

Een langetermijn, open-label opvolgingsonderzoek van tofacitinib voor de behandeling van juveniele idiopathische artritis (JIA)

Gepubliceerd: 05-02-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primair* De primaire doelstelling van dit onderzoek is het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van tofacitinib voor de behandeling van de tekenen en symptomen van JIA. Secundair* De secundaire doelstelling van dit onderzoek...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52164

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

A3921145

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

gewrichtsontsteking, Jeugdreuma

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: arthritis, JIA, kinderen, langetermijn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair

* Standaard veiligheidsgegevens uit laboratoriumonderzoek en meldingen van bijwerkingen (AE's). Lichaamsgewicht, lengte en Tanner-stadia worden gemeten om de groei en lichamelijke ontwikkeling te beoordelen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair

De volgende werkzaamheidsparameters worden beoordeeld:

- * Algemene beoordeling door de arts van de ziekteactiviteit bij elk bezoek.
- * Aantal gewrichten met actieve artritis bij elk bezoek.
- * Aantal gewrichten met bewegingsbeperking bij elk bezoek.
- * Index van ontsteking (C-reactief proteïne [CRP] en erytrocytenbezinkingssnelheid [BSE]) bij elk bezoek.
- * Vragenlijst beoordeling kindergezondheid (CHAQ) bij elk bezoek.
- * Beoordeling van lichamelijk functioneren door de ouder (CHAQ Disability Index).
- * Beoordeling door de ouder van pijn door artritis bij het kind (CHAQ Discomfort Index, visuele analoogschaal [VAS]).
- * Algemene beoordeling door de ouder van algemeen welzijn (CHAQ-subsection, visuele analoogschaal [VAS]).

- * Respons op JIA American College of Rheumatology (ACR) en optreden van JIA ACR-ziekteopflakking bij elk bezoek.
- * JIA ACR klinische inactieve ziektestatus en klinische remissie met betrekking tot medicatie bij elk bezoek.
- * Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) 27-CRP en JADAS 27-ESR, en optreden van minimale JADAS-ziekteactiviteit en inactieve ziekte bij elk bezoek.
- * Geschiktheid voor afbouwen wordt gedefinieerd volgens protocol voor corticosteroïden, MTX/leflunomide en tofacitinib.
- * Bij proefpersonen met sjIA: *Afwezigheid van koorts*, gedefinieerd als afwezigheid van koorts als gevolg van sjIA in de week voorafgaand aan de beoordeling bij elk bezoek.
- * Bij proefpersonen met enthesitisgerelateerde artritis (ERA): Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de Tender Entheseal Assessment, Modified Schober's Test, algemene rugpijn en nachtelijke rugpijnresponsen bij verschillende bezoeken.
- * Bij proefpersonen met artritis psoriatica (PsA): Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in lichaamsoppervlak (BSA) aangetast door psoriasis en algemene beoordeling door de arts (PGA) van psoriasis bij verschillende bezoeken.

Verkenkend

- * Gegevens over plasmaconcentratietijd voor tofacitinib worden geanalyseerd om de FK in deze proefpersoonpopulatie te karakteriseren. De

