

Een fase 2, gerandomiseerd, dubbelblind, comparator-gecontroleerd multicenteronderzoek naar de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van intraveneus ulimoreline (LP101) bij patiënten met intolerantie voor enterale voeding

Gepubliceerd: 31-05-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Primaire werkzaamheid Doelstelling: Het beoordelen van het effect van meerdere, dagelijkse intraveneuze (IV) doses ulimoreline op de beoogde dagelijkse eiwitinname via enterale voeding bij patiënten met intolerantie voor enterale voeding die...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Voedselintolerantiesyndromen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47313

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LP101-CL-201

Aandoening

- Voedselintolerantiesyndromen

Synoniemen aandoening

Sondevoeding intolerantie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Lyric Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: Lyric Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dagelijkse eiwit voorschrift, ghrelin receptor, sondevoeding gevoed mechanisch beademt, Sondevoeding intolerantie, Ulimorelin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt voor werkzaamheid

Het dagelijkse gemiddelde percentage van de voorgeschreven dagelijkse eiwit inname door middel van enterale voeding ontvangen door mechanisch geventileerde en sonde voeding gevoede patiënten met EFI, Effectiviteitsfase dagen 1 tot en met 5.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunt voor doeltreffendheid

Het dagelijkse gemiddelde percentage van de voorgeschreven dagelijkse calorieën ontvangen via enterale voeding door mechanisch geventileerde en sonde voeding-gevoede patiënten met EFI, Effectiviteitsfase Dagen 1 tot en met 5

Veiligheid:

- SAE en AES, samengevat per behandelingsgroep en Medical Dictionary voor Regulatory Activiteiten (MedDRA) orgaanklasse (SOC) en geprefereerde term.
- Vitale functies, ECG resultaten, en klinische laboratoriumtests, samengevat

per behandelingsgroep (alleen Effectiviteitsfase)

- 30-daagse ziekenhuis sterftecijfers

farmacokinetiek:

De volgende PK parameters voor totale en vrije ulimoreline zal worden berekend

op minimaal:

- De maximale plasmaconcentratie (C_{max}) op effectiviteitsfase dag 1 en dag 4
- Ophoping factor (R_{ac}) voor C_{max} op Effectiviteitsfase dag 4

- Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijd-curve gedurende het

doseringsinterval, τ (*) (AUC_{0-t}) op Effectiviteitsfase dag 4 zal worden

berekend in afwachting van voldoende terminale fase data

- Een beoordeling van het bereiken van steady-state op Effectiviteitsfase dag 5

zal worden uitgevoerd in afwachting van voldoende data

farmacodynamiek:

- Vloeibare maaglediging door paracetamol AUC_{0-60} , AUC_{0-120} , C_{max} , concentratie op 60 minuten (C_{60}), en de tijd tot maximale concentratie (t_{max}) op

Effectiviteitsfase dag 4 in vergelijking met de uitgangssituatie

- De blootstelling-respons relatie tussen vrije ulimoreline C_{max} en paracetamol parameters van de maaglediging op Effectiviteitsfase dag 4

- 60 minuten na toediening GH en IGF-1-concentraties op Effectiviteitsfasedagen 1 en 4 vergeleken met de uitgangswaarde

- CRP, IL-6, IL-10 en IL-6 aan IL-10 ratio per Effectiviteitsfase studiedag

vergelijking met de uitgangssituatie

Doelstelling observatiefase

De factoren onderzoeken geassocieerd met de progressie van risicopatiënten met intolerantie voor enterale voeding

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ulimoreline is een intraveneuze (IV) synthetische agonist van menselijk ghreline receptor oorspronkelijk ontdekt en ontwikkeld door Tranzyme Pharma, Inc., voor de behandeling van postoperatieve ileus (POI) en diabetische gastroparese, twee hypomotiliteitskwalen van het maag (GI) stelsel. Ulimoreline een klein macrocyclisch molecuul is een potente, selectieve agonist van de gekloneerde humane groeihormoon secretagogue receptor (hGHS-R1a, ghreline receptor). Het heeft een aangetoond prokinetische activiteit in diermodellen van GI hypomotiliteit en anti-katabolische effecten in een muis xenograft model van kanker cachexie. Door zijn dubbele prokinetische en anabole eigenschappen, wordt ulimoreline nu ontwikkeld door Lyric Pharmaceuticals voor de behandeling van sondevoeding intolerantie (EFI) bij ernstig zieke patiënten. Door het verbeteren van zowel GI beweeglijkheid en het inperken van het verlies van vetvrije massa (LBM), kan ulimoreline aanzienlijke invloed hebben op de klinische resultaten van deze patiënten.

