

# Een open label, multicenter onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van twee behandelstrategieën te evalueren in patiënten met een matige tot ernstige vorm van de ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 01-10-2010 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Het primaire doel van dit werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek is het aantonen dat strenge controle van de ziekteactiviteit op basis van CDAI, hs-CRP, fecale Calprotectin, en corticosteroïden gebruik de mate van mucosale genezing verbetert 48...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Beëindigd
<b>Type aandoening</b>	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39794

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CALM studie

### Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

### Synoniemen aandoening

Ziekte van Crohn

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** AbbVie

**Overige ondersteuning:** Industrie (AbbVie B.V.)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Adalimumab, Heling van het slijmvlies, Ziekte van Crohn

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabele is dat deel van de patiënten met mucosale genezing met een CDEIS kleiner dan 4 en zonder diepe ulceraties/zweren vastgesteld tijdens een ileo-colonoscopie 48 weken na randomisatie. De secundaire variabelen voor de werkzaamheid staan beschreven op pagina 103-106, sectie 5.3.3.2, protocol amendement 4 dd 21 Maart 2013.

### Secundaire uitkomstmaten

Het secundaire doel van dit onderzoek is om de farmacokinetiek van adalimumab te bepalen na subcutane toediening.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De huidige middelen en strategieën voor de behandeling van de ziekte van Crohn (CD) verminderen het ontstekingsproces niet volledig en hebben ook aanzienlijke bijwerkingen.

Corticosteroiden worden gebruikt voor de inductie van de klinische remissie, immunomodulatoren voor de handhaving van de klinische remissie, en anti-TNFs voor zowel de inductie als de handhaving van de klinische remissie. De werkzaamheid van deze medicaties is bevestigd in vele onderzoeken, waarbij ze vaak als monotherapiën werden gebruikt, maar het is nog steeds niet duidelijk hoe deze medicaties optimaal kunnen worden gebruikt.

In het huidige onderzoek zal de therapie worden aangepast aan de hand van symptoomverbeteringen en verbeteringen/verslechtering in biomarkers. Bij

patiënten die naïef zijn voor immunosuppressiva zullen twee therapeutische behandelstrategieën onderzocht worden; één bepaald door symptomen én biomarkers en de ander alleen bepaald door symptomen.

## **Doel van het onderzoek**

Het primaire doel van dit werkzaamheids- en veiligheidsonderzoek is het aantonen dat strenge controle van de ziekteactiviteit op basis van CDAI, hs-CRP, fecale Calprotectin, en corticosteroïden gebruik de mate van mucosale genezing verbetert 48 weken na randomisatie, in vergelijking tot het kiezen van een behandelstrategie aan de hand van minder strenge criteria gebaseerd op CDAI en corticosteroïden gebruik. Het secundaire doel van dit onderzoek is het bepalen van de farmacokinetiek van adalimumab na subcutane toediening.

## **Onderzoeksopzet**

Multi-center onderzoek

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Gedurende de eerste 8 weken van het onderzoek krijgen patiënten in het algemeen prednison. De dosis prednison wordt geleidelijk aan afgebouwd. De onderzoeksarts kan de dosis veranderen. Als het schema dat de onderzoeksarts heeft opgesteld om de dosis prednison af te bouwen wordt gevolgd, dan zullen de patiënten na 8 weken van de prednison af zijn. Op week 9 (of vanaf week 0) vindt randomisatie plaats: - de behandelstrategie welke bepaald wordt aan de hand van klinische- en laboratoriumuitslagen - de behandelstrategie waar alleen de klinische uitslagen worden gebruikt. In beide gevallen krijgen de patiënten dezelfde medicatie, maar zijn de criteria die gebruikt worden om de behandeling aan te passen verschillend. Indien patiënten niet voldoen aan bepaalde criteria verandert de therapeutische optie stapsgewijs. De therapeutische opties zijn: Optie 1: geen behandeling met adalimumab of azathioprine. Optie 2: adalimumab (4 injecties), adalimumab (2 injecties) 2 weken later, gevolgd door adalimumab (1 injectie) om de week. Optie 3: wekelijks adalimumab. Patiënten die bij een later bezoek aan de succes criteria voldoen, gaan over tot adalimumab om de week. Optie 4: wekelijks adalimumab en azathioprine tabletten. Patiënten met een CDAI  $\geq 300$  kunnen starten met een hoge prednison opstartdoserings welke wordt afgebouwd zoals in de eerste 8 weken van de studie. Patiënten die bij een later bezoek aan de succes criteria voldoen, gaan over tot adalimumab om de week.