blootstelling-responsrelatie zal worden onderzocht op verschillende werkzaamheids- en veiligheidseindpunten na langdurige blootstelling aan tofacitinib.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Tofacitinib is een krachtige, selectieve remmer van de Janus-kinase (JAK)-familie van kinasen met een hoge mate van selectiviteit tegen andere kinasen in het menselijk genoom. In kinase-assays remt tofacitinib JAK1, JAK2, JAK3, in mindere mate tyrosinekinase 2 (Tyk2). In cellulaire omgevingen waarin JAK-kinasen in paren signaleren, remt tofacitinib bij voorkeur de signalering door heterodimeerreceptoren die zijn gekoppeld aan JAK3 en/of JAK1 met functionele selectiviteit boven receptoren die signaleren via paren van JAK2. Remming van JAK1 en JAK3 door tofacitinib blokkeert de signalering via de gemeenschappelijke gammaketen met receptoren voor verschillende cytokinen, waaronder interleukines (IL) IL-2, -4, -7, -9, -15 en -21. Deze cytokinen vormen een integraal onderdeel van de activering, proliferatie en functie van lymfocyten en het remmen van de signalering ervan kan daarmee resulteren in de modulatie van meerdere aspecten van de immuunrespons. Daarnaast zal remming van JAK1 resulteren in de verzwakking van signalering door extra pro-inflammatoire cytokinen, zoals IL-6 en interferon (IFN) *. Bij hogere blootstellingen kan remming van erythropoëtinesignalerings optreden via remming van JAK2-signalering. Het pediatrische ontwikkelingsprogramma met tofacitinib is opgezet om zowel de werkzaamheid aan te tonen, zoals aangetoond door een vermindering van tekenen en symptomen van juveniele idiopathische artritis (JIA) bij proefpersonen van 2 jaar en ouder, als de veiligheid die het gebruik van tofacitinib voor de behandeling van pediatrische proefpersonen met JIA ondersteunt. De rationale van dit onderzoek is om proefpersonen die mogelijk baat hebben bij behandeling in een eerder kwalificatie-/indexonderzoek in staat te stellen tofacitinib te blijven ontvangen in dezelfde dosis als het kwalificatie-/indexonderzoek (tenzij verdere analyse van de kwalificatie-/indexonderzoeksgegevens anders aangeeft) en om de veiligheid en verdraagbaarheid van tofacitinib op lange termijn te karakteriseren voor de behandeling van JIA.

Doel van het onderzoek

Primair

* De primaire doelstelling van dit onderzoek is het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid op lange termijn van tofacitinib voor de behandeling van de tekenen en symptomen van JIA.

Secundair

* De secundaire doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de persistentie van de werkzaamheid van tofacitinib voor de behandeling van de tekenen en symptomen van JIA.

Verkenkend

De verkennende doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- * Het beoordelen van de farmacokinetiek (FK) van tofacitinib bij pediatrische proefpersonen met een stabiele dosis tofacitinib in de context van een langetermijn-openlabelonderzoek.
- * Het beoordelen van veranderingen in FK-parameters (binnen de proefpersoon) met gewichtstoename in deze pediatrische populatie en het verkennen van blootstelling-responsrelaties van tofacitinib voor verschillende werkzaamheids- en veiligheidseindpunten na langdurige blootstelling van tofacitinib in deze pediatrische populatie.

Onderzoeksopzet

Een langetermijn-openlabelvervolgonderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Orale oplossing (1 mg/ml concentratie) wordt gebruikt voor proefpersonen die < 40 kg wegen. Orale tabletten (5 mg) zullen worden gebruikt voor proefpersonen met een gewicht van < 40 kg; proefpersonen die niet in staat zijn om tabletten in te slikken, hebben de optie om de orale oplossing in te nemen

Inschatting van belasting en risico

Van patiënten wordt verwacht dat ze het ziekenhuis ongeveer 4-5 keer per jaar bezoeken. De volgende procedures vinden plaats:

- Bloed- en urineonderzoek (inclusief hiv, Hepatitis B, Hepatitis C, tuberculose)
- Lichamelijk onderzoek, kort of een volledig onderzoek, vitale functies
- Zwangerschapstests bij vrouwen die zwanger kunnen worden
- onderzoek van de gewrichten
- vragen over:
 - eventuele veranderingen in de gezondheid van de proefpersoon sinds het laatste bezoek
 - medicatie en eventuele symptomen sinds laatste bezoek
 - pijn en stijfheid
 - mogelijke immobilisatie, operatie of hartaandoeningen
 - uveïtisonderzoek
 - nuchter 9-12 uur voor sommige bezoeken (elke 6 maanden de eerste 5 jaar, daarna elk jaar)
 - vragenlijst voor de ouders om in te vullen over de aandoening van hun kind

De aard en mate van het risico verschillen per patiëntenpopulatie; echter, deze mogelijk belangrijke risico's omvatten lipideverhogingen, afname van hemoglobine, afname van het aantal neutrofielen en lymfocyten, verhoging van serumcreatinine, toename van creatinekinase in serum, infectierisico, risico op lymfoproliferatieve aandoening/lymfoom, risico op maligniteit, niet-melanome huidkanker, gastro-intestinale perforaties, virale reactivering, waaronder herpes zoster, tuberculose, transaminaseverhogingen, geneesmiddelovergevoeligheid en effecten op de zwangerschap en de foetus. Daarnaast is veneuze trombo-embolie (VTE) geïdentificeerd als een belangrijk geïdentificeerd risico in verband met tofacitinib.

