

Een wereldwijd, open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van ION-682884 bij proefpersonen met familiale transthyretine-gemedieerde amyloïde polyneuropathie

Gepubliceerd: 01-03-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primaire doelstelling: Het beoordelen van de werkzaamheid van ION-682884, op basis van de verandering ten opzichte van de baseline in concentratie transthyretine (TTR) in serum, aangepaste score voor neuropathie stoornis +7 (Neuropathie Impairment...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55279

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NEURO-TTRANSFORM

Aandoening

- Perifere neuropathieën

Synoniemen aandoening

Familiale amyloïde polyneuropathie - Transthyretine (TTR) amyloïde polyneuropathie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ionis Pharmaceuticals, Inc.
Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: familiale transthyretine-gemedieerde amyloïde polyneuropathie, ION-682884

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Tussentijdse analyse week 35: Verandering ten opzichte van de baseline in serum

TTR concentratie en de mNIS+7;

Definitieve analyse week 66: Verandering ten opzichte van de baseline in serum

TTR concentratie, mNIS+7 en Norfolk QOL-DN

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Tussentijdse analyse week 35:

* Verandering ten opzichte van de baseline op de Norfolk QOL-DN

Definitieve analyse week 66:

* Verandering ten opzichte van de baseline op de NSC-score in week 35 en 66

* Verandering ten opzichte van de baseline op de PCS-score van de SF-36 in week

65

* Verandering ten opzichte van de baseline op de PND-score in week 65

* Verandering ten opzichte van de baseline in de mBMI in week 65

Aanvullende/verkennde eindpunten:

Verandering ten opzichte van de baseline op de mNIS+7 in week 85

Verandering ten opzichte van de baseline op Norfolk QOL-DN in week 85

Verandering ten opzichte van de baseline op de 10MWT in week 37 en 81

Verandering ten opzichte van de baseline op de R-ODS in week 37 en 81

Verandering ten opzichte van de baseline op de COMPASS-31 in week 37 en 81

Verandering ten opzichte van de baseline op de EQ-5D-5L in week 37 en 81

Verandering ten opzichte van de baseline op de SF-36 in week 35

Frequentie van ziekenhuisopnames door alle oorzaken bij alle patiënten tot en met week 66

Frequentie van ziekenhuisopnames door alle oorzaken bij patiënten met cardiale betrokkenheid tot en met week 66

Verandering ten opzichte van de baseline op ECHO-parameters, waaronder LV-massa, LV-wanddikte, IVS-dikte en GLS, in week 65 bij patiënten met cardiale betrokkenheid

Verandering ten opzichte van de baseline op de NT-proBNP in week 65 bij patiënten met cardiale betrokkenheid

Verandering ten opzichte van de baseline op de PGIS in week 37 en 85

PGIC in week 37 en 85

Plasma dalconcentraties en concentraties na de behandeling van ION-682884 of inotersen bij alle patiënten, gebied onder de curve (AUC), Cmax en tmax in een subgroep van patiënten, en t**z voor patiënten die niet overstappen naar het OLE-onderzoek.

Veiligheidseindpunten:

Verandering ten opzichte van de baseline in het aantal bloedplaatjes volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) graad.

Verandering ten opzichte van de baseline in nierfunctie.

Aanvullende veiligheidseindpunten zijn onder andere: bijwerkingen, vitale functies en gewicht, lichamelijk onderzoek, klinische laboratorium onderzoek, ecg, gebruik van gelijktijdige medicatie, oogonderzoek, schildklierpanel, ontstekingspanel, coagulatie en immunogeniciteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

zie sectie 2 van het bijgevoegde protocol

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het beoordelen van de werkzaamheid van ION-682884, op basis van de verandering ten opzichte van de baseline in concentratie transthyretine (TTR) in serum, aangepaste score voor neuropathie stoornis +7 (Neuropathie Impairment Score +7, mNIS+7) en de Norfolk vragenlijst over kwaliteit van leven - diabetische neuropathie (Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy, Norfolk QOL-DN) vergeleken met de historische controle van de placebogroep in het ISIS 420915-CS2 NEURO-TTR (inotersen) onderzoek

Secundaire doelstellingen:

Het beoordelen van de werkzaamheid van ION-682884, vergeleken met het placebocohort in het NEURO-TTR-onderzoek, op basis van de verandering ten opzichte van de baseline op:

- * Score op neuropathie symptomen en verandering (NCS)
- * Score op de samenvatting van de fysieke componenten (Physical Component Summary, PCS) van het kort formulier gezondheidsenquête met 36 items (Short Form Survey, SF-36)
- * Polyneuropathie invaliditeitscore (PND)
- * Gemodificeerde body mass index (mBMI)

Aanvullende/verkennde doelstellingen:

Het beoordelen van de werkzaamheid van ION-682884 op mNIS+7 in week 85, ten opzichte van de baseline.

