

Een gerandomiseerde, open-label studie van ponatinib versus nilotinib bij patiënten met chronische myeloïde leukemie in de chronische fase na resistentie tegen imatinib

Gepubliceerd: 28-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De werkzaamheid aantonen van ponatinib toegediend in 2 aanvangsdoses (30 en 15 mg QD) in vergelijking met nilotinib toegediend 400 mg BID bij patiënten met CP CML die resistent zijn tegen imatinib, zoals gemeten door MMR op 12 maanden

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43611

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OPTIC 2L

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Chronische Fase Chronische myeloïde leukemie; bloedkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

Overige ondersteuning: ARIAD Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chronische myeloïde leukemie in de chronische fase, Iclusig, Nilotinib, Ponatinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Majeure moleculaire respons (MMR) na 12 maanden voor elke cohort

Secundaire uitkomstmaten

- Percentages cytogenetische respons:
- Majeure cytogenetische respons (MCyR) na 12 maanden
- Complete cytogenetische respons (CCyR) na 12 maanden
- Percentages moleculaire respons: MR2, MR3/MMR, MR4, MR4.5 na 3-maandelijkse intervallen en MR1 (*10% BCR ABLIS) na 3 maanden
- Veiligheid
- Vasculaire occlusieve voorvallen in elke cohort
- AE*s in elke cohort
- SAE*s in elke cohort
- Tijd tot respons
- Duur van respons
- MR2 en MMR na 3, 6, 9 en 12 maanden en vervolgens na 3-maandelijkse intervallen tot de behandeling is afgelopen
- MCyR na 12 maanden, door cytogenetische analyse
- Duur van respons bij responders

- Duur van behandeling
- Progressievrije overleving
- Algehele overleving

Andere secundaire eindpunten

- Hematologische respons: complete hematologische respons (CHR)
- Verdraagbaarheid:
- Stopzettingen door AE*s in elke cohort
- Dosisverlagingen door toxiciteit (voorafgaand aan respons) in elke cohort
- Dosisonderbrekingen in elke cohort
- Progressie tot acceleratiefase (AP) of blastaire fase (BP) CML

Exploratieve eindpunten

- Correlatie van tumorcellen en plasma biomarkers met werkzaamheid en veiligheid
- Uitkomsten levenskwaliteit en gezondheid zoals gemeten door EQ 5D 5L en

Functional Assessment of Cancer Therapy * Leukemia (FACT Leu)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De meeste patiënten met nieuw gediagnosticeerde CML worden aanvankelijk behandeld met een imatinib schema met goede resultaten. 30% tot 50% van alle nieuw gediagnosticeerde CP CML patiënten die in de eerstelijns met imatinib behandeld worden, hebben echter een andere behandeling nodig, omdat ze resistent worden tegen imatinib (20%-25%) of omdat ze intolerant worden voor imatinib (15%-20%). Een beoordeling van de werkzaamheid in de tweedelijns toont dat er potentieel voor verbetering is. Tussen de beschikbare tweedelijnsbehandelingen (nilotinib, dasatinib of [in de VS] bosutinib) variëren de percentages majeure cytogenetische respons (MCyR) in tweedelijns CP CML van 51% met nilotinib behandeling (n=321) (Nilotinib SmPC, 2014) tot 62%

bij patiënten behandeld met dasatinib (n=387) wat erop wijst dat tweedelijsbehandeling er aanvankelijk niet in slaagt om een respons te bereiken bij een aanzienlijk deel van de patiënten. Bovendien hebben geen van de beschikbare tweedelijsmiddelen activiteit tegen alle bekende mutanten en de T315I mutatie is refractair voor alle TKI*s met uitzondering van ponatinib. Dus, zowel wat betreft responspercentages als activiteit tegen resistente mutanten, blijft er een onvervulde behoefte bij veel patiënten bij wie de eerstelijs TKI-behandeling niet slaagt.

Ponatinib is een nieuwe, synthetische, oraal actieve TKI specifiek ontworpen om native BCR ABL optimaal te remmen. Het is ook actief tegen gemuteerde vormen van het eiwit die kunnen ontstaan tijdens de behandeling met andere TKI*s en resistentie veroorzaken, inclusief de T315I gatekeeper mutant.

Farmacokinetische analyse van monsters van de lopende fase 1 klinische studie (AP24534 07 101) toonden aan dat de drempel voor pan-BCR ABL activiteit wordt overschreden met *15 mg eenmaal daagse dosering (Cmax) en met *30 mg eenmaal daags (steady-state through).

