

Een fase 3, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, geblindeerde, multicenter studie van de inductie en handhaving van de klinische respons en remissie door MLN0002 bij patiënten met matige tot ernstige ziekte van Crohn.

Gepubliceerd: 11-02-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doelstelling voor de inductiefase * Bepaling van het effect van een inductiebehandeling met MLN0002 op de klinische remissie na 6 weken
Secundaire doelstelling voor de inductiefase* Bepaling van het effect van een inductiebehandeling met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON33754

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C13007_MLN0002 voor patiënten met de ziekte van Crohn.

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

De ziekte van Crohn - Chronische Inflammatoire Darmziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Millenium Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MLN0002, Vedolizumab, Ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt van de inductiefase:

- * Het deel van de patienten met een klinische remissie na 6 weken.

Primair eindpunt van de onderhoudsfase:

- * Het deel van de patienten met een klinische remissie na 52 weken.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten van de inductiefase:

- * Het deel van de patienten met een verbeterde klinische respons na 6 weken
- * Verandering in serum CRP waarde na 6 weken (bij patienten met verhoogde CRP waarde bij aanvang van de studie)

Secundaire eindpunten van de onderhoudsfase:

- * Het deel van de patienten met een verbeterde klinische respons na 52 weken
- * Het deel van de patienten met een corticosteroidevrije remissie na 52 weken
- * Het deel van de patienten met een duurzame klinische remisse

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In deze studie wordt een onderzoeksmedicijn getest, nl. MLN0002, om te zien of het effectief is voor de behandeling van CD. MLN0002 is een monoclonaal antilichaam en is werkzaam door zichzelf te binden aan een bepaald type wit bloedlichaampje om ontstekingen te verminderen. De term monoclonaal refereert aan het feit dat het is geproduceerd in een laboratorium. MLN0002 is een nieuw type van onderzoeksmedicijn dat is ontwikkeld door wetenschappers van Millennium, de sponsor van deze studie. In het protocol is op pagina 19-30 een gedetailleerde beschrijving te vinden van de achtergrond van het onderzoek.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling voor de inductiefase

- * Bepaling van het effect van een inductiebehandeling met MLN0002 op de klinische remissie na 6 weken

Secundaire doelstelling voor de inductiefase

- * Bepaling van het effect van een inductiebehandeling met MLN0002 op de verbeterde klinische respons na 6 weken
- * Bepaling van het effect van een inductiebehandeling met MLN0002 op het serum C-reactieve proteïne (CRP) gehalte na 6 weken bij patiënten met verhoogde CRP-waarden bij aanvang van de studie

Primaire doelstelling voor de onderhoudsfase

- * Bepaling van het effect van een onderhoudsbehandeling met MLN0002 op de klinische remissie na 52 weken

Secundaire doelstellingen voor de onderhoudsfase

- * Bepaling van het effect van een onderhoudsbehandeling met MLN0002 op de verbeterde klinische respons na 52 weken
- * Bepaling van het effect van een onderhoudsbehandeling met MLN0002 op corticosteroïdevrije remissie na 52 weken
- * Bepaling van het effect van een onderhoudsbehandeling met MLN0002 op de duurzaamheid van klinische remissie

Onderzoekopzet

Overzicht van de studieopzet:

Deze fase 3, gerandomiseerde, geblindeerde, placebogecontroleerde studie bij patiënten met matige tot ernstige actieve CD omvat twee fasen:

- * De inductiefase, opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te bepalen van

MLN0002 voor de inductie van een klinische respons en remissie

*De onderhoudsfase, opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te bepalen van MLN0002 voor de handhaving van de klinische respons en remissie

De inductiefase omvat patiënten die zijn opgenomen in cohort 1 (dubbelblind, placebogecontroleerde, gerandomiseerde opzet) en in cohort 2 (open label behandeling met MLN0002).

Patiënten in cohort 1 worden gerandomiseerd in een 3:2 verhouding voor een behandeling met MLN0002 of Placebo in week 0 (dag1) en week 2 (dag 15). De analyse van de werkzaamheid van MLN0002 wat betreft de inductie van klinische respons en remissie zal alleen gedaan worden met de gegevens van patienten in cohort 1.

