

Een multicentrum, internationale, gerandomiseerde, parallelle groep, dubbelblinde studie om de cardiovasculaire veiligheid te bepalen van linagliptine ten opzichte van glimepiride bij diabetes mellitus type II patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico. De CAROLINA Studie.

Gepubliceerd: 05-10-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

CAROLINA studie Het doel van de huidige studie is het onderzoeken van de lange termijn effecten op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en belangrijke effectiviteit parameters (HbA1c, nuchtere bloedglucose, stabiele behandeling) van een...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43615

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CAROLINA

Aandoening

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

- Glucosemetabolismestoornissen (incl. diabetes mellitus)

Synoniemen aandoening

Diabetes mellitus type 2, suikerziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim bv

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cardiovasculair risico, DDP-4 remmer, Diabetes Mellitus Type II, Linagliptine

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

CAROLINA studie

Het primaire doel is om non-inferioriteit aan te tonen (door middel van het vergelijken van de bovengrens van een tweezijdig betrouwbaarheidsinterval van 95% met de non-inferioriteit marge van 1,3) van de behandeling met linagliptin in vergelijking tot glimepiride (als monotherapie of als add-on therapie) met betrekking tot de tijd tot het eerste optreden van een van de componenten van het primaire samengestelde eindpunt (dat wil zeggen cardiovasculaire sterfte, niet-fatale beroerte en niet-fataal myocardinfarct) bij patiënten met type 2 diabetes mellitus.

Als de non-inferioriteit hypothese met marge 1,3 een significant resultaat heeft, dan zal vervolgens het primaire samengestelde eindpunt worden getest met een superioriteit hypothese.

Als de superioriteit-test significant is, dan zal ten derde het eerste key

secundair eindpunt hiërarchisch worden getest. Als de test van de eerste toets een significant resultaat heeft, dan zal vervolgens het tweede key secundaire eindpunt hiërarchisch worden getest.

Zie ook sectie 2.2 van het protocol.

Continuous Glucose Monitoring substudie van de CAROLINA

Het primaire eindpunt van deze substudie is nagaan hoe goed de studiemedicatie een normale glycemisch patroon kan nabootsen en deze zal gemeten worden met behulp van een ambulatory glucose profile (AGP), analyses van de continuous glucose monitoring (CGM) en glucose blootstelling, variabiliteit en stabiliteit.

Zie ook pagina 7 van het substudie protocol.

Cognition II substudie van de CAROLINA

1. Zal linagliptine het cognitief functioneren (mentale flexibiliteit en psychomotorische snelheid) en psychosocial welbevinden na 32 weken hebben verbeterd ten opzichte van baseline vergeleken met een behandeling met glimepiride?

2. Blijft deze verbetering behouden in de follow-up?

Zie ook pagina 11 van het substudie protocol.

Secundaire uitkomstmaten

CAROLINA studie

Secundaire eindpunten zijn:

Samengesteld eindpunt van stabiele behandeling (gedefinieerd als het percentage patiënten dat aan het eind van de studie studiemedicatie gebruikt, een HbA1c * 7.0% en zonder rescue medicatie tussen visite 6 en Final Visit) EN patiënten zonder moderate/severe hypoglykemische events tussen visit 6 en Final Visit en zonder > 2% gewichtstoename vanaf visite 6 tot Final Visit.

Samengesteld eindpunt van stabiele behandeling (gedefinieerd als het percentage patiënten dat aan het eind van de studie studiemedicatie gebruikt, een HbA1c * 7.0% en zonder rescue medicatie tussen visite 6 en Final Visit) EN patiënten zonder > 2% gewichtstoename vanaf visite 6 tot Final Visit.

Aanvullende secundaire eindpunten zijn de verandering van baseline in HbA1c, nuchter bloedglucose, percentage patiënten met HbA1c * 7.0% op Final Visit en geen rescue medication tussen Visite 6 en Final Visit or HbA1c * 7.0% overall.

Zie ook sectie 5.1 van het protocol.

Continuous Glucose Monitoring substudie van de CAROLINA

Secundaire uitkomstvariabelen includeren andere parameters voor glycemische variatie als:

- the mean amplitude of glycemic excursions (MAGE)
- standard deviation (SD) of mean glucose as derived from the CGM as well as from verified self-monitored blood glucose (SMBG).

Zie ook pagina 8 van het substudie protocol.

Cognition II substudie van de CAROLINA

1. Is er een verschil tussen de behandelarmen voor psychologisch welbevinden na 32 weken en blijft dit gelijk in de follow-up?
2. Is er een relatie glycemische variatie en het cognitief functioneren (mentale flexibiliteit en psychomotorische snelheid) en psychosociaal welbevinden?
3. In verdere analyses zal ook gekeken worden naar andere mogelijke voorspellende waarden als inflammatoire, oxidatieve en endotheliale functieparameters.