Het beoordelen van de werkzaamheid van ION-682884 door de verandering ten opzichte van de baseline op de algemene indruk van ernst door de patiënt (Patient Global Impression of Severity, PGIS) en algemene indruk van verandering door de patiënt (Patient Global Impression of Change, PGIC) in week 37 en 85.

Het beoordelen van de werkzaamheid van ION-682884, vergeleken met de historische controle van de placebogroep in het ALN-TTR02-004-onderzoek (APOLLO-onderzoek, Identificatienummer ClinicalTrials.gov: NCT01960348) op:

- * Verandering ten opzichte van de baseline op de Norfolk QOL-DN in week 85
- * Verandering ten opzichte van de baseline op de 10-meter wandeltest (10MWT)
- * Verandering ten opzichte van de baseline op de Rasch-built algemene beperkingsscore (Overall Disability Score, R ODS)
- * Verandering ten opzichte van de baseline op de samengestelde autonome symptoomscore-31 (Composite Autonomic Symptom Score-31, COMPASS-31)
- * Verandering ten opzichte van de baseline op de EQ-5D met 5 niveaus (EQ-5D-5L)

Het beoordelen van de werkzaamheid van ION-682884, vergeleken met het placebocohort in het NEURO-TTR-onderzoek, op:

- * Verandering ten opzichte van de baseline op de SF-36
 - * Frequentie van ziekenhuisopnames door alle oorzaken (bij alle patiënten en bij patiënten met cardiale betrokkenheid)
 - * Verandering ten opzichte van de baseline in transthoracale echocardiogram (ECHO)-parameters, waaronder linkerventrikel (LV) massa, LV-wanddikte, dikte intraventriculaire septum (IVS), globale longitudinale spanning (GLS), bij patiënten met cardiale betrokkenheid
 - * Verandering ten opzichte van de baseline op de N-terminaal pro-b-type natriuretisch peptide (NT-proBNP) bij patiënten met cardiale betrokkenheid
- Het beoordelen van de plasma dalconcentratie en concentratie na de behandeling van ION 682884 of inotersen bij alle patiënten, en het beoordelen van farmacokinetische (PK) parameters in plasma bij een subgroep van patiënten.

Veiligheidsdoelstellingen:

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van ION-682884 bij patiënten met hATTR-PN op de volgende metingen: verandering ten opzichte van de baseline in het aantal bloedplaatjes en de nierfunctie, bijwerkingen, vitale functies en gewicht, resultaten van het lichamelijk onderzoek, klinisch laboratorium onderzoek, elektrocardiogram (ecg)-parameters, gebruik van gelijktijdige medicatie, oogonderzoek, schildklierpaneltesten, ontstekingspaneltesten, coagulatiepaneltesten en immunogeniciteitstesten.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label onderzoek in meerdere centra met historische controlewaarden en een actieve referentiegroep (inotersen). Er worden ongeveer 140 patiënten 6:1 gerandomiseerd naar het ontvangen van subcutane (SC)

injecties met ofwel ION-682884 (n = 120) elke 4 weken of inotersen (n = 20) eenmaal per week. Patiënten nemen ook dagelijkse aanvullende doses van de dagelijks aanbevolen hoeveelheid vitamine A.

Er wordt een tussentijdse analyse uitgevoerd in week 35. Analyse van het primair eindpunt (PEP) wordt uitgevoerd in week 66.

Patiënten opgenomen in de inotersen referentiegroep stappen in week 37 over naar ION-682884, na het voltooien van beoordelingen in week 35.

Alle patiënten zullen de dosering van ION-682884 voortzetten tot week 81, met beoordelingen aan het einde van de behandeling (end-of-treatment, EOT) in week 85, 4 weken na de laatste dosis.

In week 35 wordt een tussentijdse analyse uitgevoerd voor de volgende 3 werkzaamheidseindpunten, in hiërarchische volgorde: 1) verlaging serum-TTR; 2) mNIS+7; 3) Norfolk QOL-DN.