Nadat voldoende patiënten zijn geïnccludeerd in cohort 1, zullen patiënten geïnccludeerd worden in cohort 2. cohort 2 is bedoeld om het benodigde aantal patiënten te verkrijgen dat nodig is om een analyse te kunnen doen van onderhoudsfase. Alle patiënten in cohort 2 zullen behandeld worden met MLN0002 in week 0 (dag 1) en week 2 (dag 15).

Na voltooiing van de inductiefase, inclusief de pre-dosis toewijzing in Week 6, gaan alle patiënten verder in de onderhoudsfase. De patiënten die MLN0002 kregen in de inductiefase en een klinische respons vertoonden (zoals gedefinieerd in de studiedefinities) in Week 6 worden in een verhouding van 1:1:1 gerandomiseerd om gedurende nogmaals 44 weken elke 4 weken MLN0002, elke 8 weken MLN0002, of een placebo te krijgen. De patiënten die MLN0002 kregen in de inductiefase maar die geen klinische respons vertoonden in Week 6, krijgen verder elke 4 weken MLN0002 tijdens de onderhoudsfase. Patiënten die een placebo kregen in de inductiefase, krijgen verder een placebo. Infusies tijdens de onderhoudsfase worden bij alle patiënten toegediend met een interval van 4 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

MLN0002 of placebo wordt elke vier weken toegediend per infuus. Inductie fase: - Cohort 1, randomisatie tussen placebo en MLN0002 (2:3) - Cohort 2, open label MLN0002
Onderhoudsfase: Tijdens inductiefase behandeld met Placebo--> Placebo tijdens maintenance fase (geen randomisatie) Tijdens inductiefase behandeld met MLN0002 & voldoet aan response criteria --> randomisatie tussen placebo, MLN0002 elke 4 wkn en MLN0002 elke 8 wkn (1:1:1) Tijdens inductiefase behandeld met MLN0002 & voldoet niet aan response criteria --> MLN0002 elke 4 weken (geen randomisatie)

Inschatting van belasting en risico

Common side effects from the study drug include headache, nausea, worsening of CD, stomach pain and tiredness and common cold, which occur in approximately 10-29% of the patients.

There is also a risk in developing an allergic reaction towards MLN0002.

Symptoms of an allergic reaction may include shortness of breath, wheezing, dizziness, fainting, skin rash, hives, itching, lip or face swelling, throat tightness and swallowing difficulties. Allergic reactions may require treatment with medications. If a very severe allergic reaction does not respond to treatment, it may result in death.

In previous studies, three patients who received MLN0002 developed allergic reactions during the infusion of the study drug; however these reactions were easily treated.