Ghreline is een 28-aminozuur peptide die werd geïdentificeerd als de natuurlijke ligand voor de hGHS-R1a. Naast het stimuleren van groeihormoon (GH) secretie, is ghreline een sterke stimulant van eetlust en gastro-intestinale motiliteit [1, 2]. De prokinetische effecten van ghreline, waaronder stimulatie van maaglediging, kunnen zowel directe effecten op ghreline receptoren en up-regulatie van vagale tonus vertegenwoordigen. Mechanistische studies in geïsoleerde weefsels geven aan dat ghreline de elektrische signalering in het maagdarmkanaal via hGHS-R1a en vagale stimulatie stimuleert om darmmotiliteit [3 4,5] promoten. Dit wordt bevestigd door een aantal farmacologische tests van GI motiliteit bij ratten en honden [6, 7, 8]. Een reeks van door onderzoekers geïnitieerde studies bij mensen hebben aangetoond dat ghreline peptide een significant prokinetische effecten bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met diabetische en idiopathische gastroparese [2,9,10] veroorzaakt.

Ghreline wordt het "voedingshormoon" genoemd, omdat het zowel de eetlust en maaglediging stimuleert en het maakt de anabole effecten van GH en insulineachtige groeifactor 1 (IGF-1) op proteïne weefsel opslag mogelijk [11]. Vanwege deze eigenschappen is ghreline bepleit als farmacologische behandeling van aandoeningen geassocieerd met tekortkomingen in Lean Body Mass (LBM) [12].

Toediening van Lichaamseigen ghreline bleek de handknijpkracht en ademhalingscapaciteit te verhogen in chronische obstructieve longziekte [13]. Het is voorgesteld als een potentiële therapie voor longfunctie en op de intensive care (IC) [14,15] bij het voorkomen van LBM verlies bij patiënten, evenals het bevorderen van voedselverstrekking na IC ontslag [16]. Ghreline-agonisten zijn ook in ontwikkeling voor het verlies van LBM bij kankerpatiënten en oudere patiënten met een heupfractuur [17].

Groeihormoon is voorgesteld voor het verbeteren van Catabolische verspilling bij ernstig zieke patiënten [18,19,20,21,22], maar na enkele succesvolle studies [23,24,25,26,27,28], kwam de ontwikkeling tot stilstand wegens de aanzienlijk verhoogde mortaliteit die werd waargenomen in twee overeenkomstig opgezette begeleidende studies [29]. Deze studies werden bekritiseerd op grond van het feit dat suprathérapeutische (20-voudig vervanging) slow-releasing subcutane (SC) doses werden toegediend, die een hoge piek van GH secretie induceerde (naar schatting ~ 200 ng / mL, normaal 0-10) en dat deze niveaus gedurende de gehele dag werden behouden [30,31,32]. Dit zou hebben geleid tot een ongecontroleerde hyperglykemie, cardiotoxiciteit, inflammatoire stress, en metabole onevenwichtigheden [33,34,35,36,37]. Natuurlijke mechanismen met contra-regulatoire werking op het niveau van de hypofyse en hypothalamus werden overgeslagen en pulserende GH secretie werd onderdrukt [14,15,31]. Sindsdien zijn recombinant GH of IGF-1 analogen veilig en met succes toegediend in verschillende studies [34,38,39]. Ghreline analogen zijn voorgesteld als een veiliger middel om eiwit sparing te bereiken bij kritisch zieke patiënten, omdat ze de pulserende GH uitscheiding en het contra-reguleringsmechanisme ter hoogte van de hypofyse- hypothalamus-as behouden [14,15,34].

Ghreline heeft ook anti-inflammatoire eigenschappen die gunstig kunnen zijn voor patiënten met kritieke ziekte [40,41,42], bij wie hoge niveau's van pro-inflammatoire cytokines nadelige effecten veroorzaken [43]. Ghreline downreguleert TNF- α en interleukine (IL) -6 activiteit [44] en beschermt tegen endotoxine geïnduceerd acuut nierfalen [45] in diermodellen van sepsis. Ghreline verbetert weefselperfusie via downregulatie van endotheline-2 [46] en NF-KB [44]. Hoge niveaus van circulerende cytokinen kunnen verantwoordelijk zijn voor het verwoestende verlies van LBM in kritieke ziekte [47,48]. Het wordt gepostuleerd dat de anti-inflammatoire effecten van ghreline het gevolg zijn van up-regulatie van vagale en neerwaartse regulatie van sympathische tone [43,49]. In een klinische studie bij 154 patiënten met in ziekenhuizen opgelopen sepsis, resulteerde de sympathische remming met de beta-blokker esmolol in een 50% vermindering van sterfte [50], wat het mogelijke voordeel suggereert van het aanzetten van hetzelfde autonome mechanisme door gebruik van een ghreline agonist.

