

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen naar de werkzaamheid en veiligheid van inductietherapie met LYC-30937-EC bij proefpersonen met actieve colitis ulcerosa

Gepubliceerd: 27-06-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

De primaire doelstelling bestaat uit het beoordelen van de werkzaamheid van LYC-30937-EC voor het induceren van remissie in vergelijking met placebo bij proefpersonen met actieve CU gedurende een behandelingsduur van 8 weken. De secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45977

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LYC-30937-2001 (2474/0002)

Aandoening

- Maagdarmstelselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

Colitis Ulcerosa; chronisch ontstoken dikke darm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Lycera Corp.

Overige ondersteuning: the sponsor (Lycera Corporation)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colitis ulcerosa, Fase 2, Inductiebehandeling, LYC-30937-EC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair werkzaamheidseindpunt:

Het gedeelte van de proefpersonen dat in week 8 klinische remissie heeft bereikt met gebruikmaking van de gemodificeerde Mayo-score. Klinische remissie met gebruikmaking van de gemodificeerde Mayo-score wordt gedefinieerd als een Mayo-subscore van de ontlastingfrequentie * 1, een Mayo-subscore van rectale bloeding van 0 en een Mayo-endoscopiesubscore * 1.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire werkzaamheidseindpunten:

- Het gedeelte van de proefpersonen dat in week 8 klinische remissie heeft bereikt met gebruikmaking van de totale Mayo-score (TMS). Klinische remissie met gebruikmaking van de TMS wordt gedefinieerd als een TMS * 2, zonder individuele score > 1 en score voor rectale bloeding = 0
- Het gedeelte van de proefpersonen met een klinische respons in week 8, gedefinieerd als een verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde van de gemodificeerde Mayo-score * 2 punten en * 25%, en een verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde in de rectale bloeding-subscore * 1 punt of een absolute rectale bloeding-subscore * 1 punt

- Het gedeelte van de proefpersonen met een klinische respons in week 8, gedefinieerd als een verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde van de totale Mayo-score * 3 punten en * 30%, en een verlaging ten opzichte van de uitgangswaarde in de rectale bloeding-subscore * 1 punt of een absolute rectale bloeding-subscore * 1 punt
- De verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de totale Mayo-score in week 8
- De verandering van de uitgangswaarde tot week 8 voor fecaal calprotectine

Verkennde werkzaamheidseindpunten:

- Het percentage proefpersonen met endoscopische verbetering in week 8, gedefinieerd aan de hand van een endoscopische subscore * 1 punt
- Het percentage proefpersonen met een klinische remissie, respons en endoscopische verbetering in week 8 die eerder therapie met biologische middelen hadden gekregen; die refractair waren voor therapie met biologische middelen (tijdens hun eerste kuur van biologische behandeling) of bij wie de respons op therapie met biologische middelen was verdwenen of die intolerant waren voor therapie met biologische middelen

Veiligheidseindpunt

- De incidentie en het type ongewenste voorvallen (adverse events: AE's), ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events: SAE's) en AE's die leidden tot het staken van de behandeling

