

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van givinostat bij ambulante patiënten met Duchenne spierdystrofie EPIDYS (Epigenetische redding van dystrofinedisfunctie)

Gepubliceerd: 14-12-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primaire doelstelling: Het vaststellen van de effecten van givinostat versus placebo, chronisch toegediend gedurende 18 maanden om de ziekteprogressie bij ambulante proefpersonen met DMD (Duchenne Muscular Dystrophy) te vertragen. Secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50281

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DSC/14/2357/48 studie in patiënten met spierdystrofie van Duchenne.

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

ziekte van Duchenne / spierdystrofie van Duchenne

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ITALFARMACO S.p.A.

Overige ondersteuning: ITALFARMACO S.p.A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DSC/14/2357/48, Fase 3, Givinostat, spierdystrofie van Duchenne

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

Gemiddelde verandering in 4SC vóór en na 18 maanden behandeling met givinostat versus placebo.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Belangrijke eindpunten:

- Gemiddelde verandering in tijd om van de vloer op te staan
- Gemiddelde verandering in 6MWT
- Gemiddelde verandering in NSAA
- Cumulatief functieverlies op de NSAA
- Gemiddelde verandering in spierkracht beoordeeld door extensie van de knie, elleboogflexie gemeten met behulp van HHM

Beeldvorming (MR-cohort):

- Gemiddelde verandering in vetfractie van vastus lateralis spieren;

- Gemiddelde verandering in 4SC vóór en na 12 maanden behandeling met givinostat versus placebo;
- Gemiddelde verandering in tijd om van de vloer op te staan vóór en na 12 maanden behandeling met givinostat versus placebo;
- Gemiddelde verandering in 6MWT vóór en na 12 maanden behandeling met givinostat versus placebo;
- Gemiddelde verandering in NSAA vóór en na 12 maanden behandeling met givinostat versus placebo;
- Gemiddelde verandering in spierkracht beoordeeld door extensie van de knie vóór en na 12 maanden behandeling met givinostat versus placebo;
- Gemiddelde verandering in vetfractie van vastus lateralis spieren bij vergelijking van MRS vóór en na 18 maanden behandeling met givinostat versus placebo.

Veiligheidseindpunten:

- Aantal proefpersonen dat last heeft van tijdens de behandeling optredend bijwerkingen (treatment-emergent adverse events, TEAE*s) en ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE*s) (uitgangswaarde tot en met einde van het onderzoek [end of study, EOS]);
- Type, incidentie en ernst van TEAE*s en SAE*s (uitgangswaarde tot en met EOS);
- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde tot einde van het onderzoek in:
 - o Vitale functies en klinisch laboratoriumonderzoek (bloedchemie en hematologie);

- o Ademhalingsfunctie beoordeeld door middel van geforceerde vitale capaciteit (FVC), geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1), FVC/FEV1, expiratoire piekstroom (PEF);
- o Hartfunctie beoordeeld door middel van ecg en ECHO;
- o Cognitieve functie beoordeeld aan de hand van de Raven gekleurde progressieve matrixen;
- o Gewicht, lengte en body mass index [BMI]).

Farmacokinetische eindpunten:

- Beschrijving van de PK van givinostat en de belangrijkste metabolieten ervan: ITF2374 en ITF2375 in de proefpersoonpopulatie;
- Identificatie van de relevante demografische en pathofysiologische covariabelen die de PK van givinostat beïnvloeden.

Verkennde eindpunten:

- Gemiddelde verandering in:
 - o tijd om 10 meter te lopen/rennen;
 - o PODCI-scores;
 - o %-voorspelde 6MWT;
 - o Alleen in het MR-cohort: MRI-parameters (bijv., vetfractie van dijspieren, CSA van vastus lateralis en andere dijspieren).
- Tijd tot 10% aanhoudende verslechtering in 6MWT (uitgangswaarde tot en met het einde van het onderzoek);
- Percentage proefpersonen met * 10% verslechtering in 6MWT aan het einde van

het onderzoek;

- Tijd tot verlies van rechtop staan (uitgangswaarde tot en met het einde van het onderzoek);

- Percentage proefpersonen dat tijdens het onderzoek niet meer ambulant is;

- Het evalueren van enige correlatie tussen het effect van Givinostat op ziekte progressie en het type DMD mutatie, LTBP4 en Osteopontin genotype;