Enterale voeding heeft betrekking op de levering van een volledige enterale voedings formule in de darm via een nasogastrische, nasoenteric, orogastric of percutane voedingssonde bij patiënten die niet kunnen eten of die geen adequate orale inname van voedsel en / of orale voedingssupplementen kunnen

bewerkstelligen. Enterale voeding wordt geassocieerd met verbeterde eiwit omzet, verbeterde wondgenezing, minder septische complicaties, verminderde bacteriële translocatie via het darmslijmvlies en verminderde katabole reactie op letsel [51,52]. Enterale voeding wordt zo snel mogelijk na de IZE opname aanbevolen om de ontwikkeling van een eiwit-calorietekort die vroeg bij kritieke ziektes [53,54] ontstaat te minimaliseren. Eiwit en calorie tekorten zijn geassocieerd met toegenomen orgaanfalen, infectie, ziekenhuis verblijfsduur en complicaties [55,56]. In observationele studies, gerandomiseerde gecontroleerde studies en meta-analyses, werden infectie frequentie, ziekenhuis verblijfsduur en mortaliteit omgekeerd gecorreleerd met het niveau van enterale voedingsondersteuning [53,57,58,59,60,61,62,63]

Behandeling van EFI is de doelwit indicatie voor de huidige studie. EFI wordt gedefinieerd als het onvermogen om adequate enterale voeding te leveren aan kritisch zieke patiënten als gevolg van vertraagde maaglediging in afwezigheid van mechanische obstructie. EFI is de grootste GI complicatie tijdens enterale voeding bij ernstig zieke patiënten [64,65,66,67]. Uit observationele studies en meta-analyses is gebleken dat meer dan 30% van de ernstig zieke patiënten intolerantie voor sondevoeding ervaart [68,69]. Deze frequentie kan oplopen tot 85% bij patiënten met polytrauma, traumatisch hersenletsel en sepsis [70,71]. In vergelijking met patiënten zonder EFI hebben patiënten met EFI langere ICU verblijven en hogere sterfte cijfers [68,69, 72]. Dit zijn verwachte uitkomsten van hoog catabolische kritiek zieke patiënten die niet in staat om in de acute voedingsbehoefte te voorzien [16].

Enterale voeding intolerantie wordt kenmerkend gediagnosticeerd door de aanwezigheid van hoge gastrische restvolume (GRV). Alhoewel de waarde van GRV in twijfel werd getrokken in recente klinische studies [73,74], werden de conclusies van deze studies vertroebeld door de bias van ongeblindeerde behandelings interventie, de versturende effecten van het gelijktijdig gebruik van prokinetische middelen in de meeste deelnemers aan de studie, en het gebrek om het verlies van het volume van de toegediende sondevoeding als gevolg van braken te compenseren. Ondanks de controverses over het gebruik van GRV om voedingsintolerantie vast te stellen, blijft het de standaard voor het monitoren van Enterale voeding in IC-patiënten in de meeste IC's wereldwijd [75,76]. Verhoogde GRV (150-250 ml) is aangetoond voorspellend voor vertraagde maaglediging [77,78] en slechte ICU prognose [68,75,76]. Terwijl de controverse blijft [72,76], wordt 250-500 ml meestal gebruikt om EFI te identificeren in de meeste ziekenhuis ICU's [76], en 500 ml wordt in de meest recente Amerikaanse richtlijnen aanbevolen [54]. De richtlijnen van de Europese Vereniging voor parenterale en enterale voeding (ESPEN) zijn zwijgend over dit onderwerp [79].

Het wordt aanbevolen dat prokinetische middelen worden ingezet om GI beweeglijkheid te bevorderen en enterale voeding bij patiënten met EFI te faciliteren [53,54]. Er zijn echter geen behandelingen goedgekeurd voor deze indicatie en metoclopramide en erythromycine, de meest gebruikte prokinetische middelen, verliezen snel effectiviteit en zijn marginaal veilig in de intensive

care setting. Metoclopramide is geassocieerd met ernstige centrale zenuwstelsel bijwerkingen, en erytromycine kan leiden tot een kritische drug-drug interactions, QT-verlenging, en super infectie met multiple resistente organismen. Een veiliger en efficiënter prokinetisch middel met synergetische anabole effecten zou uitkomst kunnen bieden bij ernstig zieke patiënten met hoge katabole niveau's en voedingsbehoeftes.