In week 66 zijn de co-primaire eindpunten: 1) verlaging serum-TTR; 2) mNIS+7; 3) Norfolk QOL-DN.

Na de behandeling en de EOT-beoordelingen kunnen in aanmerking komende patiënten kiezen voor deelname aan een open-label verleningsonderzoek (open-label extension, OLE) in afwachting van de goedkeuring van de institutionele beoordelingscommissie/onafhankelijke medisch-ethische commissie (IRB/IEC) en de desbetreffende regelgevende overheden. Alle deelnemende patiënten in het OLE-onderzoek blijven eenmaal elke 4 weken ION-682884 ontvangen. Patiënten die niet aan het OLE deelnemen, zullen na voltooiing van de EOT-beoordelingen beginnen met het 20 weken durende beoordelingsgedeelte na de behandeling van dit onderzoek.

Een toezichtscommissie informatie en veiligheid (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) zal worden opgericht voor het beoordelen van de veiligheids-, verdraagbaarheids- en werkzaamheidsgegevens (indien nodig) die tijdens dit onderzoek verzameld worden, voor zowel afzonderlijke voorvallen en geaggregeerde gegevens.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie hiervoor sectie E6 van het protocol.

Inschatting van belasting en risico

Inotersen werd toegediend aan meer dan 100 patiënten met polyneuropathie in een medisch-wetenschappelijk onderzoek en vergeleken met placebo. De meest voorkomende bijwerkingen (meer dan 20% van de mensen) van de behandeling met inotersen waren:

- * Reacties op de injectieplaats (kunnen pijn, roodheid, zwelling, jeuk, huiduitslag, blauwe plekken en kleurverandering op de injectieplaats omvatten)
- * Misselijkheid en braken
- * Hoofdpijn
- * Vermoeidheid
- * Laag aantal bloedplaatjes in het bloed

- * Diarree en/of obstipatie (verstopping)
- * Zich zwak of duizelig voelen, vooral bij het opstaan (lage bloeddruk, hypotensie)
- * Koorts

Ernstige bijwerkingen van inotersen en hoe dit verband kan houden met ION-682884
Ernstig verminderd aantal bloedplaatjes (< 3% van de patiënten die inotersen nemen)

Een laag aantal bloedplaatjes is een vaak voorkomende bijwerking van inotersen (treedt op bij < 3% van de patiënten in het onderzoek). Wanneer uw aantal bloedplaatjes te laag is, kan uw lichaam geen stolsels vormen. U kunt ernstige bloedingen krijgen die tot overlijden kunnen leiden.

ION-682884 is een geneesmiddel dat zeer vergelijkbaar is met inotersen, hoewel in een veel lagere dosis. Een vermindering van het aantal bloedplaatjes wordt daarom beschouwd als een mogelijk risico voor ION-682884.

Nierontsteking (glomerulonefritis) (<3% bij patiënten die inotersen nemen)
Zowel nierontsteking als een afname van de nierfunctie zijn waargenomen bij patiënten die inotersen gebruikten in een medisch-wetenschappelijk onderzoek. Bij één van deze patiënten leidde de nierontsteking tot de noodzaak van dialyse.

ION-682884 en inotersen zijn vergelijkbaar met elkaar en er is bekend dat ze zich ophopen in de nieren. Bijwerkingen van de nier zijn niet waargenomen in het lopende onderzoek met gezonde vrijwilligers met ION-682884. ION-682884 is nog niet getest bij patiënten met polyneuropathie. Daarom worden de bijwerkingen van de nieren beschouwd als een mogelijk risico voor ION-682884.

Volledig lijst met risico's kan men terugvinden in bijgevoegd
patienteninformatiebrief

Patient zijn/haar deelname aan dit onderzoek kan bekende of onbekende risico's inhouden voor zwangere vrouwen, ongeboren kinderen of baby's die borstvoeding krijgen. Daarom mogen zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven niet meedoen aan dit onderzoek en is al het mogelijke doen om zwangerschap te vermijden belangrijk tijdens uwde deelname aan dit onderzoek.

Omdat het onderzoeksmiddel kan worden overgedragen in zaadvocht, is elke inspanning om zwangerschap te voorkomen belangrijk voor partners van mannelijke patiënten. Bovendien moeten mannen zich onthouden van seksuele relaties, wat betekent dat ze geen seksuele relaties hebben met een vrouw die al zwanger is of in staat is om zwanger te worden of een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende minstens 24 weken na het nemen van de laatste dosis van het onderzoeksmiddel. Mannelijke patiënten van wie de vrouwelijke partner zwanger wordt of zwanger is, moeten een condoom gebruiken om de foetus te beschermen.

