

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, multinational, placebogecontroleerd onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Teplizumab (MGA031), een gehumaniseerd niet-FcR-bindend anti-CD3 monoklonaal antilichaam, bij kinderen en volwassenen bij wie recentelijk diabetes mellitus type 1 is ingetreden

Gepubliceerd: 07-08-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primair: De primaire doelstelling van dit onderzoek is beoordeling van de werkzaamheid van teplizumab versus placebo bij toediening volgens 3 verschillende doseringsregimes voor teplizumab bij proefpersonen bij wie recentelijk DM1 is ingetreden (...)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35199

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Protégé Encore studie

Aandoening

- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MacroGenics Inc.

Overige ondersteuning: MacroGenics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: diabetes mellitus type 1, monoklonaal antilichaam, Teplizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten voor werkzaamheid

Dit onderzoek heeft twee primaire eindpunten:

- het verschil tussen teplizumab en placebo in het percentage proefpersonen dat 52 weken na randomisering een totale dagelijkse insulinedosis van $< 0,5$ eenheden/kilogram (kg)/dag én een hemoglobine A1c (HbA1c)-niveau van $< 6,5\%$ heeft
- het verschil tussen teplizumab en placebo in de gemiddelde HbA1c-waarde, 52 weken na randomisering

Voor ieder eindpunt worden de groepen die verschillende behandelingsregimes op basis van teplizumab volgen afzonderlijk vergeleken met de placebogroep, waarbij correctie voor multipliciteit van statistische vergelijkingen zal

plaatsvinden. De primaire eindpunten worden getoetst in de volgorde waarin ze genoemd zijn; toetsing van het tweede eindpunt vindt alleen plaats wanneer voor het eerste eindpunt het vereiste niveau van statistische significantie gerealiseerd is. Opneming van het tweede primaire eindpunt heeft tot doel aan te tonen dat behandeling met teplizumab een voordeel met betrekking tot de bloedsuikerregulatie oplevert en dat een positief resultaat ten aanzien van het eerste eindpunt zich niet bij voorrang laat verklaren uit lagere insulinebehoeften in de teplizumabgroep. Er vindt geen correctie voor multipliciteit op basis van de twee coprimaire eindpunten plaats.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor werkzaamheid

De secundaire eindpunten van het onderzoek betreffen vergelijking van teplizumab en placebo ten aanzien van:

- de verandering in β -celfunctie als gemeten op basis van een afscheidingsrespons van C-peptiden na een maaltijdtest na 52 weken van behandeling
- de incidentie en frequentie van ernstige, minder ernstige en nachtelijke hypoglycemische episoden 52 weken na randomisering
- het gemiddeld aantal dagelijkse insuline-injecties 52 weken na randomisering
- Patient Reported Outcomes (PROs) 52 weken na randomisering:
 - * Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)
 - * Low Blood Sugar Survey (LBSS)
 - * EuroQol-5 dimensies (EQ-5D)

Deze secundaire eindpunten worden getoetst in de volgorde waarin ze genoemd worden. In deze analyse wordt een gatekeepingstrategie toegepast.

Andere secundaire eindpunten

- De veiligheid en verdraagbaarheid van teplizumab op de lange termijn
- Het percentage proefpersonen dat 104 weken na randomisering een totale dagelijkse insulinedosis van < 0,5 eenheden/kg/dag én een HbA1c-niveau van < 6,5% heeft
- Het verschil in gemiddeld HbA1c na 104 weken
- De verandering in β -celfunctie als gemeten op basis van een afscheidingsrespons van C-peptiden na een maaltijdtest na 104 weken van behandeling
- De incidentie en frequentie van ernstige, minder ernstige en nachtelijke hypoglycemische episoden 104 weken na randomisering
- Het percentage proefpersonen dat 52 weken na randomisering een totale dagelijkse insulinedosis van < 0,5 eenheden/kg/dag én een HbA1c-niveau van < 7,0% heeft
- Het verschil in gemiddeld HbA1c tussen baseline en eindpunt na 104 weken
- De incidentie en frequentie van alle / nachtelijke hypoglycemische episoden 104 weken na randomisering
- Patiënt Reported Outcomes (PROs) 104 weken na randomisering

* LBSS

* EQ-5D

Verkennde eindpunten

Voor dit onderzoek is een groot aantal verkennde eindpunten vastgesteld. De methoden die gebruikt worden om deze eindpunten te analyseren worden beschreven in het plan voor statistische analyse. Het gaat hierbij onder meer om:

- beoordeling van de farmacokinetische eigenschappen van teplizumab
- diverse farmacodynamische en immunologische parameters, biomarkers en potentiële nieuwe surrogaateindpunten

Eindpunten voor veiligheid

De beoordeling van de veiligheid is gebaseerd op het aantal ongewenste bijwerkingen (adverse events, AE*s), ongewenste bijwerkingen van bijzonder belang (adverse events of special interest, AESI*s) en ernstige ongewenste bijwerkingen (serious adverse events, SAE*s), alsmede op andere veiligheidsparameters. De AE*s worden ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en terminologie van de Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), naar ernst en naar verband met teplizumab.

