

Een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met gecontroleerde placebo's voor de evaluatie van de micro-macroscopische effecten op spieren, de veiligheid en tolerantie, en de effectiviteit van givinostat bij patiënten met Becker spierdystrofie

Gepubliceerd: 31-05-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

De primaire doelstelling van het huidige onderzoek is het vaststellen van de histologische effecten van givinostat versus placebo bij toediening gedurende 12 maanden. De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn: - het vaststellen van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50228

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DSC/15/2357/53

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

Spierdystrofie van Becker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Italfarmaco S.p.A.

Overige ondersteuning: Industry (Italfarmaco S.p.A.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BMD, Givinostat, Spierdystrofie van Becker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van dit onderzoek is de gemiddelde verandering in de gemiddelde CSA (dwarsdoorsnede) door vergelijking van de histologie van de spierbiopsies voor en na 12 maanden behandeling met givinostat versus placebo.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Gemiddelde verandering van de vetfractie van de vastus lateris en soleus ter vergelijking van de magnetische resonantiespectroscopie/MRS voor en na 12 maanden behandeling met givinostat versus placebo.
- Gemiddelde verandering van de vetfractie van de bekkengordel en de spieren van de onderste ledematen ter vergelijking van de magnetische resonantiescans (MRI) voor en na 12 maanden behandeling met givinostat versus placebo.
- Gemiddelde verandering in de CSA (dwarsdoorsnede) van de bekkengordel en de spieren van de onderste ledematen ter vergelijking van de MRI voor en na 12 maanden behandeling met givinostat versus placebo.
- Gemiddelde verandering in de overige histologische parameters (bijv. MFA%, % totale fibrose, herstellende vezels) ter vergelijking van de histologische

biopsies voor en na 12 maanden behandeling met givinostat.

- Gemiddelde verandering in de gemeten motorische functie (MFM, Motor Function Measurement) voor en na 12 maanden behandeling met givinostat versus placebo.

- Gemiddelde verandering in TF-tests (Timed Function Tests) (de benodigde tijd om vier standaard treden op te gaan, om van de vloer op te staan, en om 10 m te rennen/lopen) voor en na 12 maanden behandeling met givinostat versus placebo

- Gemiddelde verandering in de 6 minuten--wandelttest (6MWT) voor en na 12 maanden behandeling met givinostat versus placebo.

- Percentage patiënten met $< 10\%$ verergering op de 6MWT aan het einde van het onderzoek.

- Percentage patiënten die hun capaciteit om van de vloer te kunnen opstaan, verliezen (baseline tot en met het einde van het onderzoek).

- Percentage patiënten die tijdens het onderzoek hun capaciteit om te lopen, verliezen.

- Gemiddelde verandering in spierkracht beoordeeld door het strekken van de knie, het buigen van de elleboog, zoals gemeten met handmatige myometrie (HHM, Hand Held Myometry), voor en na 12 maanden behandeling met givinostat versus placebo.

- Gemiddelde veranderingen in de levenskwaliteit (vastgesteld door de Short Form enquête met 36 punten [SF36]) voor en na 12 maanden behandeling met givinostat in vergelijking met placebo.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het concept van ziektemodificatie bij DMD/BMD wordt gekenmerkt door het vertragen of stoppen van de accumulatie en progressie van invaliditeit. Dit betreft de vertraging van de symptomen van zwakte, of verlies van functie, in bepaalde spiergroepen, de vertraging van een algemeen verlies van energie, evenals de verlenging van de duur tot mijlpaalgebeurtenissen (zoals de tijd tot de rolstoel, de tijd tot het verlies van het gebruik van de bovenste ledematen, de tijd tot ondersteunde beademing). Niet-klinische onderzoeken hebben aangetoond dat givinostat een krachtig ontstekingsremmend effect heeft (zie (huidige IB)) en dat HDACi de transcriptie van belangrijke factoren in spierregeneratie zoals follistatine reguleert. ITF2357 is significant in het tegengaan van de histologische progressie van de ziekte bij kinderen van 7 tot 10 jaar met Duchenne spierdystrofie, door het vermeerderen van spiervezels, verminderen van necrose, lipomatose en fibrose, en vermindering van het aantal te sterk samengetrokken vezels. Hoewel weinig kracht, tonen de functioneringstests (6MWT, NSAA en PUL) en de longfunctietests een algemene stabiliteit. Deze resultaten geven aan dat de inductie van een actief regeneratieprogramma, de reductie van lipomatose en de vergroting van reeds bestaande spiervezels allemaal belangrijke elementen zijn van givinostats werkingsmechanisme, en de potentieel therapeutische rol van givinostat bij het tegengaan van spierweefseldegeneratie ondersteunen. Op basis van zijn hierboven beschreven vermeende werkingsmechanisme, zal givinostat naar verwachting in alle stadia van de ziekte werken en de pathogenetische gebeurtenissen van de ziekte in alle spierdistricten tegengaan. Als het pathogenetische mechanisme van BMD overeenkomt met DMD (d.w.z. hetzelfde gen is gemuteerd, maar de mutatie is anders), zal givinostat naar verwachting de pathogenetische effecten van de ziekte ook bij BMD tegengaan. Het principe van dit onderzoek is replicatie van de histologische bevindingen die zijn verzameld tijdens het Fase II klinische onderzoek (DSC/11/2357/43) bij DMD (Bettica et al. 2016). Het primaire eindpunt werd geselecteerd op basis van de resultaten van onderzoek DSC/11/2357/43, waarbij de vergroting van de dwarsdoorsnede van de vezel de sleutel leek in het farmacologische effect van givinostat.