Zie ook pagina 11 van het substudie protocol.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CAROLINA studie

Diabetes Mellitus type II is een chronisch stofwisselingsziekte die gedefinieerd wordt door verhoogde bloedglucosespiegels en die gerelateerd is aan een verhoogd risico op cardiovasculaire complicaties. De cardiovasculaire complicaties zijn primair gerelateerd aan een verhoogde athero-thrombosis die leidt tot een verhoogde morbiditeit en vroege mortaliteit. Onderzoek suggereert dat 70-75% van alle sterfgevallen bij diabetes patienten herleidt kunnen worden naar cardiovasculaire complicaties. Waarschijnlijk speelt hyperglykemie hier een belangrijke rol in en goede behandelstrategieën voor diabetes patienten kunnen van belang zijn bij het verminderen van het risico op cardiovasculaire complicaties en de kosten van de gezondheidszorg.

Zie ook sectie 1.1 van het protocol.

Continuous Glucose Monitoring substudie van de CAROLINA

Diabetes mellitus type 2 (T2DM) is een chronische stofwisselingsziekte gekenmerkt door hyperglycemie en glucose schommelingen als gevolg van ongepaste insulinespiegels veroorzaakt door een combinatie van defecten in insulinesecretie en actie, en incretine dysfunctie. Onderwerpen met T2DM zijn gevoelig voor orgaan schade als gevolg van micro- en macrovasculaire veranderingen veroorzaakt door chronische verhogingen van glucosespiegels te beëindigen. Onlangs zijn glucose schommelingen in verband gebracht met de cascade van gebeurtenissen die leiden tot vasculaire complicaties, maar die ook in belangrijke mate bijdragen aan β -cel dysfunctie.

Zie ook pagina 7 van het substudie protocol.

Cognition II substudy van de CAROLINA

Cross-sectionele studies bij niet-demente patiënten met type 2 diabetes (T2DM) laten steeds een lichte tot matige afname in cognitief functioneren zien. Deze afname is vooral te vinden in leren en geheugen, de snelheid van informatieverwerking en mentale flexibiliteit. Men heeft ook opgemerkt dat de cognitieve prestaties kunnen variëren met de dagelijkse schommelingen in de bloedsuikerspiegel en dat na de maaltijd glucose schommelingen van invloed kunnen zijn op cognitieve symptomen en stemming. Longitudinale observationele studies laten echter zien dat voor de meerderheid van de patiënten, cognitieve

afname laat niet een duidelijke afname in de tijd zien, dat wil zeggen, slechts een deel van deze patiënten met een ernstige cognitieve achteruitgang kan uiteindelijk dementie vertonen.

Zie ook pagina 7 van het substudie protocol.

Doel van het onderzoek

CAROLINA studie

Het doel van de huidige studie is het onderzoeken van de lange termijn effecten op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en belangrijke effectiviteit parameters (HbA1c, nuchtere bloedglucose, stabiele behandeling) van een behandeling met linagliptine ten opzichte van glimepiride.

Zie ook sectie 2.1 van het protocol.

Continuous Glucose Monitoring substudie van de CAROLINA

Hoewel slechts een klein aantal studies hebben gekeken naar de impact van verschillende farmacologische behandelingen op glucose variabiliteit, is er een gebrek aan prospectieve, gerandomiseerde gecontroleerde studies waarin de verschillende behandelingen vergeleken worden. Aangezien DPP-IV-remmers de glucose-geïnduceerde insuline secretie versterken, glucagon secretie verlagen, de α -cel reactiviteit verbeteren en de postprandiale glycemische schommelingen verminderen, kunnen ze effectief de bloedglucose variabiliteit verminderen. Deze hypothese zal onderzocht worden in deze sub-studie van de CAROLINA trial.

Zie ook pagina 7 van het substudie protocol.

Cognition II substudie van de CAROLINA

In deze Cognitie II substudie zal beoordeeld worden of de verschillende behandelingen de mentale flexibiliteit en psychomotorische snelheid en psychologisch welzijn verbeteren in een korte periode, namelijk 32 weken en of deze effecten blijven tijdens de follow-up (32 weken tot 6-8 jaar).

Zie ook pagina 7 van het substudie protocol.

Onderzoeksopzet

CAROLINA studie

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, parallele groep studie wordt een

behandeling met linagliptine (5 mg 1x daags) vergeleken met een behandeling van glimepiride (1-4 mg).

