Co. Inc.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Antiretrovirale behandeling - naief, Fase 2, HIV, MK-1439

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten zijn het percentage patiënten dat hiv-RNA < 40 kopieën/ml bereikt in week 24, en de veiligheid en verdraagbaarheid van MK-1439 in vergelijking met efavirenz, wanneer elk ervan wordt toegediend in combinatie met TRUVUDA® tot en met week 24. Een enkele dosis zal worden geselecteerd voor verder onderzoek nadat alle patiënten het bezoek van week 24 in Deel I hebben afgerond. Elk onderzoekscentrum zal een bestuursbrief ontvangen waarin de geselecteerde dosis wordt meegedeeld; daarna zullen de patiënten die de andere doses MK-1439 krijgen bij het volgende geplande onderzoeksbezoek worden omgezet naar de geselecteerde dosis, terwijl het onderzoek geblindeerd blijft. Op de tweede plaats zullen de gegevens over de langdurige veiligheid en doeltreffendheid worden geëvalueerd in week 48 en week 96.

Secundaire uitkomstmaten

Hierbij verwijst ik u naar protocol sectie 3.5.3: Analysis Endpoints, pagina 49

-51

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek in 2 delen met dosisbereik en -bepaling ter vergelijking van de veiligheid en antiretrovirale activiteit van MK-1439 plus TRUVADA® versus efavirenz plus TRUVADA® bij met hiv-1 geïnfecteerde patiënten die niet eerder werden behandeld met een antiretrovirale behandeling.

MK-1439 is een niet-nucleoside reverse-transcriptaseremmer (NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor) die wordt onderzocht voor de behandeling van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1) bij met hiv geïnfecteerde patiënten die niet eerder werden behandeld met antiretrovirale middelen.

Doel van het onderzoek

MK-1439 is een veelbelovende NNRTI voor gebruik in combinatie met andere antiretrovirale middelen (ART*s) voor de behandeling van hiv-infectie. Het is een krachtige remmer van de hiv-1-replicatie in-vitro en is werkzaam tegen zowel wild-type virus en de meest voorkomende NNRTI-resistente varianten in concentraties die met een enkele dagelijkse toediening worden bereikt. Men verwacht dat MK-1439 doeltreffend zal zijn in combinatie met andere ART*s bij behandelingsnaïeve patiënten.

Momenteel is efavirenz de NNRTI bij voorkeur voor initiële behandeling, en in een vast dosisregime (ATRIPLA®) is het het toonaangevende *ankermiddel* in de behandeling van hiv. Deze samenstelling heeft een krachtige virale onderdrukking vertoond, maar heeft beperkingen, namelijk bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel (CZS) en ook een teratogeen potentieel. MK-1439 zou een gunstiger profiel moeten hebben wat betreft het CZS wat derhalve kan leiden tot betere verdraagbaarheid en therapietrouw bij de patiënt. Ook worden geen problemen met teratogeniciteit verwacht met MK-1439.

MK-1439 is bedoeld voor gebruik bij een behandelingsnaïeve populatie, bij wie de graad van overgedragen resistentie tegen NNRTI laag is; men verwacht echter dat het ook werkzaam zal zijn tegen verschillende vaak voorkomende resistentiemutaties tegen efavirenz, en wel specifiek K103N en Y181C.

Men verwacht dat de dosis van 25 mg de farmacokinetische (pharmacokinetic, PK)

streefwaarden zal bereiken, meer specifiek C24hr (concentratie na 24 uur) van 54 nM, en met de bijkomende doses van 50, 100 en 200 mg zullen de veiligheid en werkzaamheid van MK-1439 met verhoogde blootstelling worden verkend. Op basis van de veiligheidsresultaten in fase I, de farmacokinetische resultaten en de doeltreffendheidsresultaten van fase Ib, zouden alle voor dit onderzoek geselecteerde doses goed moeten worden verdragen, veilig moeten zijn en een adequaat antiviraal effect moeten hebben.