Rekening houdend met de recente aanbevelingen zoals uiteengezet in de *Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy* (december 2015) van de EMA, en in de conceptrichtlijn van de FDA voor de sector *Duchenne Muscular Dystrophy and related dystrophinopathies: developing drugs for treatment* (juni 2015), zijn enkele functioneringstests gekozen voor de evaluatie van de effectiviteit van givinostat voor het vertragen van de progressie van de ziekte. Anders dan bij DMD zijn er maar weinig gegevens in BMD over gestandaardiseerde functioneringsmetingen zoals de zes-minuten-wandeltest (6MWT), de North Star Ambulatory Assessment (NSAA) en functioneringstests op tijd (Timed Function Tests, TFT's: 10 m rennen/lopen, van de vloer opstaan, vier standaard treden opgaan), daarom zijn de functioneringseindpunten geselecteerd op basis van weinig gepubliceerde gegevens (Bell et al., 2016;

Mendell et al., 2015; Fischer et al., 2016) en de klinische praktijk. De secundaire functioneringseindpunten in dit onderzoek zijn MFM, 6MWT en TFT's; zoals beschreven door Fischer (Fischer et al. 2016), zijn dit betrouwbare tests om de invaliditeit te bepalen bij een ambulante BMD-populatie, die een hoge onderlinge correlatie vertonen. Ook als er geen gegevens beschikbaar zijn over de spierkracht bij BMD Patiënten, is deze wel opgenomen als secundair eindpunt in het licht van het werkingsprincipe van givinostat (bijvoorbeeld toename van dwarsdoorsnede van de vezels) en zal naar verwachting van toepassing zijn bij de evaluatie van de effectiviteit van givinostat. Betreffende de scan-eindpunten hebben eerdere onderzoeken aangetoond dat MRI bij spierdystrofie structurele veranderingen van spieren kan aantonen (Tasca et al, 2012, Willcocks et al, 2016, Triplett et al, 2014, Bonati et al, 2015) en dat de door MRI of magnetische resonantiespectroscopie (MRS) gemeten vetfractie sterk correleert met de functie van de onderste ledematen. Hoewel de longitudinale gegevens voor MRI/MRS, in het bijzonder uit gerandomiseerde klinische onderzoeken nog steeds beperkt zijn, toonde de vetzucht in de spier, in het bijzonder de spiervetfractie beoordeeld door de Dixon MRI-techniek van de dijbeenspieren, een uitstekende correlatie met de klinische functie bij BMD patiënten (Fischer et al, 2016), vastgesteld door MFM, 6MWT en TFT's en dit zou in klinische onderzoeken een veelbelovende surrogaat resultaatmarker kunnen zijn. Voor de hierboven beschreven reden zijn zowel MFF geëvalueerd door MRI met de Dixon techniek, als door MRS, de secundaire eindpunten van het onderzoek. Tenslotte worden de veiligheid en tolerantie en farmacokinetica ook bepaald in het onderzoek voor een correcte evaluatie van de risico's vs. de voordelen van givinostat.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het huidige onderzoek is het vaststellen van de histologische effecten van givinostat versus placebo bij toediening gedurende 12 maanden.