Contactpersonen

Publiek

Millenium Pharmaceuticals

35 Landsdowne Street
Cambridge MA 2139
US

Wetenschappelijk

Millenium Pharmaceuticals

35 Landsdowne Street
Cambridge MA 2139
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)

Inclusiecriteria

1. Leeftijd 18 tot 80 jaar
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënt die in staat is om vrijwillig geïnformeerde toestemming te geven
3. Vrouwelijke patiënten die:
 - * zich in de post-menopauzale levensfase bevinden sinds minsten 1 jaar voorafgaand aan het screeningbezoek, OF
 - * gesteriliseerd zijn, OF
 - * als ze zich in de vruchtbare levensfase bevinden, ermee akkoord gaan om tegelijkertijd 2 effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken vanaf vier weken voor de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel tot en met 6 maanden na toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, OF ermee akkoord gaan om zich volledig te onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap.Mannelijke patiënten, zelfs als ze chirurgisch gesteriliseerd zijn (d.w.z. na vasectomie), die:
 - * ermee akkoord gaan om doeltreffende barrière-anticonceptiva te gebruiken tijdens de volledige duur van de studiebehandeling tot en met 6 maanden na toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, OF
 - * ermee akkoord gaan om zich volledig te onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap.
4. Diagnose van de ziekte van Crohn die ten minste 6 maanden vóór de inschrijving aan de hand van klinisch en endoscopisch bewijs is vastgesteld en is bevestigd door een histopathologisch verslag. Gevallen van de ziekte van Crohn die ten minste 12 maanden voor de inschrijving zijn vastgesteld en waarvoor geen histopathologisch rapport beschikbaar is, zullen worden beschouwd op basis van het bewijs dat de diagnose ondersteunt en andere mogelijke diagnoses uitsluit, en moeten per geval en vóór de inschrijving met de sponsor worden besproken.
5. Matige tot ernstige actieve ziekte van Crohn zoals bepaald door een CDAI-score van 220 tot 480 binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel en door 1 van de volgende kenmerken:
 - a. een CRP-gehalte $>2,87$ mg/l tijdens de screeningperiode OF
 - b. ileocolonoscopie met fotografische documentatie van een minimum van 3 niet-anastomotische ulceraties (elk $>0,5$ cm diameter; afteuze ulceraties zijn niet voldoende) die consistent zijn met CD binnen 4 maanden voorafgaand aan de screening
6. CD betrokkenheid van ten minste het ileum en/of colon
7. Patiënten met extensieve colitis of pancolitis die reeds >8 jaar duurt of linker colitis die >12 jaar duurt, moeten gedocumenteerd bewijs hebben dat er een controlecolonoscopie is uitgevoerd binnen 12 maanden voorafgaand aan het initiële screeningbezoek (kan worden uitgevoerd tijdens de screening).
8. Patiënten met een familiale voorgeschiedenis van colorectale kanker, persoonlijke voorgeschiedenis van een verhoogd risico op colorectale kanker, >50 jaar oud zijn of een andere bekende risicofactor hebben moeten tot op dat ogenblik regelmatig gecontroleerd zijn voor colorectale kanker (kan worden uitgevoerd tijdens de screening)
9. Gedurende de voorgaande 5 jaar onvoldoende respons, verlies van respons of intolerantie

voor ten minste een van de volgende middelen hebben vertoond, zoals hieronder gedefinieerd:

* Corticosteroïden

o Tekenen en symptomen van een persistente actieve ziekte ondanks een voorgeschiedenis van een ten minste één 4 weken durende inductiekuur die een dosis omvatte die equivalent is aan 30 mg orale prednison per dag gedurende 2 weken of intraveneus gedurende 1 week, OF

o Twee mislukte pogingen om de dosis corticosteroïden af te bouwen tot lager dan een dosis die equivalent is aan 10 mg orale prednison per dag tijdens twee afzonderlijke gelegenheden, OF

o Voorgeschiedenis van intolerantie voor corticosteroïden (inclusief, maar niet beperkt tot, syndroom van Cushing, osteopenie/osteoporose, hyperglycemie, insomnia, infectie)

* Immunomodulatoren

o Tekenen en symptomen van een persistente actieve ziekte ondanks een voorgeschiedenis van ten minste één 8 weken durende kuur met orale azathioprine (*1,5 mg/kg) of 6-mercaptopurine mg/kg (*0,75 mg/kg), OF

o Tekenen en symptomen van een persistente actieve ziekte ondanks een voorgeschiedenis van ten minste één 8 weken durende kuur met methotrexaat (*12,5 mg/week) OF

o Voorgeschiedenis van intolerantie voor ten minste één immunomodulator (inclusief, maar niet beperkt tot, misselijkheid/braken, buikpijn, pancreatitis, LFT-abnormaliteiten, lymfopenie, TPMT genetische mutatie, infectie)

* TNFalfa-antagonisten

o Tekenen en symptomen van een persistente actieve ziekte ondanks een voorgeschiedenis van ten minste één 4 weken durende kuur met een van de volgende middelen:

* Infliximab: 5 mg/kg IV, 2 doses met een interval van minstens 2 weken

* Adalimumab: één SC dosis van 80 mg gevolgd door één dosis van 40 mg met een interval van minstens 2 weken

