

Een gerandomiseerd, dubbel-blind, placebo gecontroleerd, dosis escalatie, fase II onderzoek, naar de veiligheid, verdraagzaamheid en farmacodynamiek van twee dosissen van een histondeacetylaseremmer (FRM-0334) bij patiënten met prodromale tot matige frontotemporale dementie met granulin mutaties.

Gepubliceerd: 23-09-2014 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Primaire doelstellingen • Evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van 2 vaste doses FRM-0334 (300 en 500 mg dagelijks in 2 opeenvolgende perioden) gedurende 28 dagen bij deelnemers met prodromale tot matige FTD-GRN • Beoordelen van de FD (*...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON40735

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

bestuderen bij patiënten met Prodromale-Modaal FTD met Granulin Mutatie

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal

- Structurele hersenaandoeningen
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

erfelijkheid, geheugenverlies

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: FORUM Pharmaceuticals Inc.

Overige ondersteuning: FORUM Pharmaceuticals Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dementie, Frontotemporaal, Granuline, Mutatie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

- 1) Evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van 2 vaste dosis FRM-0334 (300 en 500 mg dagelijks in 2 opeenvolgende perioden) gedurende 28 dagen bij deelnemers met prodromale tot matige frontotemporale dementie met granulinemutatie (FTD-GRN)
- 2) Beoordelen van de farmacodynamische (FD) effecten van FRM-0334 op de verandering van de plasma concentraties van progranuline (PGRN) in plasma na 28 dagen ten opzichte van de *baseline*

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Beoordelen van de FD effecten van FRM-0334 op de verandering in de PGRN-concentraties in CSF concentraties na 28 dagen ten opzichte van de baseline
- 2) Karakteriseren van de concentraties FRM-0334 en metabolieten in plasma en CSF na eenmaal daagse dosering na 28 dagen

3) Karakteriseren van de intra- en interindividuele variabiliteit in

PGRN-concentraties in plasma en CSF

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De mogelijke klinische indicatie voor FRM-0334 is de behandeling van een deelgroep van georven frontotemporale dementie (FTD) die het gevolg is van mutaties in het gen voor granuline (GRN) (FTD-GRN). FTD-GRN maakt deel uit van het heterogene syndroom van degeneratie van de frontotemporale kwab (FTLD). De diverse ziekte-entiteiten van het FTLD-syndroom kennen een vroeg begin (<65 jaar) en maken voor 5 tot 10% uit van alle gevallen van dementie en 10 tot 20% van vroeg beginnende dementie (Eriksen en Mackenzie, 2008).

In het algemeen wordt FTD gekenmerkt door veranderingen in de persoonlijkheid, de cognitie (bv. taalstoornis en uitvoerende disfunctie) en het gedrag (bv. verlies van remming, apathie en compulsiviteit) (Van Swieten en Heutink, 2008). Algemene FTLD-syndromen zijn: gedragsvariante FTD, semantische dementie, progressieve apraxie van de spraak, agrammatische afasie, progressief supranucleair paralyzesyndroom, corticobasaal syndroom, amyotrofe laterale sclerose met dementie, FTD met motorische neuronziekte, naast andere minder algemene syndromen. Met name het klinische fenotype van FTD-GRN is zeer variabel. Het klinische fenotype is doorgaans een combinatie van gedragsafwijkingen en taalstoornissen, die meestal een vorm van primaire progressieve afasie is. Licht Parkinsonisme is algemeen, maar met name motorische neuronziekte is zeldzaam. Duidelijke variaties in het ziekteverloop en de klinische kenmerken zijn algemeen, niet alleen tussen families met verschillende mutaties, maar ook binnen afzonderlijke families. Door deze mate van klinische variabiliteit is het moeilijk om te voorspellen welke gevallen van familiäre FTD een GRN-mutatie lijken te hebben (Mackenzie, 2007). Ongeveer 10 tot 50% van de FTD-gevallen wordt op een autosomaal dominante wijze geërfd, waarbij mutaties in diverse genen de pathogenese veroorzaken (Eriksen en Mackenzie, 2008; Gass et al., 2012). Hierbij gaat het om mutaties in de genen die coderen voor microtubule-geassocieerd proteïne tau, progranuline (PGRN), valosine-bevattend proteïne, geladen multivesiculair lichaamsproteïne 2B, transactief respons-deoxyribonucleïnezuur-(DNA-)bindend proteïne 43 (TDP-43), en gefuseerd in sarcoom, en meest recent in de herhaal-expansie van het gen *open leesraam 72 van chromosoom 9* (C9orf72) (Dobson-Stone et al., 2012).