Deze doses werden geselecteerd om overlapping van blootstelling tussen de doses minimaal te houden. Omdat alle patiënten die in dit onderzoek worden ingeschreven normaal gesproken alleen het wild-type virus zullen hebben, werd de laagste geselecteerde dosis (25 mg) geschat met een ruime werkzaamheidsmarge voor antiretrovirale activiteit waarbij > 95% van de patiënten op dag 1 een C24hr bereiken die ~ 4,2 maal groter is dan de doelwaarde voor het wild-type virus (80,7 nM vs. 19 nM). Er wordt een zekere accumulatie verwacht met het bereiken van de farmacokinetische steady state op dag 3 tot 5 en evenredige elevaties in AUC0-24hr (Area Under the Curve), Cmax (maximale concentratie) en C24hr met een ongeveer 1,2- tot 1,5-voudige verhoging in vergelijking met de eerste dosis.

Factoren die het slagen van de behandeling beïnvloeden, zijn doeltreffendheid/barrière tegen resistentie, veiligheid en verdraagbaarheid, eenvoudige/gemakkelijke toediening en wisselwerkingen tussen geneesmiddelen. Er is een duidelijke medische behoefte aan nieuwe regimes en strategieën die zeer doeltreffend zijn, een hoge barrière tegen ontwikkeling van resistentie bezitten, zeer goed worden verdragen en eenvoudig toe te dienen zijn, wat een betere therapietrouw zal bevorderen en vermoeidheid tijdens de behandeling zal doen afnemen. Deze behoefte is nog groter omdat de behandeling voor hiv-infectie levenslang is, ook voor patiënten die ouder zijn en comorbide ziekten/aandoeningen hebben.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, dubbelblind (met in-house blinding), gerandomiseerd onderzoek in 2 delen met dosisbereik en -bepaling bij ~ 320 voor ART-naïeve, met hiv geïnfecteerde patiënten (~200 patiënten zullen worden ingeschreven in deel I en ~120 in deel II). Alle patiënten zullen worden gestratificeerd volgens hun initiële (bij de screening) hiv-RNA (* of > 100.000 kopieën/ml). Deel I zal de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en doeltreffendheid van 4 eenmaal daags in te nemen (q.d.) doses MRK-1439 (25 mg, 50 mg, 100 mg en 200 mg) versus eenmaal daags in te nemen efavirenz (600 mg vóór het slapen gaan) onderzoeken, elk in combinatie met eenmaal daags in te nemen TRUVADA® (emtricitabine 200 mg (+) tenofovir disoproxil fumarate 300 mg), gedurende ten minste 24 weken bij ~200 patiënten. De patiënten zullen worden gerandomiseerd naar 1 van de 5 behandelingsgroepen (groep 1 tot 5) in een verhouding 1:1:1:1:1 (~40 per behandelingsgroep). De primaire eindpunten zijn het percentage patiënten dat hiv-RNA < 40 kopieën/ml bereikt in week 24, en de veiligheid en verdraagbaarheid van MK-1439 in vergelijking met efavirenz, wanneer elk ervan wordt toegediend in combinatie met TRUVADA® tot en met week

24. Een enkele dosis zal worden geselecteerd voor verder onderzoek nadat alle patiënten het bezoek van week 24 in Deel I hebben afgerond. Elk onderzoekscentrum zal een bestuursbrief ontvangen waarin de geselecteerde dosis wordt meegedeeld; daarna zullen de patiënten die de andere doses MK-1439 krijgen bij het volgende geplande onderzoeksbezoek worden omgezet naar de geselecteerde dosis, terwijl het onderzoek geblindeerd blijft. Op de tweede plaats zullen de gegevens over de langdurige veiligheid en doeltreffendheid worden geëvalueerd in week 48 en week 96.