PK- en PD-eindpunten

- PK-parameters zullen worden afgeleid van metingen van plasmaconcentraties van LYC-30937 en de metaboliet daarvan, met gebruikmaking van niet-gecompartmenteerde PK-analyses.
- Colonweefselconcentraties van LYC-30937 en de metaboliet daarvan zullen worden gemeten voor verkennende analyses.
- Daar waar haalbaar en aanvaardbaar en bij proefpersonen die toestemming geven, zullen biologische monsters (bloed, ontlasting, colonweefsel) worden beoordeeld ten behoeve van een reeks verkennende PD-biomarkers die zijn bedoeld om de effecten van LYC-30937-EC bij proefpersonen met actieve CU te helpen begrijpen (zie bijlage C). Biomarkers die kunnen worden beoordeeld, zijn onder meer:
 - o inflammatoire eiwitten en cytokinen
 - o telling van subtypen van lymfocyten
 - o lymfocytinfiltratie en metabole remodellering
 - o expressie van eiwitten geassocieerd met darm-homing en lymfocytactivering
 - o expressie van enkel-nucleotide polymorfie geassocieerd met CU;
 - o analyse van het transcriptieprofiel om te zoeken naar specifieke, kenmerkende profielen van immuuncellen
 - o taxonomische samenstelling van microbiomen van proefpersonen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Inflammatoire darmziekten zoals CU, CD en niet-specifieke colitis zijn chronische auto-immuunziekten met een aanzienlijke onvervulde medische behoefte. De manifestaties van de ziekte zijn onvoorspelbaar, kunnen progressief zijn en kunnen in bepaalde gevallen resulteren in levensbedreigende complicaties. Huidige therapieën met kleine moleculen geven voornamelijk symptoomverlichting, en huidige biologische therapieën resulteren in aanhoudende remissie bij minder dan respectievelijk 25% en 50% van de patiënten met CU en CD. Bij alle behandelingsopties zijn er aanzienlijke bedenkingen ten aanzien van de veiligheid, met name een verhoogd risico op infecties als gevolg van aanhoudende immuunsuppressie. Er zijn nieuwe behandelingsopties nodig omdat chirurgische resectie van de darm een noodzakelijke interventie blijft voor een aanzienlijk gedeelte van de patiënten, zelfs na de introductie van biologische middelen als behandelingen. Sinds de introductie van nieuwere middelen (2003-2011) zijn de operatiepercentages voor patiënten met CD en CU afgenomen, maar ze bleven respectievelijk ~20% en ~8%. Er is dus een behoefte aan nieuwe orale behandelingsopties die remissie induceren, alsook instandhouding van de remissie gedurende langdurige toediening, met een verlaagd risico op immuunsuppressie.

Het rationale voor de beoordeling van LYC-30937-EC begint ermee dat er steeds meer aanwijzingen zijn dat lymfocyten een specifiek metabool fenotype vertonen dat hun specifieke effectorfunctie bevordert. De energie die nodig is voor de normale activering van lymfocyten wordt dus verschaft via aerobe glycolyse, terwijl chronisch geactiveerde pathogene lymfocyten hun adenosinetriphosfaat (ATP) voornamelijk produceren via oxidatieve fosforylering (OXPHOS) die plaatsvindt in de mitochondria. Oxidatieve fosforylering is op haar beurt afhankelijk van de activiteit van het mitochondriale enzym ATP-synthase (F1F0-ATPase) dat het eindcomplex in de mitochondriale ademhalingsketen vormt en verantwoordelijk is voor de vorming van ATP. Er is aangetoond dat modulatie van het F1F0-ATPase (ATPase) met kleinmoleculaire allosterische middelen zoals LYC-30937 (ATPase-modulatoren) leidt tot een toename van reactieve zuurstofverbindingen en hyperpolarisatie van de mitochondriale membraan. Deze veranderingen leiden, samen met andere bio-energetische afwijkingen en redoxafwijkingen, tot apoptose van gevoelige cellen. Door de specifieke rol van het ATPase bij het differentiële metabolisme van deze lymfocytensubsets zorgen ATPase-modulatoren daarom voor een selectieve depletie van chronisch geactiveerde pathogene lymfocyten, terwijl de normale lymfocyttaire functie wordt gespaard. In overeenstemming met dit werkingsmechanisme is aangetoond dat ATPase-modulatoren werkzaam zijn in verschillende preklinische knaagdiermodellen voor auto-immuunziekten (arthritis, lupus, psoriasis, 'graft versus host'-ziekte en IBD), zonder effect op normale immuunresponsen (geen effect op primaire of secundaire responsen in muriene immunisatiemodellen voor de T-celafhankelijke antilichaamrespons en adoptieve transfer).

Samengevat is LYC-30937-EC de eerste van een klasse orale ATPase-modulatoren met een nieuw werkingsmechanisme waarvan naar verwachting zal worden aangetoond dat het klinische werkzaamheid zal hebben zonder gegeneraliseerde

immuunsuppressie. In het algemeen zou dit profiel aanzienlijke voordelen voor de behandeling van IBD kunnen opleveren.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling bestaat uit het beoordelen van de werkzaamheid van LYC-30937-EC voor het induceren van remissie in vergelijking met placebo bij proefpersonen met actieve CU gedurende een behandelingsduur van 8 weken.

De secundaire doelstellingen bestaan uit het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van LYC-30937-EC in vergelijking met placebo bij proefpersonen met actieve CU.