* Certolizumab pegol: 400 mg SC, 2 doses met een interval van minstens 2 weken OF

o Terugkeer van symptomen tijdens de geplande onderhoudsdosis na een klinische respons (stopzetting ondanks een klinische respons komt niet in aanmerking), OF

o Voorgeschiedenis van intolerantie voor ten minste een TNF-antagonist (inclusief, maar niet beperkt tot, infusiegerelateerde reactie, demyelinatie, congestief hartfalen, infectie)

10. Kan een therapeutische dosis krijgen van de volgende geneesmiddelen:

a. Orale 5-ASA verbindingen op voorwaarde dat de dosis stabiel is gehouden gedurende de 2 weken onmiddellijk voorafgaand aan de deelname

b. Behandeling met orale corticosteroïden (prednison in een stabiele dosis kleiner of gelijk aan 30 mg/dag, budesonide in een stabiele dosis kleiner of gelijk aan 9 mg/dag of een equivalent steroïde) op voorwaarde dat de dosis stabiel is gehouden gedurende 4 weken onmiddellijk voorafgaand aan de deelname als corticosteroïden net zijn geïnitieerd, of gedurende 2 weken onmiddellijk voorafgaand aan de deelname als corticosteroïden zijn afgebouwd

c. Probiotica (bv. Culturelle, *Saccharomyces boulardii*) op voorwaarde dat de dosis stabiel werd gehouden gedurende 2 weken onmiddellijk voorafgaand aan de deelname

d. Antidiarrhoica (bv. loperamide, difenoxylaate met atropine) voor de controle van chronische diarree

e. Azathioprine of 6-mercaptopurine op voorwaarde dat de dosis stabiel is gehouden gedurende 8 weken onmiddellijk voorafgaand aan de deelname

- f. Methotrexaat op voorwaarde dat de dosis stabiel is gehouden gedurende 8 weken onmiddellijk voorafgaand aan de deelname
- g. Antibiotica gebruikt voor de behandeling van CD (d.w.z. ciprofloxacin, metronidazole) op voorwaarde dat de dosis stabiel is gehouden gedurende 2 weken onmiddellijk voorafgaand aan de deelname

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gastrointestinale exclusiecriteria

1. Bewijs van abdominaal abces bij het initiële screeningbezoek
2. Extensieve colonresectie, subtotale of totale colectomie
3. Voorgeschiedenis van > 3 kleine darmresecties of diagnose van korte darm-syndroom
4. Sondevoeding, diëten met een vastgestelde formule of parenterale voeding hebben gekregen binnen 21 dagen voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel
5. Ileostomie, colostomie, of bekende vaste symptomatische stenose van de darm
6. Binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving een van de volgende behandelingen ondergaan hebben voor een onderliggende ziekte:
 - a. Andere niet-biologische behandelingen (bv. cyclosporine, thalidomide) dan die toegelaten in het protocol
 - b. Een niet-biologische onderzoeksbehandeling
 - c. Een goedgekeurde niet-biologische behandeling in een onderzoeksprotocol
7. Binnen 90 dagen voorafgaand aan de inschrijving een van de volgende geneesmiddelen hebben genomen:
 - a. Infliximab, adalimumab of certolizumab pegol
 - b. Andere onderzoeksgelateerde of goedgekeurde biologische middelen
8. Elke blootstelling in het verleden aan natalizumab of rituximab
9. Gebruik van een topische (rectale) behandeling met 5-ASA of corticosteroïde klysma's/zetpillen binnen 2 weken voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel
10. Bewijs van of behandeling van een infectie met *C. difficile* binnen 60 dagen of ander darmpathogeen binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving
11. Noodzaak, op dit ogenblik of in de toekomst, aan een chirurgische interventie voor CD tijdens de studie
12. Voorgeschiedenis of bewijs van adenomateuze colonpoliepen die niet zijn verwijderd
13. Voorgeschiedenis of bewijs van dysplasie van het colonslijmvlies
14. Diagnose van ulceratieve colitis of onbepaalde colitis