Klinische studiegegevens, vooral van de fase 1 dosisesescalatie studie en de centrale fase 2 PACE studie ondersteunen de preklinische bevindingen en hebben het gunstige baten-risicoprofiel van ponatinib vastgelegd. In de fase 1 studie werd de activiteit van ponatinib geobserveerd bij vooraf zwaar behandelde patiënten met Ph+ leukemie met resistentie tegen TKI*s (Cortes et al, 2012). Gegevens van de centrale fase 2 studie toonden de werkzaamheid van ponatinib 45 mg dagelijks bij patiënten met CML en Ph+ ALL bij wie de ziekte resistent is of die intolerantie vertonen voor voorafgaande behandeling aan. Deze gegevens vormden de basis van overheidsgoedkeuringen in de VS, EU, Australië, Israël en Canada.

De impact van ponatinib dosis op het bereiken van MCyR bij patiënten met CP CML werd beoordeeld met behulp van een multivariate analyse van gegevens van de fase 2 studie waarbij co-variabelen worden aangepast en een analyse van respons volgens dosis tertiaal. Beide analyses tonen aan dat een verhoging van de dosisintensiteit geassocieerd wordt met hogere responspercentages bij deze overwegend vierdelijns populatie CP CML patiënten. Toch zijn de responspercentages nog hoog in het laagste tertiaal, met dien verstande dat dit geen tweedelijs patiënten populatie is. De dosisintensiteit verhogen correleerde ook met een verhoogde waarschijnlijkheid van het ervaren van ongewenste voorvallen (AE*s, adverse events). Alles bij elkaar genomen funderen deze gegevens de beweegredenen om lagere doses ponatinib in combinatie met dosisverlaging na respons te onderzoeken. Deze studie zal gebruik maken van aanvangsdoses van 30 mg en 15 mg om respons te bereiken en vervolgens de dosering verlagen om het risico van AE*s te verlagen en de respons te behouden.

Nilotinib is het tweede geneesmiddel dat werd goedgekeurd voor de behandeling van CML en Ph+ALL dat resistent is tegen imatinib behandeling. Het is goedgekeurd in de VS voor chronische fase CML bij volwassen patiënten die resistent zijn tegen of intolerant voor een voorafgaande behandeling die imatinib omvatte en in de Europese Unie voor chronische fase CML met resistentie tegen of intolerantie voor voorafgaande therapie die imatinib omvatte. De goedgekeurde dosis in zowel de VS als in de EU is 400 mg tweemaal

daags voor deze indicatie. Zowel het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) als het European Leukemia Net (ELN) adviseren het gebruik van nilotinib in overweging te nemen bij patiënten die aanvankelijk werden behandeld met imatinib en bij wie de ziekte resistentie tegen de behandeling ontwikkelt. Net zoals met ponatinib hebben patiënten die met nilotinib werden behandeld perifere vasculaire voorvallen ervaren. In de ontwikkelingsprogramma's van zowel ponatinib als nilotinib hadden de meeste van deze patiënten extra risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte. Het gebruik van nilotinib als een vergelijkingsmiddel biedt dus de gelegenheid om deze middelen direct in een enkele patiëntenpopulatie te vergelijken.

Dit protocol beschrijft een fase 3, open-label, gerandomiseerde studie van ponatinib voor de behandeling van patiënten met refractaire chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase (CP) bij wie de behandeling met imatinib mislukt is. Het doel van deze studie is de hypothese te testen dat ponatinib doeltreffend en veilig zal zijn bij de behandeling van tweedelijs CP CML patiënten, dat het beter zal zijn dan nilotinib, dat elk van de aanvangsdoses een aanhoudende werkzaamheid van ponatinib zal aantonen en dat de dosisverlagingsstrategie de arteriële occlusieve complicaties zal verminderen.