## **Inschatting van belasting en risico**

De patiënten zullen voor maximaal 69 weken deelnemen aan de studie. Tijdens de studie zal de patiënt tenminste 9 keer naar het ziekenhuis komen. Patiënten kunnen vaker naar het ziekenhuis moeten komen, afhankelijk van de verandering in therapie. Ook kunnen er extra bezoeken ingepland worden (zie pagina 64-72 van het protocol amendement 4 dd 21 maart 2013). Zeventig dagen na het stoppen van het toedienen van het onderzoeksmiddel zal telefonisch contact opgenomen

worden met de patiënt.

Tijdens de screeningsvisites zal een ECG en een longfoto gemaakt worden. Tijdens de longfoto wordt de patiënt blootgesteld aan een kleine hoeveelheid straling. Deze straling wordt niet als significant risico beschouwd. Tijdens de screeningsvisite zal ook een TB huid- of bloedtest en een C Difficile test gedaan worden. Patiënten krijgen een endoscopie (2 keer als patiënten toestemmen om mee te doen aan het MRI deelonderzoek) om de ziekte van Crohn te beoordelen en een MRI (2 keer) van de maag en mogelijk de pelvis, afhankelijk van de locatie van de ziekte van Crohn. Tijdens alle visites zal een lichamelijk onderzoek gedaan worden en worden bloed en urine monsters verzameld. Een ontlasting monster zal 6 keer verzameld worden. Het afnemen van bloed kan leiden tot flauwvallen, ontstekingen van de ader, pijn, blauwe plekken en infectie. Ook kan er een bloeding optreden op de plaats waar is geprikt.

De patiënt zal gevraagd worden om een dagboekje bij te houden en om vijf vragenlijsten in te vullen voor in totaal 6 keer tijdens de studie.

De patiënt kan bijwerkingen ondervinden wanneer de studiemedicatie gebruikt wordt. De meest voorkomende bijwerkingen van adalimumab zijn reacties bij de injectieplaats. Patiënten hadden last van roodheid, jeuk, kneuzing, pijn en/of zwelling van de injectieplek. De meeste reacties werden omschreven als mild, voorbijgaand en de meerderheid verdween zonder dat de adalimumab gestaakt hoefde te worden.

In onderzoeken naar rheumatoïde polyarthritis waarbij patiënten die behandeld werden met adalimumab werden vergeleken met patiënten die placebo ontvingen (injectie met een niet-actieve substantie) werden de volgende bijwerkingen vaker gerapporteerd in de adalimumab groep, met een percentage van  $\geq 5\%$ : bovenste luchtweginfectie, hoofdpijn, huiduitslag, sinusitis, lichamelijk letsel na een ongeval, misselijkheid, buikpijn, rugpijn, plasbuisontsteking, hoge bloeddruk en griepsyndroom.

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen een betrouwbare anticonceptiemethode te gebruiken zoals omschreven in het protocol. Het gebruik van bepaalde medicaties is niet toegestaan gedurende de studie. Deze medicatie staat beschreven in het protocol ( pagina 61-62 sectie 5.2.3.3 protocol amendment 4 dd 21 maart 2013).