-Het evalueren van enige mogelijke DMD serum biomarkers;

- PK-PD-analyses: relaties tussen metrieke van de blootstelling en de werkzaamheids-/veiligheidseindpunten van vorinostat.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er bestaan nog altijd geen genezende behandelingen voor spierdystrofie van Duchenne en de huidige manier waarop de ziekte onder controle wordt gehouden is gebaseerd op preventie en onder controle houden van de complicaties. Daarom bestaat er een on vervulde therapeutische behoefte aan de behandeling van deze invaliderende en dodelijke aandoening. De risico-voordeelverhouding van het voorgestelde onderzoek wordt als gunstig voorondersteld voor de klinische veiligheid en voor de werkzaamheid op basis van het preklinisch onderzoek en het fase 2-onderzoek bij mensen. Dit gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoek in meerdere centra heeft als doel de werkzaamheid en veiligheid van givinostat bij ambulante patiënten met spierdystrofie van Duchenne (DMD) te beoordelen. Het hoofddoel is het vaststellen van de effecten van givinostat versus placebo, chronisch toegediend gedurende 18 maanden om de ziekteprogressie bij ambulante proefpersonen met DMD te vertragen. Ambulante mannelijke pediatrische proefpersonen in de leeftijd van * 6 jaar oud bij de uitgangswaarde die zijn getroffen door DMD worden opgenomen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het vaststellen van de effecten van givinostat versus placebo, chronisch toegediend gedurende 18 maanden om de ziekteprogressie bij ambulante

proefpersonen met DMD (Duchenne Muscular Dystrophy) te vertragen.

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van chronisch toegediend givinostat versus placebo bij proefpersonen met DMD.
- Het beoordelen van het farmacokinetisch (PK) profiel van chronisch toegediend givinostat in de doelpopulatie;
- Het beoordelen van de gevolgen op de kwaliteit van leven en activiteiten van het dagelijks leven van chronisch toegediend givinostat versus placebo.

Secundaire verkennende doelstellingen:

- Het beoordelen van de correlatie tussen PK-profiel van givinostat en farmacodynamische (PD) gegevens;
- Het verkennen of de effecten van chronisch toegediend givinostat versus placebo verband kunnen houden met het type DMD-mutatie of met de biomarkers.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, multicenter studie ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van givinostat bij ambulante patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD). Deze studie zal worden uitgevoerd bij ambulante mannelijke pediatrische proefpersonen in de leeftijd van * 6 jaar oud bij de uitgangswaarde die zijn getroffen door DMD. Er worden in totaal 213 mannelijke ambulante proefpersonen gerandomiseerd om voor 192 volledige beoordeelbare proefpersonen te zorgen (10% uitval van proefpersonen is verwacht).

Proefpersonen die instemmen om deel te nemen aan deze studie (indien daartoe in staat) en waarvan de ouder / voogd het Informed Consent Form (ICF) ondertekenen om deel te nemen, zullen de pre-studie screening assessments ondergaan. De screeningperiode begint 4 weken vóór de randomisatie.

Tijdens de randomisatie visite worden, naast het verdere standard of care corticosteroïden regime, DMD patiënten gerandomiseerd (2:1 verhouding) voor Givinostat of placebo orale suspensie (10 mg/ml) tweemaal daags (b.i.d.) (na voedselinname)

Tijdens randomisatie zullen proefpersonen worden gestratificeerd op hun gelijktijdig

gebruik van steroïden:

1. dagelijks regime
2. intermitterend regime

De duur van het onderzoek wordt gepland op 19 maanden.

Het onderzoek bestaat uit 2 fasen:

1. Screeningperiode: begint 4 weken vóór de randomisatie
2. Behandelingsperiode: 18 maanden behandeling

Er zullen in totaal 15 bezoeken plaatsvinden, met inbegrip van de screening en de randomisatie en met uitzondering van de follow-up visite. Proefpersonen kunnen vaker indien nodig worden geëvalueerd vanwege veiligheidsredenen. Proefpersonen die voortijdig met de studiemedicatie stoppen zal worden gevraagd langs te komen voor een EOS visite binnen 2 weken na de laatste dosis van de studiemedicatie.

Proefpersonen met lopende AE's bij stopzetting zullen worden gevolgd tot oplossing of stabilisatie. Om de voortzetting van de behandeling met givinostat te waarborgen, heeft de Sponsor een lange-termijn safety studie gepland, die zal starten wanneer de eerste proefpersoon die deelnam aan dit onderzoek zijn laatste bezoek heeft gehad.