Neuropathologisch kan het FTLD-syndroom onderverdeeld worden in 2 hoofdgroepen die een duidelijke correlatie met hun genetische achtergrond hebben, waaronder de met tau-positieve inclusies en die met ubiquitine- en TDP-43-positieve

inclusies. Onlangs is gebleken dat mutaties in GRN op chromosoom 17q21 een FTLD-variant met ubiquitine- en TDP-43-positieve inclusies veroorzaken (Cruts et al., 2006; Baker et al., 2006; Gass et al., 2012). Er zijn tot nu toe zeventig pathogene GRN-mutaties in meer dan 230 families beschreven voor FTD-GRN. Deze mutaties zijn onder meer frameshift-, splice-site- en nonsense-mutaties die naar verwachting een voortijdig stopcodon opleveren. Deze mutaties leiden tot haplo-insufficiëntie en een afname van meer dan 50% in de expressie van PGRN in plasma (Ghidoni et al., 2012). Er zijn op het moment geen geneesmiddelen beschikbaar voor de behandeling van GRN-haplo-insufficiëntie en de daaruit voortkomende neurodegeneratie en dementie van FTD-GRN.

In de volwassen hersenen zijn het messenger-ribonucleïnezuur (mRNA) voor GRN en de PGRN-immunoreactiviteit gelokaliseerd in bepaalde neuronpopulaties (bv. piramidecellen van de cortex en hippocampus, en purkinjecellen) en in microglia (Eriksen en Mackenzie, 2008). Bij neuro-inflammatoire en neurodegeneratieve ziekten lijken microglia het meeste PGRN aan te maken en uit te scheiden. Dit wordt door neuronen uit de extracellulaire ruimte opgenomen (Sun en Eriksen, 2011). Bij FTD-GRN kunnen GRN-haplo-insufficiëntie en afgenomen PGRN-niveaus leiden tot een overmatige neuro-inflammatoire respons en/of verlies van neurotrofe activiteiten, wat leidt tot neurodegeneratie.

Een voorgestelde benadering voor de behandeling van FTD-GRN veroorzaakt door GRN-haplo-insufficiëntie is het verhogen van de PGRN-niveaus. De histondeacetylase-(HDAC-)remmer (HDACi) suberoylanilidehydroxamzuur (SAHA) verhoogde de transcriptie van GRN-mRNA en de PGRN-niveaus (Cenik et al., 2011). Hoewel SAHA de PGRN-niveaus verhoogde, dringt het maar in beperkte mate door in het centraal zenuwstelsel (CZS).

In de celkern is DNA strak gewikkeld rond eiwitten die histonen worden genoemd. Deze DNA/histon-associatie heet chromatine (De Ruijter et al., 2003). De transcriptie van genen hangt af van hoe strak histonen en DNA geassocieerd zijn; een lossere associatie bevordert de transcriptie van genen. Acetylering van histonen leidt tot een lossere associatie van histonen met DNA en daarmee tot een verhoogde transcriptie van genen. De aanbrenging van een acetylgroep op histonen wordt gekatalyseerd door een familie van enzymen genaamd histonacetyltransferases (HAT*s). De verwijdering van acetylgroepen op histonen, waardoor de transcriptie van genen afneemt, wordt gekatalyseerd door een familie van enzymen die HDACi*s worden genoemd. De remming van HDACi*s zal dus leiden tot het behoud van acetylgroepen op histonen, waardoor een losse associatie tussen histonen en DNA in stand blijft en de transcriptie van genen toeneemt. Hoewel de deacetylering van histonen de best begrepen functie van HDACi*s is, kunnen andere eiwitten in de cel ook worden gedeacetylerd (Spange et al., 2009).

Daarnaast zijn er verschillende aanwijzingen dat HDACi*s bruikbaar kunnen zijn voor de behandeling van geheugenverlies bij patiënten met dementie (Tully et al., 2003; Sweatt, 2007; Abel en Zukin, 2008; Fischer et al., 2010). In een transgeen muismodel dat aanzienlijke atrofie vertoont in de hersengebieden die betrokken zijn bij cognitie en geheugen, zoals de hippocampus en de hersenschors, herstelden HDACi*s de geheugenfunctie, zoals getest aan de hand van associatief leren en ruimtelijk geheugen (Fischer et al., 2007). Deze

resultaten wijzen erop dat HDACi's mogelijk gebruikt kunnen worden voor de behandeling van cognitieve stoornissen als gevolg van neurodegeneratie (Sweatt, 2007).

