

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en actief gecontroleerde, multicentrische fase 3-studie voor het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van filgotinib toegediend gedurende 52 weken in combinatie met methotrexaat bij proefpersonen met matig tot ernstig actieve reumatoïde artritis die onvoldoende respons hebben op methotrexaat

Gepubliceerd: 29-06-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

De primaire doelstelling van deze studie is:* Het evalueren van het effect van filgotinib versus placebo voor het behandelen van tekenen en symptomen van reumatoïde artritis (RA) zoals gemeten aan de proportie proefpersonen die een ACR20-score halen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45740

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GS-US-417-0301

Aandoening

- Gewrichtsaandoeningen

Synoniemen aandoening

reuma, Reumatoide Arthritis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Gilead Sciences Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Reuma, Reumatoide arthritis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

De veiligheid zal worden beoordeeld aan de hand van documentatie van AE*s, tests in het klinisch laboratorium, lichamelijke onderzoeken, vitale parameters en 12-afleidingen-ecg*s tijdens de studie.

Werkzaamheid:

Het primair eindpunt is de proportie proefpersonen die een ACR20-respons bereiken in week 12.

Farmacokinetiek:

De plasmaconcentraties van filgotinib en de metaboliet ervan (GS-829845) zullen geanalyseerd worden.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

De belangrijkste secundaire eindpunten zijn:

- * De proportie proefpersonen die DAS28 (CRP) $\leq 3,2$ bereiken in week 12.
- * De verandering t.o.v. baseline in de HAQ-DI-score in week 12.
- * De proportie proefpersonen die DAS28 (CRP) $< 2,6$ bereiken in week 24.
- * De verandering t.o.v. baseline in de mTSS-score in week 24.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic, systemic inflammatory disease that affects approximately 1.3 million adults in the United States (US) {Helmick et al 2008}. Rheumatoid arthritis manifests principally as an attack on peripheral joints and may lead to marked destruction and deformity of joints, with considerable disability and impact on quality of life. It is characterized by the production of autoantibodies, synovial inflammation with formation of pannus tissue, and erosion of underlying cartilage and bone. Although people of any age can be affected, the onset of RA is most frequent between the ages of 40 and 50 years, and women are affected 3 times more often than men. While the cause of RA is still not completely understood, aberrant B-cell activation, T-cell co-stimulation, osteoclast differentiation, and cytokine release all have been implicated in its pathogenesis.

Treatment of RA is dependent on severity, the patient's co-morbidities and initial response to therapy. Methotrexate (MTX) is a conventional disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) and continues to be the cornerstone of RA therapy {Singh et al 2012}. Patients with an inadequate response to conventional DMARD(s) are often treated with biologic therapies such as tumor necrosis factor inhibitors (TNFi) as an initial second line therapy. However, approximately 28% to 58% of RA patients with inadequate response to MTX fail TNFi as reviewed in {Redlich et al 2003}. In this setting, treatment guidelines recommend either switching to another TNFi, alternate biologic, or to a small molecule drug {Singh et al 2012}. Despite significant advances in disease management in recent years, there remains a need for new treatments, since not all patients respond adequately to current therapies, have co-morbidities and some patients experience toxicities and/or intolerance that limit the use of

approved therapies.

In November 2012, tofacitinib (Xeljanz®) became the first Janus kinase (JAK) inhibitor to receive Food and Drug Administration (FDA) approval for the treatment of adult patients with RA. Tofacitinib is a small molecule, has strong binding affinity for JAK1 and JAK3, and weaker affinity for JAK2. The extensive pre-clinical and clinical development programs demonstrated its mechanisms of action via anti-inflammatory and immunosuppressive effects. The drug proved to be efficacious in treating the signs and symptoms of RA. However, the observed side-effects and risk profile of tofacitinib are similar to those of several existing anti-rheumatic agents with cytopenias, elevated levels of liver function enzymes, increased total cholesterol levels, with increase in LDL typically exceeding those for HDL, and increased risk for infections including serious and opportunistic infections. At higher doses, tofacitinib treatment was associated with anemia, which is thought to be linked to inhibition of JAK2.

While the pan JAK inhibitor tofacitinib has shown an early onset of action and long-term efficacy in RA as mono therapy and in combination with background conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) therapy, dose levels were limited by side effects potentially mediated by its effect on JAK 2 and JAK 3. This highlights the need for more selective and targeted therapies with improved immunomodulatory and hematologic effects.

