

Omkering van opioid-geïnduceerde ademdepressie met behulp van opioidantagonisten - een studie in opioid-naïve vrijwilligers en chronische opioid gebruikers.

Gepubliceerd: 21-10-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518041-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van de onderzoeken is meervoudig:1. Beschrijven van de farmacokinetiek van intraveneus toegediende fentanyl en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54257

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Omkering van OIRD

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

opioid-geïnduceerde ademdepressie

Aandoening

PK en PD (farmacokinetiek en farmacodynamiek)

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum
Overige ondersteuning: FDA (US)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ademdepressie, Naloxon, Omkering, Opioid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Ademminuut volume in L/min

Secundaire uitkomstmaten

Pupildiameter in mm

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De opioïden crisis heeft wereldwijd aanzienlijke sociaal-economische gevolgen, maar vooral in de VS stijgt het aantal opioïdengerelateerde sterfgevallen enorm. Sterfgevallen door opioïden zijn het gevolg van ademhalingsdepressie die wordt veroorzaakt door de activering van μ -opioïdreceptoren die tot expressie komen op het oppervlak van neuronen in de ademhalingscentra van de hersenstam. Activering van deze opioïdreceptoren door zowel illegale opioïden als opioïden op recept kan ademhalingsproblemen veroorzaken, die bij veel mensen van korte duur zijn of terugkeren naar de normale ademhalingsactiviteit. Bij sommige personen, vaak als gevolg van een onderliggende ziekte, een overdosis opioïden of de combinatie van opioïdengebruik met andere centraal depressieve medicijnen (zoals slaapmedicatie of alcohol), gaat de verminderde ademhaling over in onregelmatige (of cyclische) ademhaling en uiteindelijk in apneu (de volledige stoppen van de ademhaling). Dit kan leiden tot cardiorespiratoire collaps en uiteindelijk de dood.³

De meest effectieve behandeling van door opioïden geïnduceerde ademhalingsdepressie is behandeling met opioïdreceptorantagonisten, met name naloxon.^{3,6} Naloxon is een competitieve opioïdreceptorantagonist die in staat is ritmische ademhalingsactiviteit te reactiveren, ook al zijn de optimale

omstandigheden voor effectief gebruik ervan in de praktijk beperkt. levensomstandigheden (of straatomstandigheden) blijven onbekend.³ We hebben eerder het vermogen van intraveneus naloxon onderzocht om door opioïden geïnduceerde ademhalingsaandoeningen bij gezonde vrijwilligers om te keren onder experimentele omstandigheden, dat wil zeggen tijdens het inademen van kooldioxide.^{4,7} Dit werd gedaan om het effect van naloxon en leidt wel tot relevante en bruikbare farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) gegevens, maar staat ver af van de praktijkomstandigheden van opioïdenoverdoses bij chronische opioïdenmisbruikers en het gebruik van andere toedieningsroutes dan intraveneus, b.v. intranasaal en nalmefeen in tegenstelling tot naloxon, of intramusculaire routes. Zoals gepresenteerd op onderzoeksbijeenkomsten heeft de FDA, onder supervisie van David Strauss, onze eerdere experimentele gegevens in simulatiestudies gebruikt om naloxondoses te modelleren om de fenylypiperidines fentanyl en derivaten om te keren. Deze simulaties waren echter gebaseerd op (intraveneuze) experimentele gegevens en niet onder reële omstandigheden en werden niet uitgevoerd bij chronische opioïdengebruikers.