Andere veiligheidsgegevens betreffen onder meer:

- overlijdensgevallen
- chemisch bloedonderzoek, CBC (complete blood count) met absoluut aantal lymfocyten en neutrofielen, bloedplaatjes en urineonderzoek (eiwit en bloed)
- vitale functies, waaronder lengte (centimeter [cm]) en gewicht (kilogram [kg])
- hypoglycemische episoden (ernstig, minder ernstig, nachtelijk)

- controle op basis van elektrocardiogram (ECG) voor en na toediening van de medicatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diabetes mellitus type 1 (DM 1) wordt veroorzaakt door een T-lymfocyt-afhankelijke auto-immuunaanval op de β -cellen van de alvleesklier die er uiteindelijk toe leidt dat deze cellen niet meer in staat zijn de hoeveelheden insuline te produceren die nodig zijn om zeer hoge bloedsuikerspiegels te reguleren en, in laatste instantie, overlijden te voorkomen. Net zoals bij andere auto-immuunaandoeningen wordt dit proces van zelfdestructie vermoedelijk veroorzaakt door autoreactieve effectorcellen (zoals natural killer cellen en T-helpercellen) die aan eliminatie of remming door reguliere T-cellen (Tregs) zijn ontkomen. Als aan de destructie van de cellen van de langerhanseilandjes niet in een vroeg stadium van de ziekte een halt wordt toegeroepen, kan zich onomkeerbare morbiditeit ontwikkelen.

Teplizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat is gericht tegen het cluster of differentiation 3 (CD3)-antigen op het oppervlak van T-lymfocyten. Uit gegevens van in vitro en in vivo onderzoek blijkt dat de binding van teplizumab aan dit target een cascade in gang zet die resulteert in herstel van het evenwicht tussen autoreactieve T-cellen en Tregs. Substantieel gegevensmateriaal van experimenten met dieren met diabetes en voorlopige resultaten van onderzoek bij mensen met DM 1 duiden erop dat de auto-immuunaanval op de β -cellen van de alvleesklier geheel kan worden afgeweerd of significant kan worden vertraagd via een kortdurende behandeling met intraveneus (IV) teplizumab of andere op CD3 gerichte antilichamen. In een eerder uitgevoerd kleinschalig onderzoek is aangetoond dat behandeling met teplizumab van personen bij wie recentelijk DM 1 is ingetreden voor een langere periode (ten minste 2 jaar) verbetering in de bloedsuikerregulatie, beperking van de insulinebehoefte en behoud van de β -celfunctie kan opleveren, blijkens een C-peptide respons op een maaltijdtest. Dit onderzoek is het tweede van twee grootschalige, gerandomiseerde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken die tot doel hebben de veiligheid en werkzaamheid van teplizumab nader te beoordelen bij proefpersonen bij wie recentelijk DM 1 is ingetreden.

Doel van het onderzoek

Primair:

De primaire doelstelling van dit onderzoek is beoordeling van de werkzaamheid van teplizumab versus placebo bij toediening volgens 3 verschillende

doseringsregimes voor teplizumab bij proefpersonen bij wie recentelijk DM1 is ingetreden (toediening binnen 12 weken nadat voor het eerst een arts bezocht is vanwege symptomen en tekenen van de ziekte). Alle behandelingsregimes worden aangeboden naast de standaardzorg.

Secundair:

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn: beoordeling van de duurzaamheid van de klinische voordelen; beoordeling van het effect van teplizumab op de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven; en beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van teplizumab.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek is een gerandomiseerd, dubbelblind, double-dummy, multinationalaal, placebogecontroleerd, dose-ranging onderzoek met 4 armen ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van teplizumab bij proefpersonen (kinderen van 8 jaar of ouder en volwassenen) bij wie recentelijk DM 1 is ingetreden. De duur van het onderzoek is twee jaar; beoordeling van de primaire eindpunten vindt plaats in Week 52. Het onderzoek loopt tot Week 104 door met onderzoekers en proefpersonen voor wie een dubbelblinde procedure blijft gelden.