De verkennende doelstellingen bestaan uit het bepalen van de farmacokinetiek (PK) in plasma en de blootstelling van colonweefsel aan LYC-30937-EC, het evalueren van PD-biomarkers, de beoordeling van de endoscopische verbetering in week 8 en het beoordelen van de werkzaamheid bij proefpersonen met eerdere blootstelling aan behandeling met experimentele biologische middelen (waaronder middelen met tumornecrosefactor [TNF]-alfa-antagonisten en middelen met integrinereceptorantagonisten).

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek is een multicenter, multinational, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2-onderzoek met parallelle groepen voor het evalueren van de werkzaamheid, PK, PD, veiligheid en verdraagbaarheid van LYC-30937-EC bij proefpersonen met CU. Mannelijke en vrouwelijke volwassen proefpersonen bij wie eerder de diagnose CU is gesteld, zullen worden geselecteerd ter bepaling van de geschiktheid volgens de inclusie- en exclusiecriteria. De screeningsperiode zal maximaal 28 dagen (4 weken) duren.

Er zijn 3 afzonderlijke fasen van dit onderzoek, zoals hieronder samengevat:
Screening: De screening zal plaatsvinden tot maximaal 28 dagen (4 weken) vóór de randomisatie en de toediening van de eerste dosis onderzoeksmiddel aan de proefpersoon. De screening zal gedurende meerdere dagen plaatsvinden zodat resultaten voor alle beoordelingen kunnen worden voltooid en verkregen. Proefpersonen die voldoen aan alle vereisten voor deelname zullen terugkomen voor de volgende fase van het onderzoek.

Dubbelblinde behandelingsperiode: Proefpersonen die voldoen aan alle criteria voor deelname zullen in een verhouding van 1:1 worden gerandomiseerd naar een groep met LYC-30937-EC 25 mg eenmaal daags [q.d.] of placebo q.d. De randomisatie wordt gestratificeerd op basis van eerdere behandeling met biologische middelen zodat ten minste 50% van de gerandomiseerde proefpersonen naïef is voor biologische middelen. Proefpersonen krijgen hun eerste dosis onderzoeksmiddel in de kliniek nadat de randomisatie heeft plaatsgevonden.

Proefpersonen zullen in week 1, 2, 4 en 8 terugkomen naar de kliniek voor beoordelingen van de werkzaamheid, controle op veiligheid en ontvangst van het onderzoeksmiddel.

Follow-up: Er wordt 1 follow-upbezoek afgelegd in week 10 in het kader van de laatste veiligheidscontrole. Alle proefpersonen worden dus gedurende ongeveer 14 weken gevolgd, waaronder maximaal 4 weken tussen de screening en onderzoeksdag 1 (eerste dosis van het onderzoeksmiddel), 8 weken voor de behandeling en 2 weken voor de follow-up. Proefpersonen zullen de kliniek bezoeken bij de screening (dag -28 tot -1), het bepalen van de uitgangswaarden (baseline) (dag 1), in week 1 (dag 8), week 2 (dag 15), week 4 (dag 29) en week 8 (dag 57), of bij het bezoek voor vroege beëindiging ('Early Termination' - ET). Bovendien zal 2 weken na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel (week 10; dag 71) een follow-upbezoek worden gepland.

In totaal zullen ongeveer 120 proefpersonen in het onderzoek worden gerandomiseerd en in ongeveer 66 centra worden behandeld.

Optionele open-label behandeling: Er zal volgens een apart protocol voor proefpersonen die het dubbelblinde onderzoek hebben voltooid een optioneel open-label uitbreidingsonderzoek beschikbaar zijn voor proefpersonen. Tijdens het open-label uitbreidingsonderzoek kunnen proefpersonen 44 weken worden behandeld met LYC-30937-EC.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen die voldoen aan alle criteria voor deelname zullen in een verhouding van 1:1 worden gerandomiseerd naar groepen met LYC-30937-EC 25 mg eenmaal daags [q.d.] of placebo q.d. De behandelingsperiode duurt 8 weken.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van de resultaten van het voor het eerst bij mensen uitgevoerde onderzoek dat in rubriek 2.4 wordt beschreven, zijn enkelvoudige doses van maximaal 300 mg veilig en verdraagbaar gebleken (in het gedeelte van het onderzoek met enkelvoudige oplopende dosis (single ascending dose; SAD)), en blootstellingen aan een enkelvoudige dosis waargenomen met toediening eenmaal daags gedurende 7 dagen in dosisgroepen van 100 en 200 mg in het gedeelte van het onderzoek met meervoudige oplopende doses (multiple ascending dose; MAD) waren vergelijkbaar met die welke werden waargenomen in het SAD-gedeelte van het onderzoek. De EC-capsule is ontwikkeld om te zorgen dat het onderzoeksmiddel vrijkomt in lumaal weefsel in het ileum en colon. Bovendien is LYC-30937 matig oplosbaar in water en distribueert het zich bij voorkeur naar het colon en minder naar plasma. Daarom wordt voorspeld dat het voornamelijk werkt via lokale effecten in het maagdarmkanaal, met beperkte systemische blootstelling. Opgemerkt dient te worden dat er met ieder klinisch