De studie is event driven en zal ongeveer 432 weken duren met een minimum van 6000 patienten. Indien het niet mogelijk is om het aantal benodigde events te halen binnen de gestelde periode dan is het mogelijk om de studie te verlengen of het aantal deelnemende patienten te verhogen.

Patienten starten op visit 1b met een open-label placebo (add-on) run-in periode van 2 tot 4 weken. Patienten die na 2 weken voldoen aan de inclusiecriteria (en een treatment compliance hebben tussen 80% en 120%) kunnen gerandomiseerd worden naar linagliptine of glimepiride. Voor patienten die na twee weken niet voldoende aan de treatment compliance is het mogelijk om de placebo run-in met twee weken te verlengen.

Zie ook sectie 3.1 van het protocol.

Continuous Glucose Monitoring substudy van de CAROLINA

Deze studie is een substudie van de CAROLINA studie en ongeveer 220 patienten die aan de hoofdstudie deelnemen zullen aan deze substudie deelnemen. Deze patienten zullen een continuous glucose monitoring (CGM) doen. Gedurende deze periode zal op 7 tijdstippen een CGM gedaan worden. De baseline CGM zal in de 2 weken voor de randomisatie visite gedaan worden; de tweede CGM zal tijdens de twee weken direct voor de 32ste behandelweek gedaan worden. De derde tot en met de zevende zullen in de twee voorafgaand aan de volgende tijdstippen in de studie gedaan worden: 64ste, 160ste, 208ste, 256ste behandelweek en in de laatste maand voor het eind van de studie (dat wil zeggen; gedurende de 14 dagen voordat de studiemedicatie gestopt wordt). Iedere CGM periode duurt 14 dagen.

Zie ook pagina 8 van het substudie protocol.

Cognition II substudie van de CAROLINA

Cognitie en welbevinden zullen getest worden bij de start van de placebo-run-in (for a so called *familiarisation test*), op randomisatie (visite 2; voor start van de studie medicatie, *true baseline*), na 32 weken, na 160 weken en aan het eind van de studie, (zie flow chart).

Zie ook pagina 9 van het substudie protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

CAROLINA studie Patienten die op visite 1a al diabetes medicatie gebruiken zullen deze

gedurende de hele studie blijven gebruiken. Patienten die op visite 1a een SU of glinide gebruiken zullen hiermee stoppen op visite 2. Patienten zullen op visite 2 gerandomiseerd worden naar linagliptine 5 mg of glimepiride. Medicatie zal als dubbelblind en dubbeldummy afgegeven worden. Glimepiride zal gestart worden op een dosering van 1 mg per dag en zal gedurende de eerste 4x4 weken opgetitreerd worden naar 4 mg per dag indien de nuchtere bloedglucosewaarde > 6.1 mmol/l. Zie ook sectie 4.1 van het protocol. Continuous Glucose Monitoring substudie van de CAROLINA De substudie zal gedurende een periode van ongeveer 6-8 jaar uitgevoerd worden. Gedurende deze periode zal op 7 tijdstippen een CGM gedaan worden. De baseline CGM zal in de 2 weken voor de randomisatie visite gedaan worden; de tweede CGM zal tijdens de twee weken direct voor de 32ste behandelweek gedaan worden. De derde tot en met de zevende zullen in de twee voorafgaand aan de volgende tijdstippen in de studie gedaan worden: 64ste, 160ste, 208ste, 256ste behandelweek en in de laatste maand voor het eind van de studie (dat wil zeggen; gedurende de 14 dagen voordat de studiemedicatie gestopt wordt). Iedere CGM periode duurt 14 dagen. Om ervoor te zorgen dat de CGM resultaten niet beïnvloed worden zullen de waardes niet te zien zijn voor de patient. Om ervoor te zorgen dat de CGM meter accuraat meet zal de patient minimaal 4x per dag het CGM apparaat moeten kalibreren. Op het CGM apparaat zullen de patienten ook aangegeven wanneer ze gegeten hebben. Zie ook pagina 12 en flow chart van het substudie protocol. Cognition II substudie van de CAROLINA Patienten die deelnemen and de Cognition substudie II zullen ook deelnemen aan de CGM substudie. Voor het cognitie deel, zullen alle testen en vragenlijsten elektronisch afgenomen worden met behulp van een touch screen. De testen zullen in het onderzoekscentrum afgenomen worden en duren ongeveer 45 minuten. Deelnemende centra zullen voorafgaand aan de training uitvoerig getraind worden. Zie ook pagina 13 van het substudie protocol.