Samenvattend wijzen de effecten van SAHA op GRN-mRNA en PGRN-niveaus erop dat een in de hersenen doordringende HDACi bruikbaar kan zijn bij de behandeling van FTD-GRN. FRM-0334 is een in de hersenen doordringende HDACi en heeft het aantoonbare vermogen om het GRN-mRNA en de PGRN-niveaus te verhogen in een verscheidenheid aan in-vitro- en in-vivo-modellen die betrekking hebben op FTD-GRN als gevolg van GRN-haplo-insufficiëntie en om de cognitie in diermodellen te versterken. Het aanpakken van de GRN-haplo-insufficiëntie geassocieerd met GRN-mutaties door het verhogen van de PGRN-expressie kan een mogelijke behandelwijze bieden voor deze patiënten.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

- Evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van 2 vaste doses FRM-0334 (300 en 500 mg dagelijks in 2 opeenvolgende perioden) gedurende 28 dagen bij deelnemers met prodromale tot matige FTD-GRN
- Beoordelen van de FD (*PD*) effecten van FRM-0334 op de verandering van PGRN in de plasma-concentraties, na 28 dagen ten opzichte van de baseline

Secundaire doelstellingen

- Beoordelen van de FD effecten van FRM-0334 op de verandering van PGRN in de CSF-concentraties na 28 dagen ten opzichte van de baseline
- Karakteriseren van de concentraties van FRM-0334 en zijn metabolieten in plasma en ICSF na eenmaal daagse dosering na 28 dagen
- Karakteriseren van de intra- en interindividuele variabiliteit van PGRN van concentraties in plasma en liquor

Verkennde doelstellingen

- Beoordelen van de effecten van FRM-0334 na 28 dagen op de verandering ten opzichte van de baseline in de functie, gebruikmakend van de *Frontotemporal Dementia Clinical Dementia Rating Sum of Boxes (FTD-CDR-SB)* schaal en de *Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC)* schaal en de dagelijkse activiteiten, gebruikmakend van de *Frontotemporal Dementia Rating Scale (FRS)* bij deelnemers die een hulpverlener nodig hebben

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 2a-onderzoek met dosisesalatie ter beoordeling van de veiligheid, verdraagzaamheid, FD (farmacodynamiek) en FK (farmacokinetiek) van FRM-0334 gedurende 28 dagen bij deelnemers met prodromale tot matige FTD-GRN. Voor dit onderzoek vereist de toestand *prodromaal* geen klinisch zichtbare of meetbare symptomen, maar

alleen de aanwezigheid van de genetische mutatie FTD-GRN. De deelnemers krijgen FRM-0334 of placebo gedurende 2 opeenvolgende perioden (groep 1: 300 mg of placebo; groep 2: 500 mg of placebo [identiek aantal deelnemers per periode]). Nadat alle deelnemers in groep 1 (300 mg [n=12] of placebo [n=3]) gerandomiseerd zijn en de dubbelblinde behandeling voltooid (of stopgezet) hebben, zullen de veiligheids-, verdraagzaamheids- en eventueel beschikbare FK gegevens op geblindeerde wijze beoordeeld worden. Randomisatie van deelnemers naar groep 2 (500 mg [n=12] of placebo [n=3]) begint pas nadat de 28-daagse, dubbelblinde veiligheids-, verdraagzaamheids- en beschikbare FK gegevens voor groep 1 (300 mg of placebo) door de medisch monitor en de sponsor aanvaardbaar zijn bevonden. Geblindeerde veiligheids-, verdraagzaamheids- en FK gegevens voor de 500 mg-cohort zullen op doorlopende basis worden beoordeeld. De recrutering zal competitief zijn. De recrutering zal na randomisatie van 30 deelnemers worden beëindigd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmaal daagse orale dosering van 300 of 500 mg FRM-0334, als een witte, ondoorzichtige, harde gelatinecapsule van maat nr. 1 gedurende 28 dagen, geleverd als een 100 mg-capsule die wat betreft formaat en kleur overeenkomt met de placebo capsule. Als referentiestandaard zal een eenmaal daagse dosering van placebo gedurende 28 dagen worden geleverd als een capsule die uiterlijk identiek is aan de capsule met 100 mg FRM-0334

Inschatting van belasting en risico

Met FRM-0334 geassocieerde risico's

Er is een risico van bijwerkingen (ongewenste effecten of gezondheidsproblemen) bij het innemen van FRM-0334. Enkele van deze risico's kunnen ernstig of zelfs levensbedreigend zijn. Als u FRM-0334 inneemt en last hebt van langdurige of ernstige bijwerkingen, kan dit van invloed zijn op de dekking van uw ziektekostenverzekering.