onderzoeksmiddel een risico op AE's bestaat. Op basis van de menselijke blootstellingen in het fase 1-onderzoek bij gezonde proefpersonen zijn er geen veiligheidssignalen gedetecteerd. Er waren geen klinisch significante afwijkende laboratoriumwaarden en de proefpersonen konden het middel goed verdragen. In fase 2 hebben de proefpersonen actieve CU, en zij vormen daarom een andere proefpersonenpopulatie. Ze krijgen ook gedurende 8 weken het onderzoeksmiddel toegediend. Proefpersonen zullen nauwlettend worden gecontroleerd op mogelijke AE's of afwijkende laboratoriumwaarden die zich kunnen voordoen. Vanwege het effect van een vetrijke maaltijd op de absorptie, waargenomen in de FE-component van het fase 1-onderzoek, worden proefpersonen geïnstrueerd hun onderzoeksmiddel nadat ze 's ochtends wakker zijn geworden op de nuchtere maag in te nemen. Ze mogen niet eten tot ongeveer 1 uur na het innemen van het onderzoeksmiddel. Hierdoor zal de systemische blootstelling voorspelbaar en laag zijn. Aan de colonoscopie/flexibele sigmoïdoscopie zijn bekende risico's verbonden, waaronder een nadelige reactie op het sedativum indien dit tijdens het medisch onderzoek wordt gebruikt. Andere mogelijke risico's van de procedure zelf zijn onder meer perforatie, bloeding of irritatie van het lumen van het colon. Deze risico's zijn heel klein, vooral indien de procedures door deskundigen worden uitgevoerd. De voordelen van het middel bij proefpersonen met actieve CU worden in dit onderzoek geëvalueerd; daarom is elk voordeel theoretisch. Er is nog geen onderzoek naar de werkzaamheid uitgevoerd. Het rationale om dit middel bij proefpersonen met CU te onderzoeken, is gebaseerd op het werkingsmechanisme en op preklinische diermodellen voor IBD.

Contactpersonen

Publiek

Lycera Corp.

W. Germantown Pike, Suite 400 620
Plymouth Meeting PA 19462
US

Wetenschappelijk

Lycera Corp.

W. Germantown Pike, Suite 400 620
Plymouth Meeting PA 19462
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. Volwassenen van 18*75 jaar oud die toestemming hebben gegeven.
2. Heeft ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening de diagnose CU gekregen en de omvang van de ziekte bedraagt * 15 cm vanaf de anale rand. De diagnose CU moet zijn bevestigd door endoscopisch en histologisch bewijs (histologie kan worden bevestigd bij de screening op basis van een biopsie tijdens de colonoscopie bij screening met histologische beoordeling uitgevoerd door het onderzoekscentrum).
3. Heeft actieve CU, gedefinieerd als een totale Mayo-score tussen de 4 tot en met 11, met een endoscopische subscore * 2 en een subscore van rectale bloeding * 1 bij de screening.
4. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen om tijdens het onderzoek adequate anticonceptiemethoden te gebruiken. Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen moeten twee zeer doeltreffende vormen van anticonceptie gebruiken, tenzij ze chirurgisch gesteriliseerd zijn, de partner een vasectomie heeft ondergaan of ze tijdens de deelname aan het onderzoek en gedurende 30 dagen na hun laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel seksuele onthouding zullen betrachten. Zeer effectieve methoden van anticonceptie in dit onderzoek zijn onder meer: spiraaltje, hormonale anticonceptiva (oraal, pleister, langwerkend injecteerbaar anticonceptivum, implantaat), dubbele barrière-methode (condoom of pessarium met spermicide). (Postmenopauzaal is gedefinieerd als het ontbreken van menses gedurende * 6 maanden voorafgaand aan de screening, bevestigd met een serum-FSH > 25 mIE/ml bij de screening.)
5. Moet momenteel behandeld worden door middel van ten minste een van de volgende therapieën (proefpersonen moeten medicatie krijgen die overeenkomt met de zorgstandaard en vóór screening moeten er stabiele doses medicatie worden vastgesteld):
 - a. Orale aminosalicylaten (bv. mesalazine, sulfasalazine, olsalazine, balsalazide) gedurende * 6 weken, waarbij de dosis gedurende * 3 weken voorafgaand aan de screeningsendoscopie stabiel is.
 - b. Prednison (dosis * 20 mg dagelijks) of equivalent gedurende * 4 weken, waarbij de dosis gedurende * 2 weken voorafgaand aan de screeningsendoscopie stabiel is.