Veiligheidsbeoordelingen, waaronder lichamelijke onderzoeken, klinisch laboratoriumonderzoek, het controleren van bijwerkingen, vitale functies en VTE-risicobeoordeling worden uitgevoerd in onderzoek A3921145.

Veiligheidsbeoordelingen, inclusie-/exclusiecriteria, controle- en stopzettingcriteria, waaronder nieuw toegevoegde criteria voor het stopzetten van een proefpersoon met een VTE-voorval, werden ontworpen om de veiligheidsrisico's in verband met behandeling met tofacitinib te beheren en te beperken. Op basis van de totaliteit van de gegevens is de sponsor van mening dat de algehele baten-risicobeoordeling voor dit onderzoek gunstig is voor kinderen met JIA. Grondige veiligheidsmonitoring en verspringende cohorten op basis van leeftijd voor indexonderzoeken zullen worden gebruikt om het risico bij de pediatrische populatie te minimaliseren.

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

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

De geschiktheid van proefpersonen moet worden beoordeeld en gedocumenteerd door een onderzoeksarts voordat proefpersonen in het onderzoek worden opgenomen. Alle proefpersonen moeten voldoen aan inclusiecriteria 1-11 om in aanmerking te komen voor inschrijving in het onderzoek: 1) Pediatrische proefpersonen met JIA in de leeftijd van 2 tot jonger dan 18 jaar die voldeden aan de criteria voor deelname aan het kwalificatie-/indexonderzoek en die naar het oordeel van de onderzoeksarts voldoende bewijs hebben van JIA-ziekteactiviteit om het gebruik van tofacitinib als DMARD te rechtvaardigen. Proefpersonen die 18 jaar worden tijdens deelname aan het kwalificatie-/indexonderzoek of daarna komen in aanmerking voor deelname aan dit onderzoek. 2) De proefpersoon zette alle niet-toegestane gelijktijdige medicatie op het vereiste moment voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel stop, zoals gedefinieerd in bijlage 1, en neemt alleen gelijktijdige medicatie in doses en frequenties die volgens het protocol zijn toegestaan. 3) Vruchtbare mannelijke proefpersonen en vruchtbare vrouwelijke proefpersonen die, naar het oordeel van de onderzoeksarts, seksueel actief zijn en risico lopen op zwangerschap met hun partner(s) moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken, zoals beschreven in dit protocol, gedurende het hele onderzoek en ten minste 28 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel. 4) Proefpersonen moeten eerder hun deelname aan een kwalificerend onderzoek naar tofacitinib voor de behandeling van JIA hebben voltooid. Proefpersonen die eerder met de behandeling moesten stoppen in een kwalificerend onderzoek om andere redenen dan tofacitinib-gerelateerde ernstige bijwerkingen, kunnen eventueel in aanmerking komen. 5) Voor proefpersonen die met methotrexaat (MTX) worden behandeld, kan MTX oraal of parenteraal worden toegediend in doses die niet hoger zijn dan 25 mg/week of 20 mg/m²/week, afhankelijk van wat het laagst is. Proefpersonen die methotrexaat gebruiken,

moeten foliumzuur of folinezuur nemen in overeenstemming met de lokale normen.