Het doel van deze studie is om de werkzaamheid en veiligheid van ulimoreline te evalueren bij het mogelijk maken van de levering van voeding aan ernstig zieke patiënten met een intolerantie voor enterale voeding.

Voor referentie verwijzen wij u naar het studieprotocol.

Doel van het onderzoek

Primaire werkzaamheid Doelstelling:

Het beoordelen van het effect van meerdere, dagelijkse intraveneuze (IV) doses ulimoreline op de beoogde dagelijkse eiwitinname via enterale voeding bij patiënten met intolerantie voor enterale voeding die mechanisch beademd en via een sonde gevoed worden

Secundaire Werkzaamheid Doelstelling:

Het beoordelen van het effect van meerdere, dagelijkse IV doses ulimoreline op de beoogde dagelijkse calorie-inname via enterale voeding bij patiënten met intolerantie voor enterale voeding die mechanisch beademd en via een sonde gevoed worden

Veiligheid Doelstelling:

De veiligheid en tolerantie beoordelen van meerdere dagelijkse IV doses ulimoreline bij patiënten met intolerantie voor enterale voeding die mechanisch beademd en via een sonde gevoed worden

Farmacokinetische doelstelling:

doelstelling

De verbanden tussen α -1-zuurglycoproteïneniveaus (AAGP), de eindpunten van farmacokinetiek (PK) en de eindpunten van farmacodynamiek (PD) beoordelen bij dagelijkse IV doses ulimoreline bij patiënten met intolerantie voor enterale voeding die mechanisch beademd en via een sonde gevoed worden

Farmacodynamische Doelstellingen:

Het effect van ulimoreline op maaglediging beoordelen bij patiënten met intolerantie voor enterale voeding die mechanisch beademd en via een sonde gevoed worden

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde gecontroleerde vergelijk studie met een inleidende Observatie Fase. Het onderzoek bestaat uit 2 parallelle dosis behandeling groepen die bestaan uit ulimorelin en metoclopramide.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie bestaat uit twee parallelle doses behandelingsgroepen bestaan uit ulimorelin (600 ug / kg) of metoclopramide (10 mg) 3 maal daags toegediend als een 50 mL IV infusie over 30 minuten gedurende 5 dagen. Patiënten zullen onderzoeksgeneesmiddel blijven ontvangen 3 keer per dag elke 8 uur gedurende 5 dagen (15 doses totaal).

Inschatting van belasting en risico

Het flowschema van de studie wordt beschreven op pagina 56 -60 van het protocol. De duur van de studie is als volgt:

De observatiefase duurt in totaal maximaal 72 uur. De Effectiviteitsfase; screening op de eerste dag, behandelingsperiode van 5 dagen. Follow-up periode van dag 6 tot dag 8 en een 30 dagen follow-up door het inzien van de medische dossiers. Patiënten verblijven gedurende de gehele studieperiode (screening tot dag 8) in de ICU. Screening evaluaties zullen niet meer dan 2 uur duren, daarna vanaf Effectiviteitsfase dag 1 tot dag 5 studie gerelateerde procedures, inclusief maar niet beperkt tot de toediening van het geneesmiddel te bestuderen (3 keer per dag, 30 minuten) zal, bepaling van de Maaglediging en extra bloed en urine afname ongeveer 3 uur in beslag nemen . Het totaal van bloedmonster volume verzameld is 136 ml in de Effectiviteitsfase.

Contactpersonen

Publiek

Lyric Pharmaceuticals Inc.

601 Gateway Blvd suite 1020
South San Francisco CA94080
US

Wetenschappelijk

Lyric Pharmaceuticals Inc.