Omdat het belangrijk is om het vermogen van naloxon en nalmefeen te bestuderen om door opioïden geïnduceerde ademhalingsdepressie om te keren onder reële omstandigheden veroorzaakt door krachtige opioïden, hebben we een reeks experimenten ontworpen om het vermogen van intranasaal en intramusculair naloxon en intraveneus nalmefeen om ademhalingsdepressie om te keren te bestuderen. depressie veroorzaakt door twee krachtige opioïden, fentanyl en sufentanil, omgekeerd door intranasaal naloxon (in jaar 1) en fentanyl en sufentanil, omgekeerd door intramusculair intraveneus naloxon en nalmefeen (in jaar 2). Er worden onderzoeken uitgevoerd bij vrijwilligers zonder onderliggende ziekte en bij chronische opioïdengebruikers. We zullen de ventilatie, het uitgeademde CO₂, de pupildiameter en de geneesmiddelconcentraties in plasma meten onder reële omstandigheden, dat wil zeggen zonder aanvullende inhalatie van kooldioxide. In deze studie bootsen we een overdosis opioïden na onder stabiele en streng gecontroleerde omstandigheden door het opioïd te titreren tot een ventilatiedepressie van 40-60%. Vervolgens wordt naloxon meerdere keren toegediend om het effect ervan op de door opioïden beïnvloede ventilatie te karakteriseren. Belangrijk is dat we de ademhalingsvariabelen continu zullen meten op adem-tot-adem-basis, terwijl de pupildiameter en plasmaconcentratie regelmatig worden gemeten, waardoor de effecten (ventilatie en pupildiameter) en effecten nauwkeurig kunnen worden afgestemd op de plasmaconcentratie.

De onderzoeken in de twee populaties (gezonde proefpersonen en chronische opioïdengebruikers) zullen een tweearmig, gekruist en gerandomiseerd ontwerp hebben:

- In het eerste onderzoek (jaar 1) worden alle proefpersonen tweemaal getest, met een tussenpoos van minimaal één week. Tijdens bezoek 1 zal het effect van 4 mg intranasaal naloxon worden getest tijdens door fentanyl of sufentanil geïnduceerde ademhalingsdepressie met 2 toedieningen gedurende een bepaalde

periode (4-5 uur); bij bezoek 2 zal het effect van 4 mg intranasaal naloxon worden getest tijdens door fentanyl of sufentanil geïnduceerde ademhalingsdepressie met 2 toedieningen gedurende een bepaalde periode (4-5 uur). Als het eerste bezoek fentanyl is, zal het tweede bezoek sufentanil zijn en omgekeerd. Aan het einde van elk experiment zal 0,4 mg naloxon intraveneus worden toegediend om het effect ervan op de ventilatie te bepalen en om berekening van de intranasale biologische beschikbaarheid van naloxon mogelijk te maken.

- In het tweede onderzoek (jaar 2) worden alle proefpersonen tweemaal getest, met minimaal een week tussen de bezoeken. Tijdens bezoek 1 zal het effect van een oplopende intraveneuze dosis nalmefene of intraveneus naloxon 2 mg intramusculair naloxon worden getest tijdens door sufentanil/fentanyl geïnduceerde ademhalingsdepressie met maximaal 4 of 513 toedieningen in de loop van de tijd (2-31 uur); bij bezoek 2 zal het effect van een oplopende dosis van 2 mg intraveneus nalmefeen of intraveneus naloxon intramusculair naloxon worden getest tijdens door fentanyl geïnduceerde ademhalingsdepressie met maximaal 4 of 513 toedieningen in de loop van de tijd (2-31 uur). De volgorde van de bezoeken is opeenvolgend: eerst het fentanylonderzoek en vervolgens het sufentanilonderzoek. Aan het einde van elk experiment zal 0,4 mg naloxon intraveneus worden toegediend om het effect ervan op de ventilatie te bepalen en om berekening van de intramusculaire biologische beschikbaarheid van naloxon mogelijk te maken.

De keuze van de twee opioïden is gebaseerd op hun farmacokinetische eigenschappen. Terwijl fentanyl een t^*_{koff} van 2 minuten heeft, is de t^*_{koff} van sufentanil gelijk aan 10 minuten. De koff bepaalt de affiniteit van het opioïde voor de receptor; hoe langer de t^*_{koff} is, hoe moeilijker het omkeren door naloxon is. Naast buprenorfine zijn fentanyl en sufentanil de opioïden met het grootste verschil in t^*_{koff} voor alle klinisch beschikbare opioïden.