## Contactpersonen

### Publiek

AbbVie

Wegalaan 9  
Hoofddorp 2132 JD  
NL

# Wetenschappelijk

AbbVie

Wegalaan 9  
Hoofddorp 2132 JD  
NL

## 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. Mannen en vrouwen tussen de 18 en 75 jaar oud op de Baseline visite.
2. Diagnose van de ziekte van Crohn (gelokaliseerd in de distale dunne darm en/of dikke darm (inclusief rectum)) bevestigd met behulp van radiologie of endoscopie niet meer dan 6 jaar voor Baseline.
3. Matige tot ernstige ziekte van Crohn gedefiniëerd als CDAI score tussen de 220 en 450 op de Baseline visite bij patiënten die geen prednison of equivalent gerbuiken op de Baseline visite. CDAI score tussen de 200 en 450 op de Baseline visite als de patiënt  $\leq 20$  mg prednison of equivalent inneemt voor  $\geq 7$  dagen voor Baseline. CDAI score van  $> 150$  en  $\leq 450$  op de Baseline visite als de patiënt  $> 20$ mg prednison of equivalent inneemt voor  $\geq 7$  dagen voor Baseline.
4. De som van diepe zweren, oppervlakkige zweren, oppervlakte bedekt met de ziekte, oppervlakte bedekt met zweren CDEIS deelscore in tenminste één ileaal of niet-ileaal segment  $> 6$ , met de aanwezigheid van ulcers. En totale CDEIS  $> 8$  tijdens de Screenings endoscopie.
5. Inclusie criteria is verwijderd in Amendement 2
6. hs-CRP  $\geq 5$  mg/L ( $\geq 47.6$  nmol/L) tijdens de Screening visite en/of Fecaal Calprotectine  $\geq 250$  microg/g tijdens de Screening visite.
7. Vrouwelijke patiënten zijn niet in de vruchtbare leeftijd (postmenopausaal of chirurgisch steriel) of indien in de vruchtbare leeftijd, maken zij gebruik van voorbehoedsmiddelen

tijdens de studie en 150 dagen na beëindiging van de studie:

- Condooms, sponge en schuim, gel met pessarium of spiraaltje. Spiraaltjes kunnen falen gedurende de behandeling met azathioprine. Alternatieve of aanvullende anticonceptionele maatregelen worden geadviseerd, zodra behandeling met azathioprine is gestart.
- Orale of parenterale anticonceptie 3 maanden voor het innemen van de onderzoeksmedicatie.

- Een gevasectomeerde partner.

8. Mannelijke patiënten moeten akkoord gaan met het gebruik van een geaccepteerde vorm van anticonceptie, zoals hierboven genoemd, bij de start van azathioprine inname en tot 90 dagen na de laatste dosis van azathioprine. Mannelijke patiënten dienen hun partner(s) hierover te informeren en een zwangerschap te melden aan de onderzoeker.

9. Vrouwelijke patiënten mogen geen borstvoeding geven gedurende de studie en tot 150 dagen na de laatste dosering

10. Patiënt (of wettelijke vertegenwoordiger) dient vrijwillig de patiënten-informatie te tekenen en te dateren, en zich aan de verplichtingen in het protocol te houden welke goedgekeurd is Institutional Review Board (IRB)/Onafhankelijke Ethische Commissie (OEC).

11. De deelnemer wordt geacht een in goede algemene gezondheid (adequate hart, nier- en leverfunctie ) te zijn zoals vastgesteld door de hoofdonderzoeker gebaseerd op de resultaten van laboratoriumuitslagen, vragenlijsten en de resultaten van lichamelijk onderzoek uitgevoerd bij de screening, die geen abnormale klinische conditie aanduiden die voor de patiënt onnodige risico's met zich mee kan brengen en daardoor deelname van de patiënt aan de studie uitsluit.

12. De patiënt moet in staat zijn om de studie medicatie bij zichzelf te injecteren en oraal in te nemen of een gekwalificeerd persoon beschikbaar hebben die dit kan doen.

13. Patiënt heeft een negatieve TB Screening beoordeling [een PPD test < 5 mm en/of een negatieve QuantiFERON-TB Gold test of equivalent en een negatieve X-thorax (PA en lateraal)] tijdens Screening.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Eerdere of huidige behandeling van een \*biological\* voor de ziekte van Crohn of deelname aan een studie met een \*biological\*.

2. Eerder of huidig gebruik van immunomodulators (bijvoorbeeld methotrexaat, azathioprine, 6 mercaptopurine, JAK inhibitor, alpha-integrin inhibitoren) voor de ziekte van Crohn, of deelname in een onderzoek naar immunomodulators bij de ziekte van Crohn. Huidig gebruik van immunomodulators voor andere aandoeningen dan de ziekte van Crohn tijdens Baseline.