Proefpersonen die toestemming geven voor deelname (of voor wie instemming gegeven wordt in geval van kinderen onder de 18 jaar) en die op Dag 0 voldoen aan de inclusiecriteria worden op randomiseringsbasis ingedeeld in 1 van 4 onderzoeksarmen (N=400 proefpersonen). De proefpersonen ontvangen een behandeling met teplizumab (3 onderzoeksarmen van 100 elk [Arm 1-3]) of alleen placebo (1 onderzoeksarm van 100 proefpersonen [Arm 4]). Bij de randomisering wordt gestratificeerd naar land en naar leeftijd (18-35 jaar, 12-17 jaar en 8-11 jaar).

De behandeling met teplizumab of placebo wordt toegediend volgens een dubbelblinde, double-dummy procedure, en wel als volgt:

- Arm 1 - Herold-regime (n=100): De proefpersonen worden gedurende 14 dagen behandeld met teplizumab, in de vorm van dagelijkse IV-doses van respectievelijk 51 microgram/vierkante meter ($\mu\text{g}/\text{m}^2$), 103 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 207 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ en 413 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ op Dag 0-3 en één dosis van 826 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per dag gedurende Dag 4-13. De totale dosis gedurende de 14-daagse behandeling bedraagt ongeveer 9.034 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Proefpersonen met een gewicht van 70 kg en een lichaamsoppervlak (Body Surface Area - BSA) van 1,92 m^2 ontvangen volgens dit doseringsschema ~17 milligram (mg) teplizumab. De behandeling wordt in Week 26 herhaald.
- Arm 2 - 1/3 Herold-regime (n=100): De proefpersonen worden gedurende 14 dagen behandeld met teplizumab, in de vorm van dagelijkse IV-doses van respectievelijk 17 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 34 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 68 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ en 136 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ op Dag 0-3 en één dosis van 273 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ per dag gedurende Dag 4-13. De totale dosis gedurende de 14-daagse behandeling bedraagt ongeveer 2.985 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. Dit regime is

vergelijkbaar met het Herold-regime (Arm 1) gedeeld door 3. Proefpersonen met een gewicht van 70 kg en een BSA van 1,92 m² ontvangen volgens dit doseringsschema ~5,6 mg teplizumab, ofwel ~33% van de dosis in het Herold-regime. De behandeling wordt in Week 26 herhaald.

- Arm 3 - beperkt Herold-regime (n=100): De proefpersonen worden gedurende 6 dagen behandeld met teplizumab, in de vorm van dagelijkse IV-doses van respectievelijk 51 µg/m², 103 µg/m², 207 µg/m² en 413 µg/m² op Dag 0-3 en één dosis van 826 µg/m² per dag gedurende Dag 4-5, gevolgd door 8 dagen IV-placebo (Dag 6-13). De totale dosis gedurende de 14-daagse behandeling bedraagt 2.426 µg/m². Dit regime is vergelijkbaar met het Herold-regime (Arm 1) dat na 6 doses wordt gestaakt. Proefpersonen met een gewicht van 70 kg en een BSA van 1,92 m² ontvangen volgens dit doseringsschema ~4,6 mg teplizumab, ofwel ~27% van de dosis in het Herold-regime. De behandeling wordt in Week 26 herhaald.

- Arm 4 - placebo (n=100): De proefpersonen worden gedurende 14 dagen uitsluitend met IV-placebo behandeld. De behandeling wordt in Week 26 herhaald.

In Onderzoekjaar 2 wordt geen onderzoeksmedicatie toegediend. In het tweede jaar van het onderzoek vindt de langetermijnfollow-up tot en met Week 104 plus beoordeling van alle in Jaar 1 gerandomiseerde proefpersonen plaats.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studiegroep krijgt 24 maal intraveneus studiemedicatie toegediend. De controlegroep krijgt 24 maal intraveneus placebo toegediend. Bij beide groepen wordt 33 maal een venapunctie uitgevoerd.

Inschatting van belasting en risico

Omdat Teplizumab een experimenteel middel is, zijn er mogelijk risico's die op dit moment onbekend en onvoorzien zijn.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van Teplizumab en kunnen daarom een risico vormen voor patiënten die aan het onderzoek deelnemen:

- * Aandoeningen in het bloed of het lymfatisch systeem zoals lymfopenie en leukopenie.
- * Gastro-intestinale aandoeningen zoals misselijkheid en braken.
- * Koorts, hoofdpijn, huiduitslag. Zie ook pagina 8 van de patiënteninformatie.