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- het vaststellen van de macroscopische spiereffecten van givinostat versus placebo bij langdurige toediening gedurende 12 maanden, en bepaald via MRI/MRS.
- het vaststellen van de overige histologische effecten van givinostat versus placebo bij toediening gedurende 12 maanden.
- het vaststellen van de effectiviteit van givinostat versus placebo bij langdurige toediening gedurende 12 maanden, voor wat betreft de vertraging van ziekteprogressie.
- de bepaling van de veiligheid en tolerantie van givinostat versus placebo bij langdurige toediening.
- de evaluatie van het farmacokinetische (FK) profiel van givinostat bij langdurige toediening aan de doelpopulatie.
- de evaluatie van de impact bij langdurige toediening van givinostat versus placebo op de levenskwaliteit en de activiteiten van het dagelijkse leven.

Secundaire exploratoire doelstellingen:

- de evaluatie van de correlatie tussen het FK profiel van givinostat en de farmacodynamische (FD) gegevens.
- de evaluatie van een mogelijk aan de ziekte gerelateerde biomarker.
- de exploratie van bijkomende aan de ziekte gerelateerde MRI biomarkers.

Onderzoeksopzet

Fase 2, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met gecontroleerde placebo's. Ambulante patiënten die schriftelijk hun geïnformeerde toestemming hebben gegeven, ondergaan een 4 weken durende screeningsperiode om te bepalen of de kandidaat in aanmerking komt voor het onderzoek. Ongeveer 48 in aanmerking komende patiënten worden dan gerandomiseerd in een 2:1 verhouding voor de 12 maanden durende behandeling met givinostat of placebo. Het randomiseringsproces wordt gestratificeerd door de factor gerelateerd aan gelijktijdig steroïdengebruik bij de baseline (ja vs. nee). Patiënten die het gehele onderzoek afmaken (d.w.z. de 12 maanden durende behandeling) worden gevraagd om terug te komen voor een follow-up bezoek, 4 weken na het einde van de behandeling. Er vinden in totaal 12 bezoeken plaats tijdens het onderzoek: Screening (B1, B2), randomisering (B3), behandeling (B4-B10), Einde van het onderzoek (B11) en follow-up (B12). Tijdens de behandelingsperiode vinden de bezoeken elke 12 weken plaats, behalve in de eerste 2 maanden, wanneer ze elke 2 weken plaatsvinden om nauwgezette bewaking van de hematologische veiligheidsparameters mogelijk te maken. Patiënten kunnen vaker dan één keer beoordeeld worden indien dit om veiligheidsredenen nodig is. Patiënten die voortijdig met de onderzoeksbehandeling stoppen, worden gevraagd om binnen 4 weken na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie voor een bezoek wegens voortijdige beëindiging te komen. Patiënten die bij de beëindiging nog last hebben van bijwerkingen, worden gevolgd tot deze zijn opgelost of gestabiliseerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De in dit onderzoek te gebruiken onderzoeksmedicatie is givinostat (ITF2357) en a placebo. De orale suspensie givinostat (10 mg/ml) en de orale placebo suspensie moeten oraal worden toegediend als 2 orale doses per dag in gevoede toestand (bijv. 's ochtends na het ontbijt en 's avonds na de avondmaaltijd). De suspensie wordt toegediend door middel van een injectiespuit met maatverdeling. De toe te dienen dosering is gebaseerd op het gewicht van de patiënt (zie het protocol, pagina 45).

Inschatting van belasting en risico

Givinostat is een histondeacetylaseremmer (HDAC-remmer). Givinostat is reeds geëvalueerd in meerdere klinische onderzoeken bij volwassen en pediatrische populaties. De meest waargenomen bijwerkingen waren trombocytopenie, anemie, neutropenie, diarree, misselijkheid, buikpijn, braken,

QTc-verlenging, luchtweginfecties, koorts en het verergeren van algemene aandoeningen. Deze bijwerkingen waren meestal mild of matig qua intensiteit en verdwenen wanneer met de onderzoeksmedicatie was gestopt. Doses tot ongeveer 100 mg 2x daags werden over het algemeen goed verdragen door volwassenen. Voor wat betreft de risico's van procedures bij dit klinische onderzoek, kan de afname van bloedmonsters flauwvallen veroorzaken en/of zwelling, pijn, rode huid, blauwe plekken of infectie (infecties zijn zeldzaam) op de plaats waar de naald wordt ingebracht.