De verzamelde gegevens (ventilatie, end-tidal PCO₂, pupildiameter, concentratie opioïde en concentratie naloxon en nalmefeen) zullen worden geanalyseerd met behulp van een populatiemodelleringsbenadering om betrouwbare farmacokinetische-farmacodynamische gegevens te verkrijgen die een nauwkeurige beschrijving van door opioïden geïnduceerde ademhalingsdepressie en naloxon/door nalmefene geïnduceerde ademhalingsstimulatie, door opioïden en naloxon/nalmefene geïnduceerde veranderingen in de pupildiameter, en door opioïden en naloxon/nalmefene geïnduceerde veranderingen in de ontwenningsverschijnselen. .

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518041-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van de onderzoeken is meervoudig:

4 - Omkering van opioïd-geïnduceerde ademdepressie met behulp van opioïdantagonisten ... 1-05-2025

1. Beschrijven van de farmacokinetiek van intraveneus toegediende fentanyl en sufentanil;
2. Het beschrijven van de farmacodynamiek van intraveneus toegediende fentanyl en sufentanil (belangrijke modelparameters omvatten receptor-equilibratieconstanten k_{on} en k_{off} en t_{ke0} , de evenwichtshalfwaardetijd op de bloed-effectplaats van het opioïde) voor ademhalingsdepressie en miosis (vermindering van de pupilgrootte).).
3. Beschrijven van de farmacokinetiek van intranasaal en intraveneus naloxon en intraveneus nalmefoon;
4. Het beschrijven van de farmacodynamiek van intranasaal en intramusculair naloxon in zijn vermogen om ademhalingsdepressie en miosis om te keren (belangrijke modelparameters zijn onder meer EC_{50} , een maatstaf voor de potentie en t_{ke0}).
5. Ten slotte zullen de resultaten van deze onderzoeken ons in staat stellen simulatiestudies uit te voeren gericht op het optimaliseren van doseringsregimes voor intranasaal en intramusculair naloxon bij personen die een overdosis fentanyl en sufentanil hebben gekregen, met ademhalingsdepressie variërend van matig tot ernstig. Zie quaddiagram.
6. Daarnaast zullen we bepalen of de dynamiek van de surrogaatbiomarker, de pupildiameter, ademhalingsdepressie nabootst en daarom kan worden gebruikt bij de ontwikkeling van nieuwe opioïde antagonisten, en andere toedieningsroutes van huidige en nieuwe omkeermiddelen bestuderen.

Onderzoeksopzet

Open label gerandomiseerde cross-over studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Toediening van een opiaat en een opiaat antagonist

Inschatting van belasting en risico

In deze farmacokinetisch-farmacodynamische modelstudie wordt het effect van IM en IN en IV naloxon bestudeerd tijdens infusie van twee opioïden, fentanyl en sufentanil, bij een gemengde populatie van gezonde vrijwilligers en chronische opioïdengebruikers. De PK/PD-analyse zal belangrijke informatie opleveren over doseringsschema's van IM en IN naloxon bij doses fentanyl en sufentanil die veel hoger zijn dan we hier zullen toedienen, maar dat kan doses vertegenwoordigen in geval van een overdosis, zowel bij klinische patiënten als bij opioïdenmisbruikers.

Bijwerkingen gerelateerd aan de medicatie zullen mild tot matig zijn met de meest voorkomende bijwerkingen: misselijkheid, braken, duizeligheid, slaperigheid, droge mond en ademhalingsdepressie (van de opioïden), en mogelijk milde ontwenningssverschijnselen van naloxon. Bijwerkingen zullen na verloop van

tijd verdwijnen, terwijl ernstige gevallen van misselijkheid en braken zullen worden behandeld met een anti-emeticum; ernstig optreden van ontweningsverschijnselen zal worden behandeld met clonidine. Ademhalingsdepressie is het onderwerp van de huidige studie; ernstige gevallen (buiten de stopregels) kunnen worden behandeld met intraveneuze naloxon. De deelnemers zullen geen baat hebben bij deze proef in termen van ziektelastvermindering of ziekteverlichting.