Het inbrengen van een infuus is een standaardprocedure die tijdelijk ongemak, pijn een geringe bloeditstoring op de afnameplaats of flauwvallen kan veroorzaken.

De manchet van de bloeddrukmeter kan ongemak of een bloeditstoring op de

bovenarm veroorzaken.

Er is niets bekend over de veiligheid van teplizumab tijdens de zwangerschap. Daarom zijn zwangere vrouwen uitgesloten van deelname aan het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

MacroGenics Inc.

1500 East Gude Drive
20850 Rockville Maryland
Verenigde Staten

Wetenschappelijk

MacroGenics Inc.

1500 East Gude Drive
20850 Rockville Maryland
Verenigde Staten

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Diagnose van diabetes mellitus volgens de criteria van de American Diabetes Association (ADA).
2. Schriftelijke toestemming van de proefpersoon (voor proefpersonen onder de 18 jaar wordt instemming verkregen overeenkomstig alle toepasselijke regelgeving), met inbegrip van toestemming voor het gebruik van onderzoeksgelateerde gezondheidsinformatie.
3. Randomisering op Dag 0 binnen 12 weken na het eerste bezoek aan een arts in verband met symptomen of tekenen van diabetes.
4. Heeft insuline therapie nodig voor T1DM of heeft insuline therapie nodig gehad voor enkele tijd tussen de diagnose en toediening van de studiemedicatie.
5. Detecteerbaar nuchter of gestimuleerd C-peptideniveau (boven de laagste detectiegrens) tijdens screening
6. Diagnose van DM 1 als blijkend uit één positieve uitslag op een test voor de volgende antilichamen:
 - a. autoantilichamen tegen langerhanseilandjes (ICA512) / islet antigen-2 (IA-2),
 - b. autoantilichamen tegen glutamaat-decarboxylase (GAD), of
 - c. autoantilichamen tegen insuline (indien aanwezig gedurende de eerste 2 weken van de behandeling met insuline, ICA-512/IA-2 of GAD moet positief zijn).
7. Leeftijd tussen 8 en 35 jaar.
8. Lichaamsgewicht ≥ 36 kg.
9. BSA $\leq 2,4$ m² (de BSA wordt berekend op basis van de Mosteller-formule met behulp van een Interactive Voice Response System [IVRS]).
10. Seksueel actieve vrouwen dienen, tenzij ze via een operatieve ingreep gesteriliseerd zijn, bereid te zijn 2 vormen van anticonceptie te gebruiken tot en met het eind van het onderzoek (Dag 728). Aanvaardbare vormen van anticonceptie voor vrouwelijke proefpersonen zijn onder meer: orale, transdermale, injecteerbare of geïmplanteerde contraceptiva, intra-uteriene middelen, vrouwencondoom, pessarium met zaaddodend middel, cervixkapje, gebruik van condoom door de seksuele partner of onvruchtbare seksuele partner. Onthouding geldt alleen als een aanvaardbare vorm van anticonceptie als de proefpersoon ook vóór het onderzoek al van deze methode gebruik maakt. Mannelijke proefpersonen met een partner die zwanger kan worden moeten een barrièremethode gebruiken en dienen er daarnaast voor te zorgen dat hun partner nog een andere methode van geboortebepierking toepast.
11. Bereidheid af te zien van andere experimentele behandelingsmethoden tijdens het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere toediening - binnen 1 jaar voor randomisering op Dag 0 - van een monoklonaal antilichaam.
2. Deelname aan een klinisch onderzoek naar om het even welk therapeutisch medicijn of

vaccin minder dan 12 weken voor randomisering op Dag 0.

3. Een medische toestand die naar het oordeel van de onderzoeker een veilig verloop van het onderzoek zou kunnen verhinderen.

4. Voor vrouwen: zwangerschap of borstvoeding plus de intentie tijdens het onderzoek borstvoeding te geven.

5. Eerdere behandeling met OKT®3 of een andere anti-CD3-therapie.

6. Lopende therapie met GLP-1-receptor antagonisten (zoals exenatide of pramlintide) of andere middelen die de regeneratie van β -cellen in de alvleesklier of de insulinesecretie zouden kunnen stimuleren.