Deel II zal starten nadat de MK-1439-dosis geselecteerd is zoals hierboven beschreven. Er zullen ongeveer 120 bijkomende patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding 1:1 naar de geselecteerde dosis MK-1439 of efavirenz (600 mg vóór het slapen gaan), elk in combinatie met TRUVADA® voor 96 weken geblindeerde behandeling. Alle onderzoekstherapie zal eenmaal daags worden toegediend. Het inschrijven van de bijkomende patiënten in deel II heeft als doel voldoende veiligheidsgegevens te verzamelen voor de geselecteerde dosis MK-1439 om te kunnen vergelijken met efavirenz, in het bijzonder met betrekking tot geselecteerde voorvallen van bijwerkingen van het CZS.

Zie figuur 1-1 voor een beschrijving van het stroomschema van het onderzoek. Het onderzoek zal geblindeerd blijven tot alle patiënten hun laatste bezoek afronden.

Patiënten die in het onderzoeksgedeelte met dosisbereik en -bepaling worden ingeschreven, zullen MK-1439 (of placebo) krijgen in flessen A, B, C en D. Na de dosisselectie zullen alle patiënten MK-1439 (of placebo) krijgen in flessen G, of G en H (dit omvat zowel de patiënten van deel I die doorgaan na de dosisselectie in deel I en de patiënten die gerandomiseerd worden naar deel II). Er zal een bestuursbrief naar de onderzoekscentra worden gestuurd op het tijdstip van de dosisselectie; daarna zullen de patiënten in deel I worden omgezet naar de geselecteerde dosis en zal deel II van start gaan. Deze brief zal de onderzoekscentra informeren of ze hun patiënten instructies moeten geven om alleen fles G te gebruiken (indien 25 mg of 100 mg q.d. de definitieve geselecteerde dosis MK-1439 is), of fles G en fles H (indien 50 mg of 200 mg q.d. de definitieve geselecteerde dosis MK-1439 is). Tijdens het verloop van het hele onderzoek (deel I en deel II) zullen de patiënten efavirenz (of placebo) krijgen in fles E en TRUVADA® (open-label) in fles F.

Deel I: de patiënten zullen worden gerandomiseerd naar 1 van de 5 behandelingsgroepen (groep 1 tot 5) in een verhouding 1:1:1:1:1 naar de volgende behandelingen: MK-1439 25 mg q.d., MK-1439 50 mg q.d., MK-1439 100 mg q.d., MK-1439 200 mg q.d., of efavirenz 600 mg vóór het slapen gaan, elk in combinatie met TRUVADA®. De verschillende doses MK-1439 en efavirenz zullen worden toegediend als geblindeerde behandeling, terwijl TRUVADA® zal worden toegediend als open-label behandeling (zie tabel 1-1). De behandeling zal in deze doses ten minste gedurende 24 weken worden toegediend. Wanneer de dosis MK-1439 is gekozen nadat alle patiënten de analyse van week 24 hebben bereikt, zullen de patiënten die de andere doses MK-1439 hebben gekregen bij hun volgende geplande onderzoeksbezoek worden omgezet naar de geselecteerde dosis MK-1439 (zie tabel 1-2), terwijl de blindering gehandhaafd blijft, en zullen

alle patiënten de geblindeerde behandeling voortzetten tot week 96.
Deel II: er zal een bijkomend aantal van 120 patiënten gerandomiseerd worden in een verhouding 1:1 naar de geselecteerde dosis MK-1439 of efavirenz (600 mg vóór het slapen gaan), elk in combinatie met TRUVADA®. Net als in deel I zullen de gekozen dosis MK-1439 en efavirenz worden toegediend als een geblindeerde behandeling, terwijl de behandeling met TRUVADA® een open-label behandeling zal zijn (zie tabel 1-2). De behandeling zal gedurende 96 weken worden toegediend. In zowel deel I als deel II zal iedere onderzoeksbehandeling eenmaal daags worden toegediend, als volgt:

*s Morgens

- MK-1439 (of placebo) moet *s morgens worden ingenomen, met of zonder voedsel.
- Open-label TRUVADA® moet *s morgens met voedsel worden ingenomen. Het moet doorgaans samen met de dosis MK-1439 (of placebo) worden ingenomen.