Contactpersonen

Publiek

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Court 2855
Carlsbad CA92010
US

Wetenschappelijk

Ionis Pharmaceuticals, Inc.

Gazelle Court 2855
Carlsbad CA92010
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. Moet schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben gegeven (ondertekend en gedateerd) en alle toestemmingen vereist door de lokale wetgeving en in staat zijn om aan alle onderzoeksvereisten te voldoen
2. Leeftijd van 18 tot 82 jaar op het moment van de geïnformeerde toestemming
3. Voldoen aan het volgende:
 - a. Vrouwen: mogen niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven en moeten ofwel:
 - i. Chirurgisch steriel zijn (bijv., bilateraal afbinden van de eileiders,

hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale ovariëctomie)

ii. Postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als 12 maanden van spontane amenorroe bij vrouwen > 55 jaar of, bij vrouwen * 55 jaar, 12 maanden van spontane amenorroe zonder een alternatieve medische oorzaak en FSH-niveaus in het postmenopauzale bereik voor het betrokken laboratorium)

iii. Zich onthouden van seksuele contacten* of

iv. Indien ze seksuele relaties hebben waarbij kinderen kunnen worden verwekt, instemmen met het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemethoden (zie paragraaf 6.3.1) vanaf het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier tot ten minste 24 weken na de laatste dosis ION 682884 of inotersen, en instemmen met het doen van een maandelijkse zwangerschapstest

b. Mannen moeten: Chirurgisch steriel zijn (d.w.z. bilaterale orchidectomie)

of, indien ze seksuele relaties hebben met een vrouw die kinderen kan krijgen (woman of child bearing potential, WOCBP), moet de patiënt of de niet zwangere vrouwelijke partner een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken (zie paragraaf 6.3.1) vanaf het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier tot ten minste 24 weken na de laatste dosis ION 682884 of inotersen.

* Zich onthouden van seksuele contacten (d.w.z. het afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap gedurende de duur van de deelname aan het onderzoek) is alleen acceptabel bij echte onthouding, d.w.z. als dit overeenkomt met de voorkeur en gebruikelijke manier van leven van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale of postovulatiemethode), verklaring van onthouding voor de duur van het onderzoek en terugtrekken zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden.

4. hATTR-PN zoals gedefinieerd als het voldoen alle 3 van de volgende criteria:

a. Stadium 1 (ambulant zonder hulp) of stadium 2 (ambulant met hulp) volgens de familiale amyloïde polyneuropathie (FAP) of Coutinho-stadium

b. Gedocumenteerde genetische mutatie van het TTR-gen

c. Symptomen en tekenen die overeenkomen met neuropathie die samenhangt met transthyretine-amyloïdose, waaronder NIS * 10 en * 130

5. Bereidheid om zich te houden aan de vitamine A-suppletie volgens protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch belangrijke afwijkingen in medische voorgeschiedenis (bijv. eerder acuut coronair syndroom binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening, zware operatie binnen 3 maanden voorafgaand aan screening) of bij het lichamelijk onderzoek

2. Laboratoriumresultaten van de screening als volgt, of andere klinisch belangrijke afwijkingen in laboratoriumwaarden van de screening die een patiënt ongeschikt zouden maken voor inclusie:

a. Urine proteïne/creatinine verhouding (UPCR) * 1000 mg/g. In het geval de UPCR boven deze drempelwaarde valt, kan de geschiktheid worden bevestigd door

een herhaalde willekeurige urinetest met UPCR < 1000 mg/g of een kwantitatieve totale urine-eiwitmeting van < 1000 mg/24 uur

b. Nierinsufficiëntie zoals bepaald door de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFRcreat-cys) < 45 ml/min/1,73 m² bij de screening (eGFRcreat-cys wordt berekend aan de hand van de creatinine-cystatine-C vergelijking van de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] van 2012) (Inker et al. 2012)

c. Positieve test (inclusief sporen) voor bloed in het urineonderzoek. In het geval van een positieve test, kan de geschiktheid worden bevestigd door microscopisch urineonderzoek dat * 5 rode bloedcellen per high power field toont

d. Alanine-aminotransferase/aspartaat-aminotransferase (ALT/AST) > 2 x de bovenlimiet van normale waarde (ULN)