7. Lopende behandeling met orale middelen tegen diabetes.

8. Lopende of geplande therapie met geïnhaleerde insuline indien die beschikbaar komt

9. Gedecompenseerd hartfalen, overvulling, myocardinfarct of aangetoonde ischemische hartziekte dan wel een andere ernstige hartaandoening als beschreven in de New York Heart Association (NYHA)-criteria voor Klasse III of IV binnen 12 weken voor randomisering.

10. Voorgeschiedenis van epilepsie, kanker, cystische fibrose, sikkelcelanemie, neuropathie, perifere vaatandoeningen of cerebrovasculaire aandoeningen.

11. Niet behandelde hypothyreoïdie of actieve ziekte van Graves.

12. Eczeem, astma of een ernstige atopische aandoening waarvoor behandeling, waaronder behandeling met plaatselijk toegediende of geïnhaleerde corticosteroïden, binnen 12 weken voor randomisering vereist is.

13. Behandeling met systemische glucocorticoïden langs orale, intraveneuze, intramusculaire weg of via inhalatie binnen 12 weken voor randomisering; ook patiënten die tijdens het onderzoek vermoedelijk met corticosteroïden behandeld moeten worden zijn van deelname uitgesloten.

14. Bewijs van een actieve infectie.

15. Aangetoonde of vermoede infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV).

16. Voorgeschiedenis van of positieve test voor hepatitis B, C of D.

17. Totale bilirubinespiegel $> 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN).

18. Aspartaataminotransferase (AST) of alanineaminotransferase (ALT) $> 1,5 \times$ ULN.

19. Bewijs van actieve of latente tuberculose (tbc), zoals een positieve uitslag (≥ 10 mm induratie) op de huidtest met PPD (Purified Protein Derivative); een röntgenologisch (borstkas) vastgestelde tbc; of contact met een persoon binnen hetzelfde huishouden die aan actieve tbc lijdt, behalve in geval van passende voorafgaande profylaxe met isoniazide (INH).

20. Bewijs van actieve of latente tuberculose (tbc), waaronder een positieve gezuiverde eiwit derivaat (PPD) huidtest resultaat; een X-thorax in overeenstemming zijn met tbc of met huishoudelijk contact met een persoon met actieve tuberculose, tenzij passende isoniazide (INH) profylaxe voor tuberculose (tbc) is eerder gegeven

21 Vaccinatie met een levend virus of organisme binnen 8 weken voor randomisering of geplande vaccinatie met een levend virus in de periode tot en met Week 52 van het onderzoek.

- griepvaccinatie met een dood virus, inclusief booster vaccinatie, 4 weken voor of na een toedieningsperiode

- vaccinatie met een andere antigeen of gedood organisme in de periode van 8 weken vóór tot en met 8 weken na iedere doseringcyclus

22. Een infectieuze, mononucleose-achtige ziekte binnen 6 maanden voor randomisering

23. Serologisch of klinisch bewijs van acute infectie met het epstein-barrvirus (EBV), waaronder een positief EBV immunoglobuline M (IgM). (De virale belasting hoeft daarbij niet

positief te zijn).

24. Serologisch bewijs van acute infectie met het cytomegalovirus (CMV), gedefinieerd als een positief CMV immunoglobuline G (IgG) en een positieve virale belasting.

25. Verlaagd aantal lymfocyten (< 1.000 lymfocyten/ μl).

26. Verlaagd aantal neutrofielen (< 1.000 PMN/ μl bij 2 opeenvolgende metingen op verschillende dagen).

27. Verlaagd aantal bloedplaatjes (< 150.000 plaatjes/ μl).

28. Verlaagd hemoglobine (Hgb < 10 gram/deciliter [g/dl]).

29. Medewerkers van het onderzoekscentrum die direct betrokken zijn bij dit onderzoek en/of hun directe familieleden. Onder directe familieleden wordt verstaan: echtgenoot/echtgenote, ouder, kind of broer/zus, biologisch of wettelijk geadopteerd.

30. Medewerkers van MacroGenics, Inc. of Eli Lilly and Co., waaronder vaste medewerkers, tijdelijke medewerkers en personen die door hen zijn aangewezen voor het uitvoeren van dit onderzoek. Directe familieleden van medewerkers kunnen wel aan dit onderzoek deelnemen. Onder directe familieleden wordt verstaan: echtgenoot/echtgenote, ouder, kind of broer/zus, biologisch of wettelijk geadopteerd.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	01-11-2009
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam: Teplizumab
Generieke naam: NVT

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

13 - Een fase 3, gerandomiseerd, dubbelblind, multinational, placebogecontroleerd on ... 1-05-2025

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2009-011606-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00920582
CCMO	NL28693.078.09