3. Exclusie criteria is verwijderd in Amendement 3.

4. Meer dan twee eerdere corticosteroïden kuur (systemische corticosteroïden of budesonide) voor de ziekte van Crohn. Een kuur is gedefinieerd als 1) totale duur van de boost en afbouwschema  $\geq 4$  weken en 2) prednison of equivalent  $\geq 40$  mg (of budesonide  $\geq 9$  mg) voor tenminste 2 weken.

5. Huidige behandeling met systemische corticosteroïden of budesonide voor de ziekte van Crohn voor  $> 3$  maanden voor Screening.

6. Exclusie criteria is verwijderd in Amendement 2.

7. Exclusie criteria is verwijderd in Amendement 2.
8. Gebrekkige of lage Thiopurine methyltransferase (TPMT) enzym activiteit ( $\leq 20$  mU/L) OF een gemiddelde TPMT enzym activiteit ( $>20$  en  $<67$  mU/L) bij patiënten die geen toestemming geven om wekelijks een laboratorium surveillance te ondergaan gedurende tenminste 4 weken zodra ze overgaan op Therapeutisch Optie 4 (adalimumab en azathioprine).
9. Montreal Classificatie B3 of Montreal classificatie B2 met symptomen van obstructie. De beoordeling van de beeldgegevens voor de Montreal classificatie zullen worden besproken met de Medische Monitor.
10. Niet passeerbare vernauwing of passeerbare vernauwing, zelfs als het gedilateerd is tijdens de Screenings ileo-colonoscopie, met pre-stenotische dilatatie bij ileocolonoscopie tijdens Screening ongeacht van symptomen.
11. Medische geschiedenis van meer dan één grote/belangrijke operatie voor de ziekte van Crohn of een geplande of een recente ( $<6$  maanden voor Screening) operatie voor de ziekte van Crohn.
12. Voorgeschiedenis van maligniteit (inclusief lymfoom en leukemie) met uitzondering van een succesvolle behandeling non-metastatische cutaneuze plaveiselcel of basaalcelcarcinoma of gelokaliseerde carcinoma in situ van de cervix.
13. Voorgeschiedenis van listeriose, histoplasmosis, humaan immunodeficientie virus (HIV), een immunodeficientie syndroom, centrale zenuwstelsel (CNS) demyelinatie ziekte (inclusief myeetis), neurologische symptomen suggestief voor demyelinatie ziekte, chronische terugkomende infectie, actieve TB (behandeling ontvangend of geen behandeling ontvangend), ernstige infecties zoals sepsis en opportunistische infecties.
14. Patiënten met een huidige diagnose van colitis ulcerosa of ongedefinieerde colitis zoals vastgesteld door de onderzoeker en de Medical Monitor van AbbVie.
15. Patiënten met een stoma, of ileoanaal zakje (patiënten met voorgaande ileo-rectale anastomosis worden niet uitgesloten), drainage van fistels, abces.
16. Patiënten met het korte darm syndroom zoals vastgesteld door de onderzoeker.
17. Patiënten die momenteel totale parentale voeding krijgen.
18. Patiënten die momenteel enterale voeding krijgen via een slang voor volledige voeding.
19. Vrouwen die zwanger zijn, overwegen om zwanger te worden of niet willen stoppen met het geven van borstvoeding.
20. Patiënten die behandeld zijn met een onderzoeksmiddel (chemisch of een \*biological\*) in de afgelopen 30 dagen of 5 halfwaardetijden voor de Baseline (welke langer is).
21. Patiënten die systemische antibiotica, antivirale of antifungale behandeling hebben gehad binnen 3 weken voor de Baseline voor alle niet-Crohn-gerelateerde infecties.
22. Patiënten met een voorgeschiedenis van klinisch significant alcohol of drugsgebruik in het afgelopen jaar.
23. Patiënten met een slechte controle van de medische conditie, zoals: ongecontroleerde diabetes met gedocumenteerde geschiedenis van terugkomende infecties, instabiele ischemische hartziekte, matige tot ernstige congestief hartfalen (NYHA klasse III of IV), recent cerebrovasculair accident en elke andere conditie, die volgens de mening van de onderzoeker of de sponsor voor de patiënt een risico is bij deelname in het protocol
24. Patiënten met positieve Clostridium difficile (C. difficile) bepaling in de ontlasting tijdens Screening.
25. Laboratorium- en andere analyses uitgevoerd tijdens de Screening vertonen één van de volgende afwijkende resultaten:

- Electrocardiogram (ECG) - met klinisch significante abnormaliteiten;
- Aspartaat transaminase (AST) of alanine transaminase (ALT) > 2 x de bovengrens van de referentiewaarden;
- Totaal bilirubine  $\geq 3$  mg/dL (51  $\mu$ mol/L); behalve voor patiënten met geïsoleerde (bijv. zonder bijkomende verhoging van alkaline phosphatases) verhoging van indirecte bilirubine gerelateerd aan Gilbert Syndroom;
- Serum kreatinine > 1.6 mg/dL (144  $\mu$ mol/L).

26. Exclusie criteria is verwijderd in Amendement 3.

27. Patiënten die behandeld zijn met cyclosporine (intraveneus, oraal), tacrolimus of Mycofenolaatmofetil.

28. Patiënten die bekend zijn met overgevoeligheid voor de excipiëns van adalimumab zoals aangegeven op het label.

29. Patiënten met een voorgeschiedenis van dysplasie van het maagdarmkanaal, of waarbij de dysplasie wordt gevonden in een biopsie uitgevoerd tijdens de Screening endoscopie.

30. Patiënten die behandeld zijn met non-steroidal anti-inflammatoire drugs (NSAIDs) binnen 14 dagen voor de Screening.

31. Huidig gebruik van allopurinol.

32. Patiënten die toestemming hebben gegeven om deel te nemen in het CD3S (MRI) deelonderzoek met een contra-indicatie voor een MRI, inclusief:

- Geïmplanteerde pacemaker, niet-MRI compatibel aneurysma clip, metalen fragmenten bijvoorbeeld granaatscherven

- Patiënten met claustrofobie

- Patiënten met een allergie/contra-indicatie voor gadolinium bevattende MR contrastmiddelen

33. Patiënten die toestemming hebben gegeven om deel te nemen in het CD3S (MRI) deelonderzoek met een verminderde nierfunctie tijdens screening met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid < 60 mL/min met gebruik van de Cockcroft-Gault vergelijking  $eGFR = ([140 - \text{leeftijd}] \times \text{gewicht in kg}) / (\text{serum kreatinine} \times 72)$

Voor vrouwen: vermenigvuldig bovenstaand eGFR resultaat met 0.85

34. Actieve systemische virale infectie of een actieve virale infectie die, gebaseerd op de klinische beoordeling van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt maakt als kandidaat voor de studie.

35. Hepatitis B: positieve (+) HBs Ag of gedetecteerde gevoeligheid bij de HBV-DNA PCR kwalitatieve test voor HBc Ab/HBs Ab positieve patiënten.

36. Eerdere blootstelling aan natalizumab (Tysabri®) of efalizumab (Raptiva®).

## Onderzoeksopzet

### Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Interventie onderzoek



Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	03-05-2011
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	azathioprine
Generieke naam:	azathioprine ratiopharm
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Humira
Generieke naam:	adalimumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Prednison
Generieke naam:	glucocortoiden
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	<a href="mailto:metc-ldd@lumc.nl">metc-ldd@lumc.nl</a>

Goedgekeurd WMO  
Datum: 17-12-2010  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 26-04-2011  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-07-2011  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 26-09-2011  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 24-10-2011  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 21-11-2011  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 09-02-2012  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 02-05-2012  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 10-07-2012  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 17-09-2012  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-11-2012  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 29-11-2012  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-02-2013  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 14-02-2013  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 16-05-2013  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 05-06-2013  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 13-06-2013  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 10-07-2013  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 23-09-2013  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 17-03-2014  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 22-04-2014  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 04-07-2014  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 23-07-2014  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 03-04-2015  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 04-05-2015  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 15-07-2015  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)  
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO  
Datum: 09-06-2016  
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	EUCTR2010-020137-10-NL
CCMO	NL33289.058.10

## Resultaten

Einddatum onderzoek: 18-08-2016

Datum resultaten gemeld: 25-10-2018

**Datum eerste publicatie onderzoek**

15-12-2017