JAK1 is thought to be an integral part of RA pathogenesis due its role in transmitting inflammatory cytokine signaling. Hence, targeted inhibition of JAK1 has great potential for the treatment of RA with an improved safety and side effect profile.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is:

* Het evalueren van het effect van filgotinib versus placebo voor het behandelen van tekenen en symptomen van reumatoïde artritis (RA) zoals gemeten aan de proportie proefpersonen die een ACR20-score halen in week 12 (verbetering van de respons met 20% volgens de American College of Rheumatology-methode).

De secundaire doelstellingen van deze studie zijn:

* Het evalueren van het effect van filgotinib versus placebo zoals gemeten aan de proportie proefpersonen die een DAS28[CRP]-score halen van * 3,2 in week 12 (Disease Activity Score voor 28 gewrichten met C-reactieve proteïne).

* Het evalueren van het effect van filgotinib versus placebo op het lichamelijk functioneren zoals gemeten aan de verandering ten opzichte van de baseline in de HAQ-DI-score in week 12 (Health Assessment Questionnaire Disability Index).

- * Het evalueren van het effect van filgotinib versus placebo voor het behandelen van tekenen en symptomen van RA zoals gemeten aan de proportie proefpersonen die een DAS28 (CRP)-score < 2,6 halen in week 24.
- * Het evalueren van het effect van filgotinib versus placebo voor het behoud van de gewrichtsstructuur zoals gemeten aan de verandering ten opzichte van de baseline in de mTSS-score in week 24 (van der Heijde gemodificeerde Total Sharp Score).
- * Het evalueren van het effect van filgotinib versus adalimumab voor het behandelen van tekenen en symptomen van RA zoals gemeten aan de proportie proefpersonen die een DAS28 (CRP)-score < 3,2 halen in week 12.
- * Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van filgotinib
- * Het evalueren van het effect van filgotinib op de arbeidsproductiviteit, vermoeidheid, en algemene kwaliteit van leven zoals gemeten aan de hand van de Short Form Health Survey (SF-36), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue (FACIT-Fatigue), EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) en Work Productivity and Activity Impairment - Rheumatoid Arthritis (WPAI-RA).

De verkennende doelstellingen van deze studie zijn:

- * Het kenmerken van de farmacokinetiek (PK) van filgotinib en de metaboliet ervan (GS-829845, voordien G254445)
- * Het kenmerken van het verband tussen genetica van de gastheer en andere markers enerzijds, en de ziekte-ernst, ziekteprogressie en behandelingsrespons op filgotinib anderzijds bij proefpersonen met RA
- * Het evalueren van het effect van filgotinib op het gebruik van gezondheidszorgmiddelen en andere patiëntgerapporteerde resultaten

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- en actief gecontroleerde fase 3-studie bij volwassen mannelijke en vrouwelijke proefpersonen met actieve RA die onvoldoende respons hebben bij methotrexaat (Methotrexate Inadequate Response, MTX-IR). De studie is opgezet voor het evalueren van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van filgotinib alsook van het effect van dit middel op de arbeidsproductiviteit, vermoeidheid en kwaliteit van leven.

Ongeveer 1650 proefpersonen zullen in een verhouding 3:3:2:3 gerandomiseerd worden naar behandeling met filgotinib 200 mg, filgotinib 100 mg, actieve comparator (adalimumab) of passende placebo (placebo-to-match, PTM), allemaal toegediend gedurende maximaal 52 weken en samen met een wekelijkse stabiele dosis MTX:

- * Groep met filgotinib 200 mg: filgotinib (200 mg q.d.) + PTM filgotinib 100 mg (PTM q.d.) + PTM adalimumab (PTM s.c. injectie q2w) (n = 450)
- * Groep met filgotinib 100 mg: filgotinib (100 mg q.d.) + PTM filgotinib 200 mg (PTM q.d.) + PTM adalimumab (PTM s.c. injectie q2w) (n = 450)
- * Groep met actieve comparator: PTM filgotinib 200 mg (PTM q.d.) + PTM

filgotinib 100 mg (PTM q.d.) + adalimumab (40 mg s.c. injectie q2w) (n = 300)