e. Bilirubine * 1,5 x ULN (patiënten met bilirubine * 1,5 x ULN kunnen tot het onderzoek worden toegelaten als alleen indirecte bilirubine is verhoogd, ALT/AST niet hoger is dan de ULN en genetische testen de ziekte van Gilbert bevestigen)

f. Bloedplaatjes < 125 x 10⁹/l

g. HbA1c * 7%

h. Abnormale schildklierfunctietesten met klinische significantie, naar het oordeel van de onderzoeker en in overleg met de medische monitor van de sponsor

i. Serum vitamine A (of retinol) niveau bij de screening < onderste limiet voor normaalwaarden (LLN). Voor patiënten met een TTR-mutatie op positie 84 (bijv. Ile84Ser of Ile84Asn) en vitamine A < LLN is het exclusie criterium tekenen of symptomen van een vitamine A-tekort (zoals droge ogen, vlekken van Bitot waargenomen in het oogheelkundig onderzoek, dat naar de mening van de oogarts consistent is met vitamine A-tekort)

3. Actieve infectie die systemische antivirale of antimicrobiële behandeling vereist en die niet zal worden afgerond vóór onderzoeksdag 1

4. Niet bereid zijn zich te houden aan de onderzoeksprocedures, inclusief opvolging, zoals gespecificeerd in dit protocol, of niet bereid om volledig mee te werken met de onderzoeker

5. Bekende voorgeschiedenis van of positieve test op humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis C (patiënten bevestigd als genezen van eerdere hepatitis C kunnen worden geïnccludeerd) of chronische hepatitis B

6. Ongecontroleerde hypertensie (BD > 160/100 mm Hg)

7. Een maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ van de cervix dat met succes is behandeld. Patiënten met een voorgeschiedenis van andere maligniteiten die zijn behandeld met curatief doel en zonder recidief binnen 5 jaar kunnen ook in aanmerking komen

8. Huidige behandeling met een goedgekeurd geneesmiddel voor familiale TTR-amyloïdose zoals Vyndaqel®/Vyndamax* (tafamidis), Tegsedi* (inotersen), Onpattro* (patisiran), off-label gebruik van diflunisal, doxycycline of tauroursodeoxycholzuur (TUDCA). Indien eerder behandeld met Vyndaqel®/Vyndamax*, diflunisal of doxycycline, en TUDCA, moet ten minste 2 weken vóór onderzoeksdag 1 zijn gestopt met de behandeling

9. Eerdere behandeling met Tegsedi* (inotersen) of Onpattro* (patisiran) of

andere oligonucleotide of RNA-therapeutische middelen (inclusief siRNA)

10. Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel, biologisch middel, of hulpmiddel binnen 3 maanden voorafgaand aan de screening, of 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel, welke langer is
11. Voorgeschiedenis van bloeden, diathese of coagulopathie
12. Recente voorgeschiedenis van, of huidig drugs- of alcoholmisbruik
13. Gebruik van orale antistollingsmiddelen, tenzij de dosis stabiel is geweest gedurende 4 weken vóór de eerste dosis ION 682884 of inotersen en normale klinische monitoring wordt uitgevoerd
14. Karnofsky prestatiestatus $\geq 50\%$
15. Andere oorzaken van sensomotorische of autonome neuropathie (bijv. auto-immuunziekte, diabetische neuropathie)
16. Eerdere levertransplantatie of verwachte levertransplantatie binnen 1 jaar voorafgaand aan de screening
17. Functionele classificatie van de New York Heart Association (NYHA) van ≥ 3
18. Bekende immunoglobuline lichte keten amyloïdose (AL-amyloïdose)
19. Bekende leptomeningeale amyloïdose
20. Bekend multipel myeloom
21. Monoklonale gammopathie van onbepaalde significantie (MGUS) en/of immunoglobuline vrije lichte keten verhouding $< 0,26$ en $> 1,65$ tenzij vet-, beenmerg-, of een hartbiopsie de afwezigheid van lichte keten bevestigt door massaspectrometrie of immunoelectronmicroscopie
22. Aanwezigheid van bekende type 1 of type 2 diabetes mellitus
23. Verwachte overleving van minder dan 2 jaar
24. Heeft andere aandoeningen, die, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zouden maken voor inclusie, of invloed zouden kunnen hebben op het deelnemen van de patiënt of het afronden van het onderzoek

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:	2
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2019-001698-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04136184
CCMO	NL73848.000.21