Doel van het onderzoek

De werkzaamheid aantonen van ponatinib toegediend in 2 aanvangsdoses (30 en 15 mg QD) in vergelijking met nilotinib toegediend 400 mg BID bij patiënten met CP CML die resistent zijn tegen imatinib, zoals gemeten door MMR op 12 maanden

Onderzoeksopzet

Dit is een multi-center, gerandomiseerde studie om de werkzaamheid en veiligheid van 2 aanvangsdoses ponatinib in vergelijking met nilotinib aan te tonen. Patiënten die in aanmerking komen moeten CP CML hebben, resistent zijn tegen eerstelijnsbehandeling met imatinib en mogen geen andere TKI's gekregen hebben.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen worden gerandomiseerd om een eenmaal daagse orale toediening van 30 mg ponatinib QD (eenmaal daags) (cohort A), of 15 mg ponatinib QD (cohort B) of van 400 mg nilotinib BID (tweemaal daags) (cohort C) te krijgen. Zij zullen gerandomiseerd worden in een verhouding van respectievelijk 1:2:1. Bij het bereiken van majeure moleculaire respons (MMR) zoals gedefinieerd in het protocol, zal de dagelijkse dosis ponatinib bij patiënten in cohort A gereduceerd worden tot 15 mg en de dagelijkse dosis ponatinib bij patiënten in cohort B zal gereduceerd worden tot 10 mg. De dosis nilotinib voor patiënten in cohort C zal niet aangepast worden op basis van respons. Het primaire eindpunt van MMR op 12 maanden wordt volgens standaard criteria gedefinieerd als $>0,1\%$ BCR ABL/ABL.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden gevraagd om de procedures te ondergaan zoals beschreven in het stroomschema op pagina 45 - 46 van het studie protocol. Deze procedures omvatten lichamelijk onderzoek, ECOG performance score, oogonderzoek, vitale functies, urine zwangerschapstest (vrouwelijke patiënten in vruchtbare leeftijd), ECG, ECHO, beenmerg aspiratie, bloedafname, het invullen van vragenlijsten, dagboeken en het toedienen van de onderzoeksmedicatie. Bovendien, vruchtbare patiënten die seksueel actief zijn moeten akkoord gaan om een effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken met hun seksuele partners gedurende deelname aan de studie. Patiënten worden ook gevraagd om hun studie arts te informeren over hun medicatie gebruik en veranderingen in de gezondheidstoestand.

De ernstigste bijwerkingen van ponatinib zijn bloedvatafsluiting, hartfalen, leverproblemen, hoge bloeddruk, ontsteking van de alveesklier, bloedingen, lage bloedceltellingen, laag aantal bloedcellen, waaronder witte bloedcellen, bloedplaatjes of rode bloedcellen, verhoogde concentratie lipase, misselijkheid, koorts, verhoogde bloedconcentratie van de leverenzymen, huiduitslag, pijn in de buik, vermoeidheid, hoofdpijn, droge huid, obstipatie, hoge bloeddruk, overgeven, diarree, verminderde eetlust, zwakte, kortademigheid, duizeligheid, hoesten, abnormale vochtophoping (wat zwelling in handen, voeten, enkels, gezicht of over het hele lichaam kan veroorzaken), infectie van de bovenste luchtwegen, zoals verkoudheid, pijn in de gewrichten, spieren, botten, rug of ledematen, moeite om voldoende slaap of slaap van voldoende kwaliteit te krijgen, spierkrampen en *pijn. Patiënten kunnen pijn zwelling of blauwe plekken of mogelijke infectie krijgen tijdens bloedafname en/of beenmergaspiratie. Daarnaast kan plakmiddel voor de bevestiging van de elektrodes voor het ECG de huid irriteren

Contactpersonen

Publiek

ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

Landsdowne Street 26
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

Landsdowne Street 26
Cambridge MA 02139

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. Hebben CP-CML en zijn resistent tegen eerstelijnsbehandeling met imatinib.
 - a. De diagnose van CML zal gesteld worden aan de hand van standaard hematopathologische en cytogenetische criteria. CP-CML zal gedefinieerd worden door al het volgende:
 - i <15% blasten in beenmerg
 - ii <30% blasten plus promyelocyten in beenmerg
 - iii <20% basofielen in perifere bloed
 - iv $=100 \times 10^9 /L$ bloedplaatjes ($=100,000/mm^3$)
 - v Geen bewijs van extramedullaire ziekte behalve hepatosplenomegalie
 - vi Geen voorafgaande diagnose van AP- of BP-CML
 - b. Cytogenetische beoordeling moet de BCR-ABL fusie aantonen door aanwezigheid van het t(9;22) Philadelphia-chromosoom.
 - i Conventioneel chromosoom banding moet worden uitgevoerd
 - ii Een minimum van 20 metafasen moet kunnen worden beoordeeld bij opname
 - iii Variante translocaties zijn niet toegestaan
 - c. BCR-ABL transcriptniveaus moeten kunnen worden beoordeeld aan de hand van de internationale schaal.
 - i b2a2 of b3a2 transcripttype
 - d. Resistentie wordt als volgt gedefinieerd. Patiënten moeten minstens aan 1 criterium voldoen.
 - i Drie maanden na begin van de behandeling: geen cytogenetische respons ($>95\%$ Ph+) of bereiken van CHR mislukt.
 - ii Zes maanden na begin van de behandeling: BCR-ABLIS $>10\%$ en/of $>35\%$ Ph+.
 - iii Twaalf maanden na begin van de behandeling: BCR-ABLIS $>1\%$ en/of Ph+ >0 .
 - iv Op elk moment na het begin van de behandeling, de ontwikkeling van nieuwe BCR-ABL kinase domein mutaties in afwezigheid van MCyR.