* Placebocontrolegroep: PTM filgotinib 200 mg (PTM q.d.) + PTM filgotinib 100 mg (PTM q.d.) + PTM adalimumab (PTM s.c. injectie q2w) (n = 450)

In week 14 wordt bij proefpersonen die ten opzichte van dag 1 geen verbetering met ten minste 20% hebben voor zowel het aantal gezwollen gewrichten (Swollen Joint Count, SJC) als het aantal gevoelige gewrichten (Tender Joint Count, TJC), de toediening van de experimentele onderzoeksgeneesmiddel stopgezet, maar de onderzoeksbezoeken en -beoordelingen zullen ze verderzetten volgens het protocol. Alle proefpersonen die aan dit criterium beantwoorden en de experimentele behandeling stopzetten, krijgen daarna de standaardbehandeling voor hun RA, zoals bepaald door de onderzoeker.

In week 24 worden alle proefpersonen die aan placebo + MTX zijn toegewezen, opnieuw toegewezen in een verhouding 1:1 aan ofwel filgotinib 100 mg q.d. of filgotinib 200 mg q.d. in combinatie met MTX en op geblindeerde wijze en ze zetten het onderzoek verder volgens het protocol, tot week 52.

Alle proefpersonen die de behandeling met onderzoeksgeneesmiddel verderzetten, zullen geëvalueerd worden op verlies van therapeutische respons van week 30 t.e.m. week 52. Bij proefpersonen die ten opzichte van dag 1 niet ten minste 20% verbetering van de TJC en SJC kunnen aanhouden (bevestigd bij 2 achtereenvolgende bezoeken), wordt de behandeling met het experimentele onderzoeksgeneesmiddel stopgezet maar ze gaan verder met de onderzoeksbezoeken en beoordelingen volgens het protocol. Alle proefpersonen die aan dit criterium beantwoorden en de toediening van experimenteel onderzoeksgeneesmiddel stopzetten, krijgen daarna de standaardbehandeling voor hun RA, zoals bepaald door de onderzoeker.

Alle proefpersonen die ten minste één dosis onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen en de studie vroegtijdig verlaten, leggen een bezoek voor vroegtijdige stopzetting (VS) af op het moment van stopzetting van de studie, met een follow-upbezoek vier weken na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel (post-behandeling week 4), ongeacht de duur van hun behandeling.

Aan het eind van de behandelingsperiode van 52 weken, wordt proefpersonen die de toegewezen behandeling met onderzoeksgeneesmiddel niet hebben stopgezet, de optie geboden om zich in te schrijven voor een afzonderlijk langetermijn-uitbreidingsonderzoek (Long Term Extension, LTE, GS-US-417-0304).

Onderzoeksproduct en/of interventie

> Groep met filgotinib 200 mg: filgotinib (200 mg q.d.) + PTM filgotinib 100 mg (PTM q.d.) + PTM adalimumab (PTM s.c. injectie q2w) (n = 450) > Groep met filgotinib 100 mg: filgotinib (100 mg q.d.) + PTM filgotinib 200 mg (PTM q.d.) + PTM adalimumab (PTM s.c. injectie q2w) (n = 450) > Groep met actieve comparator: PTM filgotinib 200 mg (PTM q.d.) + PTM filgotinib 100 mg (PTM q.d.) + adalimumab (40 mg s.c. injectie q2w) (n = 300) >

Placebocontrolegroep: PTM filgotinib 200 mg (PTM q.d.) + PTM filgotinib 100 mg (PTM q.d.) + PTM adalimumab (PTM s.c. injectie q2w) (n = 450)

Inschatting van belasting en risico

VAAK VOORKOMENDE BIJWERKINGEN FILGOTINIB

INFECTIES

Geneesmiddelen die uw immuunsysteem beïnvloeden kunnen het vermogen van uw lichaam om infecties te bestrijden, verminderen. Het is mogelijk dat uw vermogen om infecties te bestrijden, verzwakt is tijdens het innemen van filgotinib. In onderzoeken bij patiënten met RA en CD waren er meer infecties bij mensen die filgotinib namen in vergelijking met zij die een placebo namen. Pneumonie (longontsteking) werd geïdentificeerd als een bijwerking van filgotinib op basis van onderzoeken bij mensen met RA en CD. Er werden ernstige infecties die tot ziekenhuisopname hebben geleid en 3 gevallen van overlijden gemeld. Globaal gezien hebben minder dan 3% van de patiënten die filgotinib namen, een ernstige infectie van om het even welk type ontwikkeld.