6. Als de proefpersoon onlangs is gestopt met de inname van orale aminosalicylaten (ASA) of corticosteroïden, moet dit stoppen zijn gebeurd * 2 weken voorafgaand aan de screeningsendoscopie (bv. als de persoon recentelijk corticosteroïde heeft afgebouwd).
7. Is in staat om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven en zich te houden aan het handelingenschema.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bekende mitochondriale stoornis.
2. Voorgeschiedenis van CD of onbepaalde colitis of de aanwezigheid of een voorgeschiedenis van een fistel die consistent is met CD.
3. Voorgeschiedenis van bloedingsstoornissen (bv. complementziekten, hemofilie, voorgeschiedenis van ongecontroleerde bloeding).
4. Ernstige uitgebreide ziekte waarvoor naar de mening van de arts de proefpersoon tijdens de 8 weken durende dubbelblinde kuur waarschijnlijk een colonoperatie nodig heeft (bv. fulminante colitis, toxisch megacolon, darmperforatie, aanwijzingen voor een acute buik).
5. Positieve test voor *Clostridium difficile* (*C. difficile*), positieve ontlastingsweek voor darmpathogenen (bv. *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) of de aanwezigheid van eitjes of parasieten bij de screening. NB: *C. difficile* kan worden behandeld en de proefpersoon kan opnieuw worden getest voor de screening nadat hij/zij deze behandeling heeft voltooid. ;6. Een van de volgende afwijkende laboratoriumwaarden:
 - a. leverfunctietests $> 1,5 \times$ de bovengrens van normaal ('upper limit of normal' - ULN) of direct bilirubine $> 1,5 \times$ ULN.
 - b. hemoglobine $< 8,5$ g/dl (eenheden internationaal stelsel [SI]: < 85 g/l).
 - c. neutrofielen $< 1500/\text{mm}^3$ (SI: $< 1,5 \times 10^9/\text{l}$).
 - d. aantal witte bloedcellen (WBC) $< 3.000/\text{mm}^3$ (SI: $< 3,0 \times 10^9/\text{l}$).
 - e. Bloedplaatjes $< 80.000/\text{mm}^3$ (SI: $80 \times 10^9/\text{l}$).
 - f. internationaal genormaliseerde ratio ('international normalized ratio' - INR) $> 1,5$.
 - g. serumcreatinine $> 1,4$ mg/dl voor vrouwen of $> 1,6$ mg/dl voor mannen. ;7. Is behandeld met immunosuppressiva (bv. ciclosporine, azathioprine, mercaptopurine, methotrexaat, tacrolimus, sirolimus of mycofenolaat-mofetil (MMF) binnen 8 weken vóór het begin van de screeningsprocedures.
8. Zwangerschap, borstvoeding geven of een positieve serumuitslag voor bèta-humaan choriongonadotrofine (hCG) bij de screening. Vrouwelijke proefpersonen mogen tijdens deelname aan het onderzoek niet van plan zijn zwanger te worden.
9. Klinisch relevante lever-, neurologische, long-, oog-, maagdarm-, endocriene, psychiatrische of andere ernstige systemische ziekte die de uitvoering van het protocol of de interpretatie van het onderzoek bemoeilijkt of waardoor de proefpersoon bij deelname aan het onderzoek risico zou lopen.
10. Voorgeschiedenis van uveïtis binnen 12 maanden voor het begin van de screeningsprocedures.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-02-2017
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2016-000518-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02762500

Register

CCMO

ID

NL57609.056.16