De opgedane kennis van het onderzoek is groot, aangezien dit het eerste onderzoek is dat systematisch de dosering van IM en IN naloxon bij chronische opioïdengebruikers bestudeert.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Gezonde vrijwilligers mogen meedoen indien

1. Het toestemmingsformulier is ondertekend en de proefpersoon in staat is te voldoen aan de daarin vermelde onderzoeksvereisten en -beperkingen;
2. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen, leeftijd 18 t/m 70 jaar;
3. Vrouwen die zwanger kunnen worden (gedefinieerd als alle vrouwen die niet operatief steriel of postmenopauzaal zijn gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan de studie) moeten een negatieve zwangerschapstest hebben tijdens screening en moeten ermee instemmen een medisch aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken van screening tot ten minste 1 maand na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel;
4. Body Mass Index (BMI) 18 tot 30 kg/m²,
5. Gezond zoals gedefinieerd door de onderzoeker, op basis van een medische evaluatie die de medische en chirurgische geschiedenis van de proefpersoon, lichamelijk onderzoek, vitale functies omvat;
6. Geen geschiedenis van stoornissen in het gebruik van middelen;
7. Normale lever en nierfunctie;
8. Negatieve serologie mbt HIV/ hepatitis B/ Hepatitis C

Chronische opioïdengebruikers mogen meedoen indien

1. Het toestemmingsformulier is ondertekend en de proefpersoon in staat is te voldoen aan de daarin vermelde onderzoeksvereisten en -beperkingen;
2. Mannen of vrouwen van 18 tot en met 70 jaar;
3. Vrouwen die zwanger kunnen worden (gedefinieerd als alle vrouwen die niet operatief steriel of postmenopauzaal zijn gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan de screening) moeten een negatieve serumzwangerschapstest hebben voorafgaand aan inschrijving en moeten ermee instemmen een medisch aanvaardbare anticonceptiemethode te gebruiken van screening tot ten minste 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
4. BMI 18 t/m 32 kg/m², inclusief;
5. Opioïdtolerante patiënten die voorgeschreven opioïden kregen toegediend in dagelijkse doses ≥ 60 mg orale morfine-equivalenten (zie tabel 3);
6. Stabiel zoals gedefinieerd door de onderzoeker, op basis van een medische evaluatie die de medische en chirurgische geschiedenis van de proefpersoon, lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-leads ECG, hematologie en bloedchemie omvat.
7. positieve opioïden drug screening
8. positieve naloxone challenge

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gezonde vrijwilligers

1. Momenteel voldoen aan de criteria voor de diagnose van een stoornis in het gebruik van middelen volgens de diagnostische en statistische handleiding voor psychische stoornissen (DSM)-5 criteria voor elke stof;
2. Elke andere actieve medische aandoening, orgaanziekte of gelijktijdige medicatie of behandeling die de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kan brengen of de onderzoekseindpunten kan verstoren;
3. Consumeer gemiddeld >20 eenheden/week alcohol bij mannen en >13 eenheden/week alcohol bij vrouwen (1 eenheid = 1 glas (250 ml) bier, 125 ml glas wijn of 25 ml 40% sterke drank);
4. Eerdere of huidige behandeling met opioïde agonist, partiële agonist of antagonist behandeling binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel;
5. Significant traumatisch letsel, grote operatie of open biopsie binnen de voorafgaande 4 weken van geïnformeerde toestemming;
6. Geschiedenis van zelfmoordgedachten binnen 30 dagen voorafgaand aan geïnformeerde toestemming of geschiedenis van een zelfmoordpoging in de 6 maanden voorafgaand aan geïnformeerde toestemming;
7. gemeten systolische bloeddruk hoger dan 160 of lager dan 95 mmHg of diastolische bloeddruk hoger dan 95 mmHg bij screening;
8. Geschiedenis of aanwezigheid van allergische reactie op fentanyl, sufentanil of naloxon of nalmefene;
9. Proefpersonen die allergische reacties hebben vertoond (bijv. voedsel, medicijnen, atopische reacties of astmatische episodes) die, naar de mening van de onderzoeker en sponsor, hun vermogen om deel te nemen aan het onderzoek belemmeren;
10. Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel binnen 3 maanden voorafgaand aan dosering of deelname aan meer dan 4 onderzoeksgeneesmiddelonderzoeken binnen 1 jaar voorafgaand aan screening;
11. Locatiepersoneel of proefpersonen die gelieerd zijn aan, of een familielid zijn van, locatiepersoneel dat direct betrokken is bij het onderzoek;