Exclusiecriteria wegens infectieziekte

1. Chronische hepatitis B of C infectie
2. Actieve of latente tuberculose, ongeacht de behandelingsvoorgeschiedenis, zoals aangetoond door een van de volgende punten:
 - a. Voorgeschiedenis van tuberculose
 - b. Een positieve diagnostische tuberculose (TB) test binnen een maand voorafgaand aan de inschrijving gedefinieerd als:

- i. een positieve QuantiFERON-test of 2 opeenvolgende onbepaalde QuantiFERON-tests OF
- ii. een tuberculine huidtestreactie groter of gelijk aan 10 mm (groter of gelijk aan 5 mm bij patiënten die het equivalent toegediend krijgen van >15 mg/dag prednison).
- c. Röntgenopname van de thorax binnen 3 maanden voorafgaand aan de inschrijving waarbij actieve of latente longtuberculose niet kan worden uitgesloten
- 3. Elke geïdentificeerde congenitale of verworven immunodeficiëntie (bv. algemene variabele immunodeficiëntie, humaan immunodeficiëntievirus [HIV] infectie, orgaantransplantatie)
- 4. Elke levende vaccinatie binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, met uitzondering van het influenzavaccin
- 5. Klinisch significante extra-intestinale infectie (bv. pneumonie, pyelonefritis) binnen 30 dagen voorafgaand aan het initiële screeningbezoek

Algemene exclusiecriteria

1. Eerdere blootstelling aan MLN0002
2. Vrouwelijke patiënten die borstvoeding geven of een positieve serumzwangerschapstest hebben tijdens de screeningperiode of een positieve urinezwangerschapstest op Dag 1 voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
3. Elke instabiele of ongecontroleerde cardiovasculaire, pulmonale, hepatische, renale, gastrointestinale, genito-urinaire, hematologische, stollingsgerelateerde, immunologische, endocriene/metabolische of andere medische aandoening die de studieresultaten volgens de onderzoeker kan beïnvloeden of de veiligheid van de patiënt in het gedrang kan brengen
4. Een chirurgische procedure hebben ondergaan waarbij algemene anesthesie vereist was binnen 30 dagen voorafgaand aan de inschrijving of van plan zijn om een zware chirurgische ingreep te ondergaan tijdens de studieperiode
5. Een voorgeschiedenis van een kwaadaardige tumor, met uitzondering van de volgende: (a) adequaat behandelde niet-metastatische basaalcel-huidkanker; (b) elk ander type niet-melanoom huidkanker die adequaat is behandeld en niet is teruggekeerd gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan de inschrijving; en (c) adequaat in situ behandelde baarmoederhalskanker die niet is teruggekeerd gedurende ten minste 1 jaar voorafgaand aan de inschrijving
6. Voorgeschiedenis van ernstige neurologische aandoeningen, waaronder beroerte, multiple sclerose, hersentumor of neurodegeneratieve aandoeningen
7. Positieve PML-checklist voor subjectieve symptomen vóór de toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel
8. Een van de volgende afwijkende laboratoriummetingen tijdens de screeningperiode:
 - a. Hemoglobinegehalte < 8 g/dl
 - b. WBC-telling <3 x 10 tot de macht 9/l
 - c. Lymfocytentelling < 0,5 x 10 tot de macht 9/l
 - d. Bloedplaatjestelling <100 x 10 tot de macht 9/l of >1200 x 10 tot de macht 9/l
 - e. Alanineaminotransferase (ALT) of aspartaataminotransferase (AST) >3 x de bovengrens van normaal (ULN)
 - f. Alkalinefosfatase >3 x ULN
 - g. Serumcreatinine >2 x ULN
9. Huidige of recente voorgeschiedenis (binnen één jaar voorafgaand aan de inschrijving) van alcoholverslaving of druggebruik
10. Actieve psychiatrische problemen die de naleving van de studieprocedures volgens de onderzoeker kunnen beïnvloeden
11. Onvermogen om alle studiebezoeken af te leggen of zich te houden aan de

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-10-2009
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Not Applicable
Generieke naam:	Vedolizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2009

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Z: Zuyderland-Zuyd (Heerlen)

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	EUCTR2008-002783-33-NL
CCMO	NL25208.096.08