Enkele van de effecten zijn hoofdpijn, spierpijn, diarree en winderigheid. Twee deelnemers die in een eerder onderzoek naar FRM-0334 werden behandeld, vertoonden een lichte verhoging in leverfunctietesten waarvoor extra toezicht, maar geen medische behandeling nodig was. Er was geen leverschade.

Er is een risico van bijwerkingen (ongewenste effecten of gezondheidsproblemen) bij het innemen van FRM-0334.

Er is 1 onderzoek met FRM-0334 gedaan; 87 mensen hebben ten minste één dosis FRM-0334 ingenomen. De vaakst voorkomende bijwerkingen van FRM-0334 tijdens dit onderzoek waren hoofdpijn, spierpijn, diarree en winderigheid. Twee deelnemers in het onderzoek vertoonden verhogingen in bepaalde bloedwaarden die aangeven hoe de lever werkt. Deze veranderingen waren licht en er was extra toezicht, maar geen behandeling nodig en er was geen leverschade.

Contactpersonen

Publiek

FORUM Pharmaceuticals Inc.

Arsenal Street 500
MA 02472
US

Wetenschappelijk

FORUM Pharmaceuticals Inc.

Arsenal Street 500
MA 02472
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. Toestemmingsformulier ondertekend door de deelnemer of verzorger, waarbij wordt aangegeven dat de deelnemer of verzorger het doel van het onderzoek en de daarvoor benodigde procedures begrijpt alvorens enige onderzoeksspecifieke procedures worden uitgevoerd
2. Mogelijk is het nodig dat een verzorger deelneemt aan het onderzoek (naar het oordeel van de onderzoeker bij de screening of indien vereist volgens plaatselijke wetgeving). De verzorger moet in het onderzoekscentrum een formulier voor erkenning van

verantwoordelijkheden ondertekenen voordat er enige onderzoeksspecifieke activiteiten die voor de verzorger vereist zijn, worden uitgevoerd. De eerste vereiste activiteit zal bij de screening worden uitgevoerd. De verzorger zal de deelnemer naar het onderzoekscentrum begeleiden bij de screening en op dag 1 en 28 (of is telefonisch bereikbaar op dag 1 en 28) en indien de verzorger niet in hetzelfde huiswoont dient er ongeveer 4 keer per week contact met de deelnemer te zijn en moet in staat zijn het onderzoek te voltooien

3. Mannelijke of vrouwelijke deelnemers in de leeftijd ≥ 21 en ≤ 75 jaar

4. Positief Genotype voor een FTDGRN-mutatie criterium nr. 2) een *Clinical Dementia Rating Sum of the Boxes (CDRSB)*-score < 16 bij screening

5. Prodromale tot matige FTDGRN en voor deelnemers die een verzorg er nodig hebben, een score van < 16 bij screening.

6. Vruchtbare, seksueel actieve deelnemers (mannen en vrouwen) moeten tijdens het onderzoek volledige onthouding in acht nemen of een effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Vrouwelijke deelnemers en de vrouwelijke partners van mannelijke deelnemers moeten chirurgisch gesteriliseerd zijn (hysterectomie of bilaterale salpingectomie/oöforectomie of bilaterale tubaocclusie/-ligatie), postmenopauzaal zijn gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan screening, of, indien zij kinderen kunnen krijgen, bereid zijn consequent en correct toereikende anticonceptiemethoden te gebruiken (gedefinieerd als consequent gebruik van gecombineerde, effectieve anticonceptiemethoden [waaronder ten minste 1 barrièremethode])

7. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten een negatieve zwangerschapstest hebben bij de screening en op dag 1

8. Woont in een stabiele leefsituatie; thuis wonend, in een ouderenwoning of in een instelling zonder de noodzaak aan continue (d.w.z. 24 uur per dag) verpleegzorg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelnemers die aan een of meer van de volgende exclusiecriteria voldoen, komen niet in aanmerking voor deelname:

Exclusiecriteria - medisch

1. Werknemers van de onderzoeker of het onderzoekscentrum of hun familieleden, of werknemers van FORUM Pharmaceuticals of Worldwide Clinical Trials die rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek

2. Vrouwelijke deelnemers die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn tijdens het onderzoek zwanger te worden

3. Instabiele medische aandoening die klinisch significant is (naar oordeel van de onderzoeker) binnen 30 dagen voorafgaand aan de screening