Elektrocardiogram (ecg)/echocardiogram (hart-echo): huidirritatie komt zelden voor, maar kan tijdens een ecg/hart-echo optreden wegens de gebruikte elektroden of gel.

Magnetische resonantie-scan: dit onderzoek omvat geen specifieke risico's. Sommige mensen voelen zich claustrofobisch. Een proefpersoon kan dit onderzoek niet ondergaan als er metalen onderdelen in zijn/haar lichaam aanwezig zijn (pacemakers, sieraden die niet verwijderd kunnen worden, gehoorapparaat, heupprothese enz.)

Spierbiopsie: de biopsie kan pijn veroorzaken en er is kans op infectie of blauwe plekken.

Bovendien is het niet bekend of het gebruik van de onderzoeksmedicatie schadelijk is voor een foetus of een pasgeborene. Daarom moeten de proefpersoon en haar partner bereid zijn om voortdurend en op de juiste wijze een zeer effectieve anticonceptiemethode toe te passen tot 3 maanden na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie.

De proefpersoon heeft misschien geen baat bij deelname aan dit onderzoek en de BMD-symptomen kunnen verslechteren.

Niet-klinische onderzoeken hebben echter aangetoond dat givinostat een krachtig ontstekingsremmend effect heeft (zie (huidige IB)) en dat HDACi de transcriptie van belangrijke factoren in spierregeneratie zoals follistatine reguleert.

Betreffende de klinische ervaring bij dystrofinoopathie: er is een Fase II klinisch onderzoek (DSC/11/2357/43) uitgevoerd voor de evaluatie van de veiligheid en de potentie van ITF2357 als behandeling voor Duchenne spierziekte (d.w.z. DMD). De resultaten van dat onderzoek toonden een toename van de spiervezelfractie en een reductie van spiernecrose, lipomatose en fibrose.

Aangezien het pathogenetische mechanisme van BMD overeenkomt met DMD (d.w.z. hetzelfde gen is gemuteerd, maar de mutatie is anders), zal givinostat naar verwachting de pathogenetische effecten van de ziekte ook bij BMD tegengaan, en potentieel de progressie van de ziekte vertragen en sommige symptomen verlichten.

De verhouding tussen risico's en voordelen van het voorgestelde onderzoek is volgens de verklaringen gunstig voor zowel de resultaten van het klinische veiligheidsonderzoek en het niet-klinische toxicologische onderzoek, en voor de effectiviteitsresultaten in het eerdere Fase 2 onderzoek van DMD.

Tot op heden is een belangrijke toename van het vetgehalte in het bloed (triglyceriden) gemeld bij 4 patiënten die al aan het onderzoek deelnemen, maar bij 2 van deze patiënten was deze toename al aanwezig aan het begin van dit onderzoek.

De relatie tussen de toename van het vetgehalte in het bloed, Becker spierdystrofie en de onderzoeksbehandeling wordt op dit moment onderzocht. Om uw veiligheid te garanderen kan uw onderzoeksarts u, in het geval van een toename van trygliceriden, een geschikte behandeling voorschrijven (inclusief voedingssupplementen).

De kosten hiervoor worden gedragen door de sponsor. Als uw niveau van triglyceriden boven een bepaalde drempel ligt (300 mg/dl), kan de onderzoeksbehandeling tijdelijk worden onderbroken.

Contactpersonen

Publiek

Italfarmaco S.p.A.

V. le Fulvio Testi 330
Milan 20126
IT

Wetenschappelijk

Italfarmaco S.p.A.