Hiervoor zal, aan het einde van de behandeling, de ouder/voogd en proefpersoon worden gevraagd om in te stemmen met zijn deelname aan de lange termijn safety studie. In het geval dat de ouder / voogd of proefpersoon niet instemt, zal een laatste follow-up bezoek worden uitgevoerd 4 weken na de laatste dosis studiemedicatie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er worden in totaal 192 mannelijke ambulante proefpersonen gerandomiseerd. Proefpersonen worden in 4 strata gestratificeerd op hun gelijktijdig gebruik van steroïden: 1. Deflazacort dagelijks regime 2. Deflazacort intermitterend regime 3. Andere steroïden dagelijks gebruik 4. Andere steroïden intermitterend regime 2:1 (ongeveer 142 proefpersonen in de givinostat-groep en 71 in de placebogroep voor respectievelijk 128 en 64 beoordeelbare proefpersonen)

Inschatting van belasting en risico

Wat betreft de klinische ervaring met DMD werden de bovenvermelde histologische resultaten die werden waargenomen in het mdx-muismodel herhaald in een fase 2-onderzoek naar givinostat (onderzoek DSC/11/2357/43, EudraCT-nr. 2012-002566-12) bij 20 ambulante DMD-proefpersonen (van 7 tot 10 jaar oud bij het begin van het onderzoek, op stabiele steroïdenbehandeling). Na een jaar behandeling toonde de analyse van de spierbiopsie hierbij een belangrijke stijging van de fractie van het spiervezelgebied (MFAF) en een belangrijke vermindering van spier necrose, vervetting en fibrose. De analyse van het effect op CSA van de spiervezels toonde dat givinostat CSA van alle soorten vezels (kleine, middelgrote, grote) op een soortgelijke manier sterk verhoogt en dat een dergelijk effect op CSA de stijging van MFAF en de vermindering van fibrose voorspelt. Daarnaast werd een verhoging van het aantal regenererende vezels en satellietcellen waargenomen. Bovendien toonde de beschrijvende analyse die werd uitgevoerd op de secundaire werkzaamheidseindpunten van de spierfunctie (d.i. zes-minuten-looptest [6MWT], North Star Ambulatory Assessment [NSAA], tijdfunctietesten en longfunctietesten) een algehele stabiliteit na 1 jaar behandeling in deze populatie.

De meeste vaak voorkomende bijwerkingen die werden waargenomen zijn trombocytopenie en gastro-intestinale toxiciteiten. Deze bijwerkingen waren in het algemeen mild tot matig en waren omkeerbaar na de stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel. Bovendien werden dosisafhankelijke asymptomatische en omkeerbare verminderingen van de bloedplaatjesspiegel waargenomen bij zowel gezonde vrijwilligers als proefpersonen die werden behandeld met givinostat. Deze verminderingen deden zich over het algemeen voor in de eerste week na het begin van de behandeling. De ernst van de meeste trombocytopenievoorvallen was mild met minder dan 10% van de proefpersonen die een bloedplaatjesspiegel van minder dan $75 \times 10^9/l$ kregen. Alle voorvallen verdwenen volledig binnen 2 tot 3 weken na de stopzetting van de behandeling wat wijst op een snel omkeerbaar effect. Er werden geen hemorragische episodes waargenomen. Daarnaast zal er tijdens het onderzoek speciale aandacht worden besteed aan de monitoring van mogelijke effecten op QTc (zie Tabel 4 voor meer informatie), omdat enkele episodes (20 episodes bij 14 proefpersonen) van verlenging van het gecorrigeerde QT-interval (QTc) werden geregistreerd tijdens de klinische onderzoeken die tot nog toe werden uitgevoerd. Het is de moeite waard om te vermelden dat 90% van de geregistreerde voorvallen werd gemeld in oncologische onderzoeken bij proefpersonen die werden behandeld met de hoogste dosissen (bijv. * 100 mg/dag) en dat geen voorvallen werden geregistreerd tijdens het vorige onderzoek bij DMD-proefpersonen. De risico-voordeelverhouding van het voorgestelde onderzoek wordt als gunstig voorondersteld voor zowel de resultaten van de klinische veiligheids- en preklinische toxicologie-onderzoeken als voor de werkzaamheidsresultaten in het vorige fase 2-onderzoek naar DMD.