Neutrofielen zijn een type van bloedcellen die infecties helpen bestrijden. Het aantal neutrofielen was lager in het bloed van patiënten met RA die filgotinib kregen, echter slechts 1,5% van deze patiënten hadden een ernstige daling van neutrofielen. Andere types infectiebestrijdende cellen in het bloed waren niet aangetast.

MANNELIJKE ONVRUCHTBAARHEID

Filgotinib veroorzaakte schade aan de testes (testikels) bij mannelijke ratten en honden. Bij deze dieren veroorzaakte filgotinib aantasting en verlies van de cellen die sperma aanmaken, wat minder sperma of het ophouden van spermaproductie tot gevolg had. Als gevolg daarvan veroorzaakte filgotinib onvruchtbaarheid bij mannelijke ratten (onvermogen om een vrouwelijke rat zwanger te maken).

Schade aan de testes bij ratten en honden werd gezien bij dosissen die slechts een beetje hoger lagen dan de dosissen die gepland zijn om aan de mensen in deze studie te geven. Terwijl de spermatellingen bij ratten en honden stegen nadat filgotinib werd gestopt, bleven ze bij deze dosissen laag en keerden ze niet terug naar de normale waard. Bij de hoogste dosissen die getest werden bij ratten en honden gingen deze bijwerkingen niet weg. Deze bijwerkingen werden niet gezien in de testes van ratten en honden wanneer een dosis werd gegeven die gelijkwaardig was aan de dosis van 200 mg daags bij mensen.

Op basis van de resultaten bij mannelijke ratten en honden is er een risico dat mannen behandeld met filgotinib een verminderde spermaproductie hebben en mogelijk tijdelijk of permanent onvruchtbaar worden (onvermogen om een vrouw zwanger te maken). Er zal een bijkomende studie worden uitgevoerd bij mannen met RA om het effect van filgotinib op de spermaproductie te meten. Tot de resultaten van die studie beschikbaar zijn, blijft het langetermijneffect van

filgotinib op de spermaproductie bij mensen ongekend. Neem niet deel aan deze studie vooraleer u het risico van verminderde vruchtbaarheid (een lagere kans om een vrouw zwanger te maken) of onvruchtbaarheid (onvermogen om een vrouw zwanger te maken) begrijpt en aanvaardt. Deze bijwerking kan mogelijk blijven nadat u de studie hebt verlaten; ze kan permanent zijn.

AANGEBOREN AFWIJKINGEN

Een behandeling met filgotinib veroorzaakte misvormingen (aangeboren afwijkingen) van de beenderen en interne organen bij foetussen (ongeboren baby's) van zwangere ratten en konijnen. Deze aangeboren afwijkingen kwamen voor bij dosissen van filgotinib die gelijkwaardig waren aan deze die gepland waren om aan mensen te geven. Er werden ook andere effecten waargenomen, zoals een verhoogd aantal miskramen en een lager lichaamsgewicht van de foetus.

Op basis van deze diereengegevens kan filgotinib aangeboren afwijkingen veroorzaken bij mensen. Neem niet deel aan deze studie vooraleer u het risico begrijpt en aanvaardt en bereid bent om de juiste maatregelen te nemen om zwangerschap te vermijden. Om aan deze studie deel te kunnen nemen is een hoogst doeltreffende anticonceptie noodzakelijk, voor zowel mannen als vrouwen. Anticonceptie moet ook overwogen worden voor vrouwelijke partners van mannelijke deelnemers; uw onderzoeksarts kan details verstrekken over aanbevolen methodes van anticonceptie. Als u van plan bent om zwanger te worden in de toekomst, dan moet u dit bespreken met uw onderzoeksarts voordat u met de studie begint.

OVERIGE EFFECTEN

Verhoogde cholesterol, inclusief bepaalde types van zowel goede als slechte cholesterol werd gezien bij mensen die filgotinib namen, maar het belang van deze bevindingen is nog niet gekend. Een lichte verhoging van creatinine (wat een maat is voor de goede werking van de nieren) werd gezien in studies bij RA-patiënten. De totale creatinineniveaus bleven evenwel binnen de normale grenzen.