Vóór het slapen gaan

- Efavirenz (of placebo) moet vóór het slapen gaan worden ingenomen zonder voedsel en op een lege maag.

Onderzoeksproduct en/of interventie

niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen: uit het ICF kopiëren.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive, P.O. Box 100, Whitehouse Station x
New Jersey NJ 08889-0100
US

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

One Merck Drive, P.O. Box 100, Whitehouse Station x
New Jersey 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)

a. De patiënt is een man of vrouw die op de dag van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier 18 jaar of ouder is. De patiënt geeft schriftelijk geïnformeerde toestemming voor het onderzoek. De patiënt zal ook toestemming geven voor toekomstig biomedisch onderzoek, maar de patiënt kan aan het hoofdonderzoek deelnemen zonder mee te doen aan toekomstig biomedisch onderzoek.;b. De patiënt is HIV-positief zoals bepaald door een positieve ELISA-uitslag, en een HIV RNA-test (uitgevoerd door het centrale laboratorium) van het plasma geeft ≥ 1000 exemplaren/ml aan, binnen 45 dagen voor de behandelingsfase van deze studie. ;c. De patiënt heeft bij de screeningtest een hoeveelheid CD4-cellen van ≥ 100 cellen/mm³ (uitgevoerd door het centrale laboratorium) binnen 45 dagen voor de behandelingsfase van deze studie. ;d. De patiënt heeft niet eerder antiretrovirale therapie (ART) gekregen. ;e. De patiënt had de volgende laboratoriumwaarden binnen 45 dagen voor de behandelingsfase van deze studie:

1) Serumcreatinine binnen de normale limietwaarden.

2) INR $\leq 1,2$

3) Urineanalyse binnen de normale limietwaarden.

Opmerking: Klinisch insignificante afwijkingen bij de urineanalyse kunnen na een nieuwe test toegestaan worden, mits ze door de onderzoeker als klinisch insignificant gedocumenteerd zijn.

4) Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl (voor vrouwen) en $\geq 10,0$ g/dl (voor mannen).

5) Absoluut neutrofielengehalte ≥ 1000 /mm³.

6) Aantal bloedplaatjes ≥ 100.000 /mm³.

7) Totale bilirubinegehalte in serum minder dan of gelijk aan de bovenlimiet van de normaalwaarde.

8) Alkaline fosfatase $\leq 1,5$ x de bovenlimiet van de normaalwaarde.

9) AST (SGOT) en ALT (SGPT) $\leq 1,5$ x de bovenlimiet van de normaalwaarde.;f. De patiënt

moet naar het oordeel van de onderzoeker als klinisch stabiel beschouwd worden, zonder tekenen of symptomen van acute infectie op het moment van toetreding tot de studie; d.w.z.

de klinische status en alle chronische geneesmiddelen moeten ongewijzigd blijven gedurende minstens 2 weken voor de aanvang van de behandeling in deze studie.;g. Een patiënt die kinderen kan krijgen of verwekken, gaat ermee akkoord om seksuele onthouding toe te passen of om 2 aanvaardbare anticonceptiemethoden te gebruiken (of door zijn/haar partner te laten gebruiken) tijdens de gehele studie en 12 weken na de studie. Aanvaardbare anticonceptiemethoden zijn: orale anticonceptiemiddelen, spiraaltje, pessarium met zaaddodend middel, anticonceptiesponsje, condoom en vasectomie.;OF ;Een patiënt die geen kinderen kan krijgen of verwekken, die niet seksueel actief is, van wie de huidige partner(s) geen kinderen kan (kunnen) verwekken, of van wie de seksuele activiteit uitsluitend homoseksueel is, kan voor de studie in aanmerking komen zonder voorbehoedsmiddelen te hoeven gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