- v Op elk moment na het begin van de behandeling, de ontwikkeling van nieuwe klonale evolutie in afwezigheid van MCyR.
 - vi Op elk moment na het begin van de behandeling, het verlies van CHR, het verlies van CCyR of het bevestigde verlies van MMR (in 2 opeenvolgende tests, waarvan één een BCR-ABLIS transcriptniveau van $\geq 1\%$ heeft).
2. De patiënt moet een man of vrouw van ≥ 18 jaar oud zijn.
 3. Een functionele status volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) van 0 of 1 hebben;
 4. Een adequate nierfunctie hebben zoals gedefinieerd door het volgende criterium:
 - a. Serumcreatinine $\leq 1.5 \times$ bovengrens van normaal (ULN) voor de instelling.
 5. Een adequate leverfunctie hebben zoals gedefinieerd door al de volgende criteria:
 - a. Totaal serumbilirubine $\leq 1.5 \times$ ULN, tenzij veroorzaakt door het syndroom van Gilbert.
 - b. Alanine-aminotransferase (ALT) $\leq 2.5 \times$ ULN of $\leq 5 \times$ ULN indien leukemische infiltratie van de lever aanwezig is.
 - c. Aspartaat-aminotransferase (ALT) $\leq 2.5 \times$ ULN of $\leq 5 \times$ ULN indien leukemische infiltratie van de lever aanwezig is
 6. Een normale alvleesklierstatus hebben zoals gedefinieerd door het volgende criterium:
 - a. Serumlipase en amylase $\leq 1.5 \times$ ULN.
 7. Een gedocumenteerde negatieve zwangerschapstest hebben voorafgaand aan inclusie (voor vruchtbare vrouwen).
 8. Instemmen om een zeer effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken met seksuele partners vanaf het moment van randomisatie tot ten minste vier (4) maanden na afloop van de studie behandeling (voor vruchtbare vrouwen en mannen).
 9. Een geschreven geïnformeerde toestemming voorleggen.
 10. Bereid en in staat zijn om zich te houden aan de geplande bezoeken en studieprocedures.
 11. Volledig hersteld zijn (= graad 1 of teruggekeerd naar baseline of beschouwd als irreversibel) van de acute effecten van voorafgaande kankertherapie (d.w.z. hydroxyurea of imatinib) voor met het studiegeneesmiddel te beginnen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Werden eerder behandeld met andere goedgekeurde of experimentele TKI*s dan imatinib of behandeld met imatinib binnen 14 dagen voorafgaand aan die toediening van studiegeneesmiddel.
2. Werden eerder behandeld met een andere anti-CML behandeling dan hydroxyurea, inclusief interferon, immuuntherapie of een cytotoxische chemotherapie, radiotherapie of experimentele therapie.
3. Ondergingen een autologe of allogene stamceltransplantatie.
4. Zijn in CCyR of MMR.
5. Hebben een klinisch significante, ongecontroleerde of actieve cardiovasculaire ziekte, specifiek inclusief, maar niet beperkt tot:
 - a. Een voorgeschiedenis van myocardinfarct (MI), instabiele angina, cerebrovasculair accident of transiënte ischemische aanval (TIA)
 - b. Een voorgeschiedenis van perifeer vasculair infarct, inclusief visceraal infarct