6) Bij proefpersonen die een oraal glucocorticoïd krijgen, kunnen glucocorticoïden worden toegediend in een maximale dosis van 0,20 mg/kg/dag of 10 mg/dag, prednison of equivalent, afhankelijk van wat het laagst is. 7) Voor proefpersonen die behandeld worden met leflunomide, kan leflunomide toegediend worden volgens het volgende doseringsschema: 10 mg om de dag voor proefpersonen die minder dan 20 kg wegen; 10 mg om de dag voor proefpersonen die tussen 20 en 40 kg wegen; 20 mg om de dag voor proefpersonen die meer dan 40 kg wegen; of volgens lokale normen. 8) Voor proefpersonen die worden behandeld met sulfasalazine, chloroquine of hydroxychloroquine, kunnen deze geneesmiddelen worden toegediend volgens de lokale normen. 9) Bewijs van een persoonlijk ondertekend en gedateerd toestemmingsdocument met instemming zoals van toepassing, waarin is aangegeven dat de proefpersoon (of een wettelijk aanvaarde vertegenwoordiger/ouder(s)) geïnformeerd is over alle relevante aspecten van het onderzoek. 10) Proefpersonen die bereid en in staat zijn om geplande bezoeken, de behandelingsplanning, laboratoriumonderzoeken en andere onderzoeksprocedures na te leven. 11) Proefpersonen voor wie, naar het oordeel van de onderzoeksarts, behandeling met tofacitinib klinisch geschikt wordt geacht, terwijl ook rekening wordt gehouden met momenteel beschikbare behandelingen en eerdere respons op deze behandelingen. Proefpersonen die zich inschrijven buiten het venster van 14 dagen van het EOS-bezoek van hun kwalificatie-/indexonderzoek moeten ook voldoen aan inclusiecriterium 12 om in aanmerking te komen voor inschrijving in het onderzoek: 12) Geen bewijs van actieve tuberculose (tbc) of onvoldoende behandelde tuberculose (tbc)-infectie (actief of latent) zoals aangetoond door elk van de volgende: a) een negatieve QuantiFERON-TB Gold In-Tube test⁴ uitgevoerd binnen de 3 maanden voorafgaand aan de screening. Een negatieve gezuiverde proteïnerivivaattest (PPD) met een resultaat van <5 mm induratie kan alleen worden vervangen door de QuantiFERON-TB Gold In-Tube test als het centraal laboratorium de test niet kan uitvoeren of de resultaten niet positief of negatief kan bepalen, en de medische monitor van Pfizer goedkeuring verleent. Dit wordt per geval beoordeeld. b) Een röntgenfoto van de borstkas zonder veranderingen die wijzen op actieve tuberculose (tbc)-infectie binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening wordt aanbevolen en moet worden uitgevoerd volgens de lokale zorgstandaard of landspecifieke richtlijnen. c) Geen voorgeschiedenis van onbehandelde of onvoldoende behandelde latente of actieve tbc-infectie. Als een proefpersoon eerder een toereikende behandelingslijn voor latente (9 maanden isoniazide in een omgeving met <5% primaire meervoudig geneesmiddelresistente tbc-infectie of een acceptabel alternatief regime) of actieve (acceptabel meervoudig geneesmiddelregime) tbc-infectie ontving, dan dient er geen PPD-test of QuantiFERON-Gold* test te worden verkregen. Er moet een röntgenfoto van de borstkas worden gemaakt als dit niet binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening is gedaan. Om in aanmerking te komen voor het onderzoek, moet de röntgenfoto van de borstkas negatief zijn voor actieve tuberculose-infectie. Een proefpersoon die op dit moment wordt behandeld voor latente tbc-infectie kan alleen worden ingeschreven na bevestiging van huidige voorvalratio's van meervoudig geneesmiddelresistente tbc-infectie (<5%), documentatie van een

toereikend behandelingsregime en voorafgaande goedkeuring door de sponsor.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen met aanwezigheid van een of meer van de volgende, zullen niet in het onderzoek worden opgenomen: Voor proefpersonen die zich inschrijven buiten het venster van 14 dagen van het EOS-bezoek van hun kwalificatie-/indexstudie (Exclusie 1-3):