4. Niet behandelde tekort aan vitamine B12 of folaat (moet gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening stabiel behandeld zijn)

5. Klinisch significant, niet-behandelde hypothyreoïdie (indien behandeld, dan moet de spiegel van het thyreoïde stimulerend hormoon en de dosis schildklierhormoonsupplement gedurende ten minste 6 maanden voorafgaand aan de screening stabiel zijn)

6. Klinisch significant afwijkende serumelektrolyten (natrium, kalium en magnesium) na herhaaldelijk testen (naar oordeel van de onderzoeker)

7. Alaninetransaminase (ALT) of aspartaattransaminase (AST) >2,5 keer de bovengrens van normaal
8. Nierinsufficiëntie met serumcreatinine >2,0 mg/dl, tenzij op dat moment behandeld met een angiotensine-omzettend enzym-remmer (*angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor*), in welk geval contact moet worden opgenomen met de *medical monitor*
9. Niet stabiele diabetes mellitus (naar oordeel van de onderzoeker)
10. Klinisch significant hematologische afwijkingen, waaronder trombocytopenie en leukocytose (naar oordeel van de onderzoeker)
11. Maligne tumor binnen 3 jaar voorafgaand aan de screening, met uitzondering van plaveiselcel- en basaalcelcarcinoom of cervixcarcinoom in situ of brachytherapie voor gelokaliseerde prostaatkanker
12. Systemische infectie van welke soort dan ook of een acute, sub-acute of chronische inflammatoire aandoening (bv. reumatoïde artritis, chronische obstructieve longziekte of inflammatoire ziekten van het maag-darmkanaal)

Exclusiecriteria - neurologisch

13. Magnetische beeldvorming resonantie (Magnetic resonance imaging (MRI)) of computertomografie- (computed tomography (CT))scan uitgevoerd binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening met bevindingen die overeenkomen met een klinisch significante comorbide pathologie anders dan FTD. Indien de MRI- of CT-scan niet beschikbaar is of >12 maanden voorafgaand aan de screening plaatsvond, moet een MRI-scan worden verricht en moeten de bevindingen worden bevestigd voordat de procedures van dag -7 worden uitgevoerd en moet een kopie van het *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM) standaardbeeld en rapport beschikbaar zijn
14. Diagnose van motorische neuronziekte, inclusief waarschijnlijke amyotrofe laterale sclerose
15. Voorgeschiedenis van hersentumor, subduraal hematoom of enige andere (naar oordeel van de onderzoeker) klinisch significante, ruimte in beslag nemende laesie op CT of MRI
16. Beroerte binnen 18 maanden voorafgaand aan de screening of voorgeschiedenis van een beroerte samenvallend met het begin van dementie
17. Hoofdtrauma met (naar oordeel van de onderzoeker) klinisch significante bewustzijnsverlies binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening of samenvallend met het begin van dementie
18. Begin van dementie binnen 12 maanden voorafgaand aan de screening secundair aan (naar oordeel van de onderzoeker) hartstilstand, operatieve ingreep met volledige anesthesie, of reanimatie
19. Diagnose van een specifieke degeneratieve centraal zenuwstelsel-ziekte, anders dan FTD (bv. ziekte van Parkinson, Alzheimer, Huntington of Creutzfeldt-Jakob, of het syndroom van Down)
20. Encephalopathie van Wernicke
21. Epilepsie indien momenteel aanvalremmende therapie vereist is voor beheersing van aanvallen

Exclusiecriteria - psychiatrisch

22. Huidige diagnose van ernstige depressieve stoornis met psychotische kenmerken, indien de huidige aandoening of behandeling (naar oordeel van de onderzoeker) het vermogen van de deelnemer om het onderzoek te voltooien verstoort
23. Significante risico op zelfdoding, gedefinieerd door 1) zelfdoding pogingen zoals bevestigd in punten 4 of 5 van de C-SSRS binnen het afgelopen jaar bij de screening of

baseline, 2) zelfdodings gedrag, opgemerkt door de C-SSRS binnen 2 jaar voorafgaand aan de screening, of 3) beoordeling van de onderzoeker

24. Voorgeschiedenis of huidige diagnose van psychose

25. Voorgeschiedenis binnen 2 jaar voorafgaand aan de screening of huidige aanwijzingen voor alcohol- of drugsmisbruik zoals gedefinieerd door de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition Text Revision*

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	13-01-2015
Aantal proefpersonen:	2
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	not applicable
Generieke naam:	not applicable

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2014

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-12-2015
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	EUCTR2014-001489-85-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02149160
CCMO	NL50361.078.14