(raadpleeg voor meer informatie rubriek 4.2.2 en 4.2.3 van het protocol; Klinische ervaring met givinostat, inclusief risico's en voordelen, pagina's 33-38)

Contactpersonen

Publiek

ITALFARMACO S.p.A.

via dei laboratori 54 NA
Cinisello Balsamo 20092
IT

Wetenschappelijk

ITALFARMACO S.p.A.

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen moeten aan alle volgende criteria voldoen:

1. Ambulante mannelijke proefpersonen in de leeftijd van * 6 jaar oud bij de randomisatie met klinische symptomen of tekenen die kenmerkend zijn voor DMD (bijv., proximale spierzwakte, Gower*s manoeuvre, verhoogd creatinine kinase in het serum) reeds aanwezig tijdens de screening;
2. Een diagnose van DMD bevestigd door genetisch testen;
3. In staat zijn om schriftelijk geïnformeerde instemming en/of toestemming te geven, ondertekend door de proefpersoon en/of ouder/wettelijke vertegenwoordiger (volgens lokale voorschriften);
4. In staat zijn om 2 screeningbeoordelingen van de vier trappen test (4SC, Four Stairs Climb) uit te voeren; de resultaten van deze tests moeten binnen $\pm$ 1 seconde na elkaar vallen;
5. Het gemiddelde van de 2 4SC-screeningbeoordelingen * 8 seconden;
6. Heeft de tijd om bij de screening in tussen *3 and < 10 seconden van de vloer op te staan;
7. Heeft manuele spiertesten (manual muscle testing, MMT) van de quadriceps bij de screening van * graad - 3;
8. Heeft systemisch corticosteroïden gebruikt gedurende ten minste 6 maanden onmiddellijk voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling, met geen noemenswaardige verandering in het type corticosteroiden of dosis of doseringsschema (met uitzondering van veranderingen met betrekking tot in lichaamsgewicht) gedurende

ten minste 6 maanden onmiddellijk voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling, en een redelijke verwachting dat de dosis en het doseringsschema tijdens het onderzoek niet noemenswaardig veranderen.

9. Proefpersonen moeten bereid zijn om adequate anticonceptie te gebruiken. Anticonceptiemethoden moeten worden gebruikt vanaf het randomisatiebezoek 3 tot en met 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, en omvat het volgende:

- * Ware onthouding (afwezigheid van geslachtsgemeenschap), wanneer dat in overeenstemming is met de gewenste en de gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale, postovulatiemethoden) en terugtrekking zijn geen aavaarde anticonceptiemethoden.

- * Condoom met zaaddodend middel en de vrouwelijke partner moet een aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken, zoals een oraal, transdermaal, injecteerbaar of geïmplanteerd op steroïden gebaseerd anticonceptiemiddel of een pessarium of een barrièremethode samen met een zaaddodende gel zoals een pessarium met zaaddodende gel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen op wie een of meer van de onderstaande beweringen van toepassing is, zullen niet in het onderzoek worden opgenomen:

1. Is binnen 3 maanden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling blootgesteld aan een ander experimenteel geneesmiddel (enige uitzondering die toegestaan is het gebruik van Deflazacort in de VS als onderdeel van het EAP programma (Expanded Access Program) en in Canada als onderdeel van het SAP programma (Special Access Program);
2. Is binnen 3 maanden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling blootgesteld aan idebenone;
3. Is binnen 6 maanden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling blootgesteld aan een dystrofie-herstelproduct (bijv., Ataluren, Exon-skipping);
4. Gebruik van een farmacologische behandeling, anders dan corticosteroïden, binnen 3 maanden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling, die een effect op de spierkracht of -functie had kunnen hebben (bijv., groeihormoon); Vitamine D, calcium en alle andere supplementen zijn toegestaan zo lang als hun inname stabiel is gedurende 3 maanden voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling. Testosteron is ook toegestaan als het wordt gebruikt als vervangingstherapie voor de behandeling van vertraagde puberteit en testosteron dosis en -regime zijn stabiel gedurende minstens 6 maanden en circulerend testosteronniveaus liggen binnen de normale bereiken voor de leeftijd van de proefpersoon;
5. Heeft binnen 3 maanden voorafgaand aan het toetreden tot het onderzoek een operatie ondergaan die een effect zou kunnen hebben op de spierkracht of -functie, of een geplande operatie wanneer dan ook tijdens het onderzoek;