V. le Fulvio Testi 330
Milan 20126
IT

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. Ambulante mannelijke patiënten in de leeftijd *18 jaar tot * 65 jaar bij randomisering met BMD-diagnose bevestigd door genetische testen.
2. In staat en bereid tot het geven van schriftelijke geïnformeerde toestemming.
3. In staat tot het uitvoeren van 6MWT bij de screening met een minimumafstand van 200 m en een maximumafstand van 450 m.
4. Indien onder behandeling met systemische corticosteroïden en/of ACE-remmer, en/of * of * adrenergische receptor-blokker, geen significante verandering in de dosering of in het dosistoedieningsprogramma (behalve veranderingen in verband met verandering in lichaamsgewicht) gedurende minimaal 6 maanden onmiddellijk vóór het begin van de onderzoeksmedicatie.
5. Patiënten moeten bereid zijn om adequate anticonceptie toe te passen. Anticonceptie moet worden toegepast vanaf de randomisering tot en met 3 maanden na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Blootstelling aan een andere onderzoeksmedicatie binnen 3 maanden vóór het begin van de onderzoeksbehandeling.
2. Het gebruik van een andere farmacologische behandeling dan corticosteroïden, die effect kan hebben op de spierkracht of -functie binnen 3 maanden voordat met de onderzoeksmedicatie wordt begonnen (zoals groeihormoon). Vitamine D, calcium en andere supplementen worden toegestaan.
3. Chirurgie die invloed kan hebben op de spierkracht of -functie binnen 3 maanden vóór de inschrijving voor het onderzoek of een geplande operatie op enig moment tijdens het onderzoek.
4. Aanwezigheid van andere klinisch significante ziekte die volgens de onderzoeker een negatieve invloed zou kunnen hebben op de veiligheid van de patiënt, waardoor het onwaarschijnlijk is dat de totale behandeling of follow-up wordt afgerond, of die de evaluatie van de onderzoeksresultaten zou kunnen aantasten.
5. Een diagnose van een andere ongecontroleerde neurologische ziekte of de aanwezigheid van relevante somatische stoornissen die niet met BMD geassocieerd zijn welke kunnen interfereren met het vermogen om de spierfunctietesten uit te voeren en/of om te voldoen aan de procedures van het onderzoeksprotocol.
6. Trombocytengetal, leukocytengetal en hemoglobine bij de screening < ondergrens van normaal (LLN). Als de laboratoriumuitslagen bij de screening < LLN zijn, moeten de trombocytentelling, leukocyten telling en hemoglobine éénmaal worden herhaald en als dan weer < LLN, wordt de kandidaat uitgesloten.
7. Symptomatische cardiomyopathie of hartfalen (New York Heart Association

klasse III of IV) of ejectiefractie van het linker ventrikel $< 50\%$ bij de screening of met harttransplantatie.

8. Huidige leverziekte of -aantasting, inclusief maar niet beperkt tot verhoogde totale bilirubine ($> 1,5 \times \text{ULN}$), tenzij secundair bij de ziekte van Gilbert of in een patroon dat overeenstemt met de ziekte van Gilbert.

9. Onvoldoende nierfunctie, zoals gedefinieerd door serum cystatine C $> 2 \times$ de bovenlimiet van normaal (ULN). Als de waarde $> 2 \times \text{ULN}$ is, wordt serum cystatine C éénmaal herhaald en als weer $> 2 \times \text{ULN}$, dan wordt de kandidaat uitgesloten.

10. Positieve testuitslag voor hepatitis B oppervlakteantigeen, hepatitis C antilichaam, of humaan immunodeficiëntie-virus bij de screening.

11. Voor de baseline gecorrigeerd QT interval, Fridericia's correctie (QTcF) > 450 msec, (als het gemiddelde van 3 opeenvolgende waarden met 5 minuten ertussen) of eerdere bijkomende risicofactoren voor torsades de pointes (zoals hartfalen, hypokalemie of familiegeschiedenis van lang QT syndroom).

12. Huidige psychiatrische ziekte/sociale situatie waardoor de potentiële patiënt de spierfunctioneringstests en/of de procedures uit het onderzoeksprotocol niet kan begrijpen en er niet aan kan voldoen.

13. Overgevoeligheid voor de componenten van de onderzoeksmedicatie.

14. Sorbitolintolerantie of sorbitolmalabsorptie, of de erfelijke vorm van fructose-intolerantie.

15. Contra-indicaties voor spierbiopsie.

16. Contra-indicaties voor MRI/MRS (bijvoorbeeld claustrofobie, metalen implantaten of aandoening met toevallen).

17. Hypertriglyceridemie ($> 1.5 \times$ bovengrens van normaal [ULN])*

*Op het moment van screening mogen patiënten met hypertriglyceridemie geïnccludeerd worden in het geval van een stabiele behandeling en met gecontroleerde waarden van triglyceriden (d.w.z. binnen de normaalwaarden) gedurende minstens zes maanden.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 04-02-2019
Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Givinostat
Generieke naam: Givinostat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-05-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-11-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-01-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-01-2019
Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-02-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-03-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-08-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-02-2021
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:

METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2017-001629-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03238235
CCMO	NL66018.058.18