1) Bloeddyscrasie, waaronder: a. Hgb < 10 g/dl of Hct <33%. b. WBC <3,0 x 10⁹/l. c. aantal neutrofielen <1,2 x 10⁹/l. d. aantal bloedplaatjes <100 x 10⁹/l. e. aantal lymfocyten < 0,75 x 10⁹/l. 2) Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] < 40 ml/min/1,73 m² berekend met behulp van Bedside Schwartz formule (bijlage 5) bij het screeningsbezoek. 3) Aspartaataminotransferase (AST) of alanine-aminotransferase (ALT) *1,5 keer de bovengrens van normaal of een andere klinisch significante afwijkende laboratoriumwaarde. Voor alle proefpersonen: 4) Aanhoudende oligoarthritis en ongedifferentieerde JIA. 5) Huidige of recente voorgeschiedenis van een ongecontroleerde klinisch significante renale, hepatische, hematologische, gastro-intestinale, endocriene, long-, hart- of neurologische aandoening. 6) Voorgeschiedenis van een andere reumatische auto-immuunziekte, anders dan het syndroom van Sjögren. 7) Voorgeschiedenis van of huidige symptomen die wijzen op enige lymfoproliferatieve stoornis, zoals lymfoproliferatieve stoornis in verband met epstein-barrvirus (EBV), voorgeschiedenis van lymfoom, leukemie of tekenen en symptomen die duiden op huidige lymfatische aandoening. 8) Infecties: a) Chronische infecties. b) Een infectie waarvoor ziekenhuisopname nodig is, parenterale antimicrobiële behandeling of als opportunistisch beoordeeld door de onderzoeksarts binnen de 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel: c) Elke behandelde infectie binnen 2 weken vóór het uitgangswaardebezoek (met uitzondering van degenen die alleen met topische middelen zijn behandeld). d) Een proefpersoon waarvan bekend is dat hij/zij geïnfecteerd is met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B- of hepatitis C-virus. e) Voorgeschiedenis van geïnfecteerde gewrichtsprothese met prothese nog in situ. 9) Voorgeschiedenis van recidiverende (meer dan één episode) herpes zoster of een enkele episode van gedissemineerde herpes zoster of een enkele episode van gedissemineerde (zowel orale als genitale laesies simultaan, of wijdverspreide laesies die niet zijn besmet met alleen orale of genitale regio's) herpes simplex. 10) Eerdere mislukte behandeling met een andere JAK-remmer, zoals baricitinib. 11) Proefpersonen die krachtige en matige cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-remmers gebruiken (bijlage 6). 12) Proefpersonen die krachtige en matige CYP3A4-inductoren nemen (bijlage 6). 13) Deelname aan onderzoeken naar experimentele stoffen (exclusief kwalificatie-/indexonderzoek met tofacitinib) binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat langer is) voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. Proefpersonen kunnen op geen enkel moment tijdens hun deelname aan dit onderzoek deelnemen

aan onderzoeken naar andere experimentele stoffen. Blootstelling aan biologische onderzoeksmiddelen moet worden besproken met de medische monitor van Pfizer. 14) Enige voorafgaande behandeling met niet-B-cel-specifieke, lymfocytverminderende middelen/therapieën [bijv. alemtuzumab (Campath), alkylerende middelen (bijv. cyclofosfamide of chlorambucil), totale lymfoïde bestraling, enz.]. Proefpersonen die rituximab of andere selectieve B-lymfocytverminderende middelen ontvingen (inclusief onderzoeksmiddelen) komen in aanmerking als ze dergelijke behandeling niet hebben ontvangen in ten minste het laatste jaar voorafgaand aan de uitgangswaarde voor het onderzoek en normale CD19/20+-waarden laten zien in FACS-analyse. 15) Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven zijn uitgesloten. 16) Intramusculaire of intraveneuze corticosteroïden in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel (orale corticosteroïden zijn toegestaan volgens het criterium voor inclusie). 17) Proefpersonen die gevaccineerd zijn met levende of verzwakte vaccins in de 6 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. Alle deelnemers aan het onderzoek moeten up-to-date zijn met betrekking tot de standaardzorgvaccinaties (zoals gedefinieerd door hun nationale ministerie van volksgezondheid). (Zie Richtlijnen voor levensstijl voor meer informatie over h

et vermijden van huishoudelijke contacten die gevaccineerd kunnen zijn). 18) Gebruik van verboden of vrij verkrijgbare geneesmiddelen en voedingssupplementen binnen 7 dagen of 5 halfwaardetijden (afhankelijk van wat langer is) voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. 19) Kruidensupplementen moeten ten minste 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel worden stopgezet. 20) Proefpersonen met een eerstegraads familielid met een erfelijke immunodeficiëntie; IgA-deficiëntie is niet uitsluitend. 21) Een proefpersoon met een maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit, met uitzondering van voldoende behandeld of verwijderd niet-metastatisch basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of

cervixcarcinoom in situ. 22) Recent (binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel) significant trauma of zware operatie. 23) Niet bereid of niet in staat zich te houden aan de in dit protocol beschreven richtlijnen voor levensstijl. Zie paragraaf 4.2 Exclusiecriteria van het protocol voor aanvullende exclusiecriteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeljanz
Generieke naam:	Tofacitinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-07-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2011-004915-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01513902
CCMO	NL76027.041.21