Inschatting van belasting en risico

CAROLINA studie

Uitgaande van een behandelperiode van 7 jaar en 9 maanden (32 bezoeken) is dit maximaal het volgende:

- Lichamelijk onderzoek - 11 maal
- Inleveren urine - 30 maal
- Bloedafname - 34 maal
- Zwangerschapstest (indien van toepassing) - 29 maal
- Bloeddruk en pols - 33 maal
- Lengte - 1 maal
- Gewicht - 30 maal
- Tailleomvang - 12 maal
- Dieet- en bewegingsbegeleiding - 32 maal
- ECG - 11 maal
- Vragenlijsten - 3 maal
- HBGM test - bezoek 1b tot 2, minimaal éénmaal per week
- HBGM test - vanaf bezoek 2, alleen bij klachten

Continuous Glucose Monitoring substudie van de CAROLINA

- 2 week durende CGM - 7 maal
- HBGM test - 4 maal per dag gedurende de CGM periodes
- 8 punts HBGM - 2 maal gedurende iedere CGM periode
- Extra bloedafname - 5 maal

Cognition II substudie van de CAROLINA

Electronische cognitieve testen en vragenlijsten - 5 maal 45 minuten bestaand uit:

- CANTAB testen: Paired Associate Learning (10 min), Spatial Working memory (8 min), Reaction time (5 min), Rapid Visual Information Processing (7 min), Attention Shifting Test (AST; 7 min)
- Diabetes Symptom Checklist-revised (DSC-r), 34 vragen
- WHO-5 Well-being Index, 5 vragen

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
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) Patienten met diabetes type 2 met een 2) verhoogd HbA1C op Visite 1a en een 3) verhoogd cardiovasculair risico; 2) Verhoogd HbA1c op visite 1A gedefinieerd als: a) HbA1C 6,5 - 8,5 % voor naieve patienten die intolerant zijn of een contra-indicatie hebben voor de eerste lijns behandeling of voor patienten die behandeld worden met:

- metformine
- alpha-glucosidase remmers
- metformine + alpha-glucosidase remmers; b) HbA1c 6.5 - 7.5% voor patienten die behandeld worden met:
- sulphonylurea (SU)
- glinide
- metformine + SU (combinatie maximaal 5 jaar)
- metformine + glinide (combinatie maximaal 5 jaar)
- SU + alpha-glucosidase remmer (combinatie maximaal 5 jaar)
- glinide + alpha-glucosidase remmer (combinatie maximaal 5 jaar); 3) Verhoogd cardiovasculair risico gedefinieerd als minimaal risico groep A,B,C,D; A. Voorgeschiedenis van vasculaire klachten

B. Vasculaire orgaan schade
C. Leeftijd * 70 op Visite 1a
D. Minimaal 2 cardiovasculaire risico factoren ; 4) Body Mass Index (BMI) * 45 kg/m² op Visite 1a; 5) Leeftijd * 40 en * 85 jaar op Visite 1a; 6) Getekend informed consent op Visite 1a; 7) Stabiele diabetes behandeling van 8 weken op visite 1a en gedurende de screening/run-in periode; Zie ook protocol sectie 3.3.2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Type 1 diabetes mellitus; 2) Behandeling met overige diabetes medicatie voor tekenen informed consent; 3) Behandeling met anti-obesitas medicatie in de 3 maanden voor tekenen informed consent; 4) Oncontroleerbare hyperglycaemia met een bloedglucosespiegel > 13.3 mmol/L tijdens de placebo run-in periode; 5) Verminderde leverfunctie gedefinieerd als ALT, AST of alkaline phosphatase groter dan 3x ULN op visite 1a; 6) Bariatrische chirurgie; 7) PCI, CABG in de komende 6 maanden na visite 1a of een PCI/CABG minder dan 6 weken voor tekenen informed consent; 8) Overgevoeligheid voor studiemedicatie; 9) Contra-indicatie voor studiemedicatie; 10) Congestive heart failure (NYHA class III-IV); 11) Acute of chronische

metabolic acidosis;12) Galactose intolerantie;13) Alcohol of drugs misbruik;14) Behandeling met systemische steroïden;15) Verandering in de schildklierhormoon behandeling in de 6 weken voor tekenen informed consent;16) Deelname aan andere onderzoek ;17) Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven;18) Patienten die naar inzicht van de onderzoeker niet aan de studie kunnen deelnemen;19) Acuut coronair syndroom minder dan 6 weken voor tekenen informed consent;20) Stroke of TIA minder dan 3 maanden voor tekenen informed consent;Zie ook protocol sectie 3.3.3

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-12-2010
Aantal proefpersonen:	210
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Amaryl
Generieke naam:	glimepiride
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Trajenta
Generieke naam:	linagliptine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-01-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-03-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-06-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-09-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-12-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	22-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	06-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2009-013157-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01243424
CCMO	NL33817.018.10