601 Gateway Blvd suite 1020
South San Francisco CA94080

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)

Observatie fase

- Mannen en niet-zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder
- Geïntubeerd en mechanisch beademd op de ICU
- Continue voeding via een nasogastrische, orogastrische of percutane maagsonde zonder contra-indicatie voor het opvoeren van de voeding volgens het voedingsprotocol
- Een nasogastrische, orogastrische of percutane maagsonde
- 12 Fr of meer nasogastrische, orogastrische of percutane maagsonde waarvan het distale uiteinde zich minstens 10 cm onder de gastro-oesofageale overgang bevindt, en die bij een radiografisch routineonderzoek 24 uur vóór de screening zichtbaar in de maag aanwezig is
- Risico op ontwikkeling van EFI, waarbij risico wordt gedefinieerd als een GRV tussen de 300ml en 499ml bij een of meer metingen

• naar verwachting geïntubeerd en mechanisch beademd zal blijven en die gedurende ten minste 48 uur nasogastrische orogastrische of percutane voeding krijgt; Effectiviteitsfase:

- Mannen en niet-zwangere vrouwen van 18 jaar en ouder
- Geïntubeerd en mechanisch beademd op de ICU
- Continue voeding via een nasogastrische, orogastrische of percutane maagsonde zonder contra-indicatie voor het opvoeren van de voeding volgens het voedingsprotocol
- Een nasogastrische, orogastrische of percutane maagsonde van 12 Fr of meer, waarvan het distale uiteinde zich minstens 10 cm onder de gastro-oesofageale overgang bevindt, en die bij een radiografisch routineonderzoek 24 uur vóór de screening zichtbaar in de maag aanwezig is
- Intolerantie voor enterale voeding, gedefinieerd als een GRV van ≥ 500 ml bij een of meer metingen
- Patiënt die naar verwachting geïntubeerd en mechanisch beademd zal blijven en die gedurende ten minste 48 uur nasogastrische orogastrische of percutane voeding krijgt

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Observatiefase; • Onvermogen schriftelijke geïnformeerde toestemming voor deelname aan het onderzoek te verkrijgen van de patiënt of een wettelijke vertegenwoordiger.

- Gewicht meer dan 150,0 kg vóór de ICU opname
- Vermoeden of bevestiging van actieve darmobstructie, -perforatie of lekkage
- Voorgeschiedenis van slokdarm- of maagchirurgie vóór of tijdens de huidige ziekenhuisopname
- De klinische toestand van de patient verslechtert snel, of de onderzoeker is van mening is er een redelijke verwachting dat de patiënt de studie niet zal voltooien.

• Childs C cirrose (ALT verhogingen worden niet geexcludeerd in de observatie fase omdat deze in de follow-up kunnen oplossen).; Effectiviteitsfase

- Onvermogen om schriftelijke geïnformeerde toestemming voor deelname aan het onderzoek te verkrijgen van de patiënt of een wettelijke vertegenwoordiger.
- Gewicht van meer dan 150,0 kg vóór de ICU opname.
- Vermoeden of bevestiging van actieve darmobstructie, -perforatie of lekkage.
- Voorgeschiedenis van slokdarm- of maagchirurgie vóór of tijdens de huidige ziekenhuisopname.
- Gebruik van de volgende prokinetische medicatie is toegestaan tot 48 uur voor randomisatie maar verboden vanaf 48 uur voor randomisatie tot aan het einde van de behandeling met study medicatie op dag 5: domperidon, cisapride, neostigmine of opioïdantagonisten, waaronder alvimopan, naloxon, naltrexon of analogen van naloxon of naltrexon; erytromycine of azitromycine [N.B.: azitromycine is toegestaan voor de behandeling van longinfecties tot 48 uur vóór randomisatie, maar daarna tot en met dag 5 niet meer. Van metoclopramide zijn binnen 48 uur van randomisatie, maximaal 2 doses toegestaan op voorwaarde dat metoclopramide niet wordt toegediend binnen 10 uur voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of op enig moment tot en met dag 5. Als een patiënt tijdens de screeningperiode metoclopramide krijgt toegediend, moet met een radiologisch onderzoek worden aangetoond dat de voedingssonde nog steeds zichtbaar is in de maag na de laatste dosis van het geneesmiddel tijdens de screening en vóór aanvang van de metingen voor maaglediging in de uitgangssituatie en dat de sonde niet naar het duodenum is opgeschoven. Het gebruik van claritromycine voor welke indicatie ook wordt niet uitgesloten.
- QT interval gecorrigeerd met behulp van de Fridericia's formule (QTcF) > 480 msec op een 12-lead ECG gedurende de screening.
- De klinische toestand van de patient verslechtert snel, of de onderzoeker is van mening is er een redelijke verwachting dat de patiënt de studie niet zullen voltooien.
- Childs C cirrose of ALT $\geq$ 1000 U / l.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	13-11-2016
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ulimorelin.HCl.monohydraat
Generieke naam:	Ulimorelin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-02-2018
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	EUCTR2016-000723-94-NL
CCMO	NL57626.078.16