Chronische opioïdengebruikers

1. Momenteel voldoen aan de criteria voor diagnose van matige of ernstige stoornis in het gebruik van middelen volgens de DSM-5-criteria voor andere stoffen dan opioïden, cafeïne of nicotine;
2. Elke actieve medische aandoening, orgaanziekte of gelijktijdige medicatie of behandeling die de veiligheid van de proefpersoon in gevaar kan brengen of de onderzoekseindpunten kan verstoren;
3. Consumeer gemiddeld >27 eenheden/week alcohol bij mannen en >20 eenheden/week alcohol bij vrouwen (1 eenheid = 1 glas (250 ml) bier, 125 ml glas wijn of 25 ml 40% sterke drank);
4. Momenteel medicamenteuze behandeling ondergaan voor de behandeling van een stoornis in het gebruik van opioïden;
5. Significant traumatisch letsel, grote operatie of open biopsie binnen de voorafgaande 4 weken van geïnformeerde toestemming;
6. Geschiedenis van zelfmoordgedachten binnen 30 dagen voorafgaand aan geïnformeerde toestemming of geschiedenis van een zelfmoordpoging in de 6 maanden voorafgaand aan geïnformeerde toestemming;
7. gemeten systolische bloeddruk hoger dan 160 of lager dan 95 mmHg of diastolische bloeddruk hoger dan 95 mmHg bij screening;
8. Geschiedenis of aanwezigheid van allergische reacties op studiemedicatie;
9. Opioïdtolerante patiënten die allergische reacties hebben vertoond (bijv. voedsel, medicijnen,

atopische reacties of astmatische episodes) die, naar de mening van de onderzoeker en sponsor, hun vermogen om deel te nemen aan het onderzoek verstoren. 10. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <60 ml/min zoals geschat door de CKD-EPI-vergelijking; 11. Bloedarmoede bij screening of donatie van > 250 ml bloed of plasma in de afgelopen 3 maanden; 12. Positieve serologische tests voor HIV, acute hepatitis B of acute hepatitis C (OT-patie*nten met een asymptomatische hepatitis B- of C-infectie kunnen worden ingeschreven); 13. AST- of ALT-waarden > 3,0 maal de bovengrens van normaal bij screening; 14. Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel binnen 3 maanden voorafgaand aan dosering of deelname aan meer dan 4 onderzoeksgeneesmiddelenonderzoeken binnen 1 jaar voorafgaand aan screening; 15. Locatiepersoneel of proefpersonen die gelieerd zijn aan, of een familielid zijn van, locatiepersoneel dat direct betrokken is bij het onderzoek.

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	4
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-06-2022
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	fentanyl
Generieke naam:	Fentanyl
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Nalmefeen
Generieke naam:	Nalmefeen
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	naloxon
Generieke naam:	naloxon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	naloxone
Generieke naam:	naloxon
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sufentanil
Generieke naam:	Sufentanil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-10-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-01-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-04-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-07-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-10-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-10-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

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
CTIS	CTIS2024-518041-16-00
EudraCT	EUCTR2021-005373-51-NL
CCMO	NL77759.058.21