6. Een verlies van * 30 graden plantairflexie van het normale bewegingsbereik van het enkelgewricht als gevolg van een contractuur (waaronder een vast verlies van * 10 graden dorsaalflexie van plantigraad uitgaande van een normaal dorsaalflexiebereik van 20 graden);
7. Verandering in behandeling van contractuur zoals serieel gips, controlemiddelen voor contractuur, nachtelijke spalken, rekoefeningen (passief, actief, zelf) binnen 3 maanden voorafgaand aan de inschrijving, of verwachte behoefte aan een dergelijke interventie tijdens het onderzoek;
8. Aanwezigheid van andere klinisch significante ziekte, die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid van de proefpersoon nadelig kan beïnvloeden, het onwaarschijnlijk maakt dat de behandelingskuur of de follow-up wordt voltooid, of afbreuk kan doen aan de beoordeling van de onderzoeksresultaten;
9. Heeft een diagnose van andere neurologische ziekten die niet onder controle zijn of aanwezigheid van relevante somatische aandoeningen die niet onder controle zijn en die geen verband houden met DMD;
10. Heeft een aantal bloedplaatjes, witte bloedcellen en hemoglobine bij de screening < ondergrens van normaal (LLN) (bij afwijkende laboratoriumtestresultaten bij de screening (< LLN) kan het aantal bloedplaatjes, witte bloedcellen en hemoglobine eenmaal worden herhaald; als het resultaat van de herhaalde test nog steeds < LLN is, dan wordt de proefpersoon uitgesloten);
11. Heeft symptomatische cardiomyopathie of hartfalen (New York Heart Association klasse III of IV) of linker ventriculair ejectiefractie < 50% bij de screening;
12. Heeft momenteel, of een voorgeschiedenis van, leverziekte of * insufficiëntie, waaronder, maar niet beperkt tot verhoogd totaal bilirubine (d.w.z. > 1,5 x bovengrens van normaal [ULN]), tenzij secundair aan de ziekte van Gilbert of een patroon dat consistent is met dat van Gilbert;
13. Heeft onvoldoende nierfunctie, gedefinieerd als Cystatin C in het serum > 2 x ULN. Als de waarde > 2 x ULN is, wordt de Cystatin C in het serum eenmaal herhaald; als het resultaat van de herhaalde test nog steeds > 2 x ULN is, moet de proefpersoon worden uitgesloten);
14. Heeft Triglyceriden > 300 mg / dl (3,42 mmol / l) in nuchtere toestand tijdens screeningbezoek;
15. Heeft een positieve test op het hepatitis B oppervlakantigeen, het hepatitis C-antilichaam, of het humaan immunodeficiëntievirus bij de screening;
16. Heeft een voor de uitgangswaarde-gecorrigeerd QT-interval, correctie volgens Fridericia (QTcF) > 450 msec (als het gemiddelde van 3 opeenvolgende aflezingen die 5 minuten uit elkaar liggen) of een voorgeschiedenis van extra risicofactoren voor torsade de pointe (bijv., hartfalen, hyperkaliëmie, of een familiale voorgeschiedenis van lang QT-syndroom);
17. Heeft een psychiatrische ziekte/sociale situaties waardoor de potentiële proefpersoon niet in staat is om de spierfunctietests en/of de procedures van het onderzoeksprotocol te begrijpen en eraan te voldoen;
18. Heeft een overgevoeligheid voor de bestanddelen van het onderzoeksgeneesmiddel;
19. Heeft een sorbitol-intolerantie of malabsorptie van sorbitol, of heeft de

erfelijke vorm van fructose-intolerantie;

20. Contra-indicaties tegen MRI of MRS (bijv., claustrofobie, metalen implantaten, of epileptische convulsies). , Naar goeddunken van de onderzoeker, proefpersonen die niet voldoen aan inclusie / exclusiecriteria kunnen tweemaal opnieuw worden gescreend met een interval van minstens 3 maanden tussen evaluaties.

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:	10-10-2017
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Givinostat
Generieke naam:	Givinostat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2016

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-06-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-09-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-10-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-06-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-12-2018

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-05-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-06-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-06-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-06-2020

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-08-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-02-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-03-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-05-2021
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	EUCTR2016-000401-36-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03373968
CCMO	NL58595.058.16