Zoals met elk geneesmiddel zijn er ongekende risico's in het spel, aangezien slechts een beperkt aantal mensen dit geneesmiddel namen en nog niet alle bijwerkingen en risico's van het nemen van dit geneesmiddel gekend zijn. In de toekomst zouden ernstigere en/of langdurige bijwerkingen kunnen voorkomen, inclusief allergische reacties. Ook zouden de hier beschreven risico's of ongemakken vaker kunnen voorkomen of ernstiger kunnen zijn dan deze die eerder zijn waargenomen. Uw gezondheid zal gecontroleerd worden door uw onderzoeksarts bij elk bezoek tijdens de studie en men zal u vragen om alle veranderingen of problemen die u hebt opgemerkt, te melden. Als u of uw partner zwanger wordt tijdens de studie, verwittig dan onmiddellijk uw onderzoeksarts. Als u veranderingen in uw gezondheid merkt of als u gezondheidsproblemen hebt, laat dat dan onmiddellijk weten aan uw onderzoeksarts.

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
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)

Raadpleeg rubriek 4.2 van het studie protocol voor een volledige lijst van de inclusiecriteria voor de studie.

Belangrijkste geschiktheidscriteria

- 1) Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen in de leeftijd van * 18 jaar op de dag van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
- 2) Een diagnose van RA (2010 ACR/EULAR-criteria) met ACR functionele klasse I-III.

- 3) * 6 gezwollen gewrichten (bij een SJC66) en * 6 gevoelige gewrichten (bij een TJC68) bij zowel screening als dag 1.
- 4) Voldoen aan ten minste één van de volgende parameters bij screening:
- a) * 1 gedocumenteerd geval van gewrichtserosie bij beeldvormend onderzoek van de handen, polsen of voeten na gecentraliseerde evaluatie EN een positief resultaat voor anti-CCP of RF in het centraal laboratorium
- OF b) * 3 gedocumenteerde gevallen van erosie bij beeldvormend onderzoek van de handen, polsen of voeten na gecentraliseerde evaluatie indien beide antilichamen (d.w.z. RF en anti-CCP) negatief zijn (gebaseerd op het centrale laboratorium),
- OF c) serum CRP * 6 mg/l gebaseerd op waarde van centraal laboratorium
- 5) Actieve behandeling met een stabiele dosis MTX zoals hier beschreven:
- a) Ononderbroken gebruik van orale MTX gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan dag 1 en op een stabiele voorgeschreven dosis van 7,5 - 25 mg/week gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan dag 1. Stabiele doses van < 7,5 mg/week zijn enkel toegestaan indien er sprake is van intolerantie of toxiciteit bij hogere doses of indien hogere doses niet zijn toegestaan door de lokale productinformatie of plaatselijke klinische praktijk. Doses > 25 mg/week zijn niet toegestaan tijdens de studie.
- b) De proefpersonen dienen een gepaste en voorgeschreven stabiele dosis foliumzuur (totale dosis * 5 mg/week of in overeenstemming met de plaatselijke klinische praktijk) te krijgen, die bij de screening wordt bevestigd of opgestart en gedurende de volledige studie wordt verdergezet.
- c) De proefpersonen mogen gelijktijdig hydroxychloroquine (HCQ) * 400 mg/dag of chloroquine * 250 mg/dag gebruiken tijdens de studie indien de voorgeschreven behandeling voorafgaand aan dag 1 ten minste 4 weken lang stabiel is gebleven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Raadpleeg rubriek 4.2 van het studie protocol voor een volledige lijst van de inclusiecriteria voor de studie.; Proefpersonen waarbij eerdere behandeling met een bDMARD geen succes was, komen niet in aanmerking voor deelname. Proefpersonen met eerdere blootstelling aan één bDMARD kunnen worden ingeschreven (ongeveer 20% van de totale studiebevolking) indien er gedocumenteerd bewijs is van beperkte blootstelling (d.w.z. minder dan 3 maanden) aan de bDMARD.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	21-12-2017
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Adalimumab (Humira)
Generieke naam:	Adalimumab (Humira)
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Filgotinib
Generieke naam:	Filgotinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Methotrexaat
Generieke naam:	Methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2017

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Twente (Enschede)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Twente (Enschede)

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	EUCTR2016-000568-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02889796
CCMO	NL58689.044.16