- c. Een voorgeschiedenis van een revascularisatieprocedure, inclusief vasculaire chirurgie of het plaatsen van een stent
- d. Voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolie, inclusief diepe veneuze trombose, oppervlakkige veneuze trombose of longembolie binnen 6 maanden voorafgaand aan inclusie
- e. Congestief hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse III of IV) binnen 6 maanden voorafgaand aan inclusie of linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) minder dan 45% of minder dan de institutionele ondergrens van normaal (naargelang welk hoger is) binnen 6 maanden voorafgaand aan inclusie
- 6. Hebben cardiale geleidingsstoornissen als volgt:
 - a. QTcF >450 msec op het gemiddelde van 3 seriële baseline ECG*s (aan de hand van de QTcF formule); congenitaal lang QT syndroom of een bekende familiegeschiedenis van lang QT syndroom; of onvermogen om de QTcF te bepalen
 - b. Aanwezigheid van een complete linkerbundeltakblok
 - c. Gebruik van een ventriculaire pacemaker
 - d. Voorgeschiedenis van klinisch significante (zoals bepaald door de behandelende arts) atrium aritmie
 - e. Bradycardie in rust <50 slagen per minuut
 - f. Een voorgeschiedenis van ventriculaire aritmie
- 7. Nemen geneesmiddelen met een bekend risico van Torsades de Pointes of die het potentieel hebben om het QT interval te verlengen (Appendix A), tenzij de medicatie stopgezet kan worden of vervangen door een andere zonder risico.
- 8. Nemen geneesmiddelen die sterke CYP3A4 remmers zijn, tenzij de medicatie stopgezet kan worden of vervangen door een andere die geen remmer is (Appendix B)
- 9. Nemen geneesmiddelen die sterke CYP3A4 inductors zijn, tenzij de medicatie stopgezet kan worden of vervangen door een andere die geen inductor is (Appendix B)
- 10. Hebben ongecontroleerde hypertensie (diastolische bloeddruk >90 mmHg en/of systolische >150 mmHg). Patiënten met hypertensie moeten onder behandeling staan bij opname in de studie om bloeddrukcontrole uit te voeren.
- 11. Hebben slecht gecontroleerde diabetes, gedefinieerd als HbA1c-waarden tijdens het vorige jaar van >7,5% (59 mmol/mL) bij meer dan drie gelegenheden. Patiënten met reeds aanwezige, goed gecontroleerde diabetes worden niet uitgesloten.
- 12. Hebben niet-gecorrigeerde hypokaliëmie of hypomagnesiëmie.
- 13. Hebben actieve ziekte van het centraal zenuwstelsel (CNS) zoals bewezen door cytologie of pathologie. Bij afwezigheid van klinische CNS ziekte is lumbaalpunctie niet vereist. Een voorgeschiedenis van aantasting van het CNS zelf is geen uitsluiting indien het CNS vrij verklaard is van ziekte door een gedocumenteerde negatieve lumbaalpunctie.
- 14. Hebben een significante bloedingsstoornis die geen verband houdt met CML.
- 15. Hebben een voorgeschiedenis van trombofilie (bijv. proteïne C-deficiëntie)
- 16. Hebben een voorgeschiedenis van alcoholmisbruik.
- 17. Hebben een voorgeschiedenis van acute pancreatitis binnen 1 jaar voorafgaand aan opname in de studie of chronische pancreatitis.
- 18. Hebben voorgeschiedenis van malabsorptiesyndroom of andere gastrointestinale conditie die de orale opname van het studiegeneesmiddel zou kunnen beïnvloeden.
- 19. Hebben een voorgeschiedenis van een andere maligniteit dan cervicale kanker in situ of basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, behalve wanneer de patiënt ziektevrij was gedurende minstens 5 jaar en worden door de onderzoeker beschouwd als weinig risico

lopend op recidief van die maligniteit.

20. Zijn zwanger of geven borstvoeding.

21. Hebben een zware operatie ondergaan binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van studiebehandeling. Lichte chirurgische ingrepen, zoals het plaatsen van een katheter of beenmergbiopsie zijn toegestaan.

22. Hebben een aanhoudende of actieve infectie. Dit omvat maar is niet beperkt tot de behoefte aan intraveneuze antibiotica.

23. Hebben een chirurgische of medische conditie / ziekte die naar het oordeel van de onderzoeker de veiligheid van de patiënt in gevaar zou brengen of de beoordeling van het studiegeneesmiddel zou beïnvloeden.

24. Hebben overgevoeligheid voor de werkzame stof in ponatinib en nilotinib of voor één van de in hoofdstuk 14.9.1.1 voor ponatinib en in hoofdstuk 14.9.1.2 voor nilotinib vermelde inactieve bestanddelen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Iclusig
Generieke naam:	Ponatinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-10-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-07-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-12-2016

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	ID
EudraCT	EUCTR2015-001318-92-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02627677
CCMO	NL55013.078.15