a. Een mannelijke patiënt die van plan is om tijdens de duur van de studie plus nog 12 weken daarna een vrouw te bevruchten of zaad te doneren. Een vrouwelijke patiënt die zwanger is of borstvoeding geeft, of die van plan is om tijdens de duur van de studie plus nog 12 weken daarna zwanger te worden of eicellen te doneren. ;b. De patiënt heeft goedgekeurde of experimentele antiretrovirale middelen gekregen of er wordt verwacht dat hij/zij zulke medicijnen krijgt (behalve de medicijnen die in dit protocol als onderzoeksgeneesmiddel aangegeven zijn) in de loop van de studie.;c. De patiënt heeft een behandeling met immunomodulatoren of immunosuppressiva ondergaan binnen één maand voor de behandeling in deze studie. Korte kuren met corticosteroïden (bv. bij verergering van astma) zijn wel toegestaan.;d. De patiënt heeft een of meer van de in deel 3.2.1. genoemde verboden medicijnen nodig, of heeft die naar verwachting nodig. ;e. De patiënt is voor een andere virale infectie dan HIV behandeld, bijvoorbeeld hepatitis B, met een middel dat actief is tegen HIV, inclusief maar niet beperkt tot adefovir, tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine, emtricitabine of entecavir.

Opmerking: patiënten mogen ingeschreven worden als de behandeling plaatsvond vóór de diagnosestelling van HIV.;f. De patiënt heeft significante overgevoeligheid of een andere contra-indicatie voor een of meer van de bestanddelen van de onderzoeksgeneesmiddelen (emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate en/of efavirenz). ;g. De patiënt heeft gedocumenteerde of bekende HIV-resistentie tegen emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate en/of efavirenz, op basis van genotypische resistentiebepaling.;h. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van nier- of urineobstructie, heeft dialyse nodig (hemodialyse, continue ambulante peritoneale dialyse [CAPD] of andere vormen van dialyse) of heeft bij de screening een berekende creatinineklaring van <80 ml/min, op basis van de Cockcroft-Gault-formule, die als volgt luidt (en $0,85 \times$ deze waarde voor vrouwen):

$Cl_{cr} \text{ (ml/min)} = (140 \times \text{leeftijd}) \times \text{gewicht (in kg)} \frac{1}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/dl)}}$;i. Patiënten met een actieve hepatitis C-virus (HCV) co-infectie (gedefinieerd als detecteerbaar HCV RNA) of een hepatitis B-virus (HBV) co-infectie (gedefinieerd als HBsAg-positief). Patiënten met een eerdere/inactieve HCV-infectie (gedefinieerd als niet-detecteerbaar HCV RNA) of voorbijgevoerde HBV-infectie (gedefinieerd als HBsAg-negatief en HBsAb-positief) mogen wel ingeschreven worden. ;j. De patiënt heeft een

voorgeschiedenis van alcoholmisbruik of misbruik van andere middelen die naar het oordeel van de onderzoeker een belemmering zou vormen voor de naleving of de veiligheid van de patiënt.;k. De patiënt heeft een aandoening of afwijkende laboratoriumwaarde van vóór de studie, of een voorgeschiedenis van welke ziekte dan ook die naar het oordeel van de onderzoeker de resultaten van de studie zou kunnen verwarren of een extra risico voor de toediening van de onderzoeksgeneesmiddelen aan de patiënt zou kunnen inhouden. ;l. De patiënt heeft deelgenomen aan een studie van een experimenteel middel/apparaat binnen één maand voor ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier of er wordt verwacht dat hij/zij in de loop van deze studie zal deelnemen aan de studie van een experimenteel middel/apparaat.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-05-2013
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MK-1439
Generieke naam:	MK-1439
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	SUSTIVA

Generieke naam: efavirenz
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-02-2016
Soort:	Amendement
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2012-001573-93-NL

NCT01632345

NL41478.078.12