

# EEN OPEN-LABEL ONDERZOEK NAAR DUPILUMAB BIJ PATIËNTEN MET ATOPISCHE DERMATITIS DIE AAN EERDERE KLINISCHE ONDERZOEKEN MET DUPILUMAB HEBBEN DEELGENOMEN

Gepubliceerd: 25-11-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

De primaire doelstelling is het beoordelen van de veiligheid op lange termijn van dupilumab wanneer dit wordt toegediend aan volwassen patiënten met atopische dermatitis (AD). De secundaire doelstelling van het onderzoek is het beoordelen van de...

|                             |                                    |
|-----------------------------|------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                    |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                    |
| <b>Type aandoening</b>      | Epidermale en dermale aandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek              |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON45990

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

OLE

### Aandoening

- Epidermale en dermale aandoeningen

### Synoniemen aandoening

constitutional eczeem; eczeem

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

**Overige ondersteuning:** Regeneron Pharmaceuticals;Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Constitutioneel, Dupilumab, Eczeem

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt in het onderzoek is de incidentie en het aantal gevallen (gevallen per patiëntjaar) van bijwerkingen die tijdens de behandeling optreden (treatment-emergent adverse events, TEAE's) tot het laatste onderzoeksbezoek.

### Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire eindpunten zijn:

- Incidentie en het aantal gevallen (gevallen per patiëntjaar) van ernstige bijwerkingen (serious adverse events, SAE's) en bijwerkingen (adverse events, AE's) van bijzonder belang
- Aandeel van patiënten met een score op de algemene beoordeling door de onderzoeker (Investigator's Global Assessment, IGA) = 0-1 bij elk bezoek
- Aandeel van patiënten met een score op de index van zone en ernst van eczeem (Eczema Area and Severity Index, EASI) van -75 (\*75% vermindering ten opzichte van de uitgangswaarde in EASI-scores) bij elk bezoek

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Atopische dermatitis (AD) is een chronische/terugkerende ontstekingsziekte van de huid, die gekenmerkt wordt door intense pruritus (bijv. jeuk) en door schilferige en droge eczemateuze letsels. Het gaat vaak gepaard met andere atopische aandoeningen, zoals allergische rinitis en astma. Ernstige ziekte kan extreem beperkend zijn omwille van ernstige psychologische problemen, aanzienlijk slaapgebrek en verminderde kwaliteit van leven (QOL), wat leidt tot hoge socio-economische kosten. Naar schatting lijdt 15% tot 30% van de kinderen en 2% tot 10% van de volwassenen aan AD.

Dupilumab, een volledig humaan monoklonaal antilichaam, richt zich tegen de IL-4 receptor alfa (IL-4R\*) subeenheid, wat een component is van de IL-4 receptoren Type I en Type II, alsook het IL-13 receptorsysteem. De binding van dupilumab aan IL-4R\* resulteert in het blokkeren van de werking van zowel IL-4 als IL-13 signaaltransductie. Dupilumab wordt momenteel ontwikkeld als een mogelijke nieuwe behandeling voor AD en astma.

Het doel bij de behandeling van AD is het verminderen van de huidontsteking en het onder controle krijgen van de symptomen. Opwaartse regulatie van IL-4 en IL-13 werd geïmpliceerd als een belangrijke inflammatoire component van de ziekteprogressie van AD. Dupilumab richt zich op de IL-4R\* en beïnvloedt aldus de signalisatiecascade. Het remmen van dit ontstekingspad van Th2 wordt momenteel of werd eerder onderzocht met andere middelen.

Dupilumab wordt momenteel ontwikkeld als een mogelijk veiliger alternatief voor orale corticosteroïden, calcineurineremmers en andere systemische immunosuppressiva zoals methotrexaat, cyclosporine en azathioprine, die talrijke en belangrijke bijwerkingen hebben, waaronder diabetes, hypertensie en osteoporose voor corticosteroïden (alsook het risico van herval na stopzetting van de steroïden), myelosuppressie en hepatotoxiciteit voor methotrexaat, nefrotoxiciteit en hypertensie voor cyclosporine en gastro-intestinale stoornissen en leukopenie voor azathioprine. Bovendien houdt de uitgebreide immunosuppressie die door deze geneesmiddelen wordt veroorzaakt, een verhoogd risico van het ontwikkelen van ernstige bacteriële, schimmel-, en virale en mycobacteriële infecties in, in vergelijking met de beoogde remming van Th2.

## Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling is het beoordelen van de veiligheid op lange termijn van dupilumab wanneer dit wordt toegediend aan volwassen patiënten met atopische dermatitis (AD).

De secundaire doelstelling van het onderzoek is het beoordelen van de immunogeniciteit van dupilumab bij volwassen patiënten met AD, in het kader van herhaalde behandeling, alsook het monitoren van de werkzaamheidsparameters die samenhangen met behandeling op lange termijn.

## Onderzoeksopzet

Dit is een open-label uitbreidingsonderzoek in meerdere centra ter beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van herhaalde dosissen dupilumab bij volwassenen met matige tot ernstige AD, die eerder hebben deelgenomen aan gecontroleerde studies met dupilumab of werden gescreend voor een fase 3-onderzoek (R668-AD-1334 of R668-AD-1416), maar niet konden gerandomiseerd worden omwille van afsluiting van de randomisatie.

De inschrijving zal plaatsvinden in ongeveer 500 onderzoekscentra wereldwijd. Na het geven van geïnformeerde toestemming wordt bij het screeningbezoek beoordeeld of de patiënten geschikt zijn voor het onderzoek. Het screeningbezoek in dit onderzoek kan samenvallen met het laatste bezoek in het voorgaande onderzoek. In dat geval hoeven de beoordelingen die in beide onderzoeken voorkomen slechts één keer uitgevoerd te worden. Geschikte patiënten zullen als startdosis 600 mg SC dupilumab krijgen (300 mg als initiële dosis, gevolgd door een aanvalsdosis van 300 mg) op dag 1 (tenzij de laatst toegediende dosis in het eerdere AD-onderzoek minder dan 4 weken vóór hun eerste dosis in het huidige onderzoek plaatsvond, in welk geval zij 300 mg dupilumab zullen krijgen op dag 1), en daarna verder gaan met 300 mg SC dupilumab qw, te beginnen op dag 8. Patiënten zullen terugkomen voor wekelijkse bezoeken aan de kliniek tot week 4, en dan maandelijks in het eerste jaar, om de twee maanden in het tweede jaar en nadien zoals bepaald in het protocol. Aan patiënten (en/of verzorgers) die bereid en in staat zijn om een aantal dosissen dupilumab toe te dienen buiten de kliniek zal men tijdens de eerste bezoeken aan de kliniek (bijv. bezoeken 2 tot 6) aanleren hoe het onderzoeksgeneesmiddel te injecteren, tenzij hen dit al werd aangeleerd tijdens hun deelname aan het eerdere onderzoek. Deze patiënten zullen het onderzoeksgeneesmiddel zelf injecteren (of ze krijgen het toegediend door een verzorger) in de weken waarvoor geen bezoek aan de kliniek is gepland. Bij specifieke bezoeken aan de kliniek vinden er veiligheids- en laboratoriumtests plaats en worden de klinische effecten beoordeeld.

Bij patiënten die behandeld worden met een verboden geneesmiddel of procedure zal de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel permanent worden stopgezet. Men zal hen echter wel vragen om de beoordelingen voor voortijdige beëindiging en bezoeken voor het einde van het onderzoek te voltooien. Patiënten met een positief resultaat op een test op antilichamen tegen het geneesmiddel (anti-drug antibody, ADA) tijdens hun laatste onderzoeksbezoek (voortijdige beëindiging of einde onderzoek) kan, op basis van de referentietiter op dat ogenblik, gevraagd worden naar de kliniek terug te komen voor het afnemen van bijkomende ADA-monsters voor analyse binnen 6 tot 12 maanden na hun laatste

dosis onderzoeksgeneesmiddel en nadien met tussenpozen van ongeveer 3 tot 6 maanden totdat hun titers vallen binnen de referentietiter.

Er wordt één monster voor DNA-analyse afgenomen bij patiënten die toestemming geven voor deelname aan het optionele genomische deelonderzoek.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Onderzoeksgeneesmiddel: Dupilumab Dosis/toedieningswijze/schema: 300 mg SC elke week (een startdosis van 600 mg SC [300 mg als initiële dosis, gevolgd door een aanvalsdosis van 300 mg] dupilumab zal toegediend worden op dag 1 [tenzij de laatst toegediende dosis in het eerdere AD-onderzoek minder dan 4 weken vóór de eerste dosis in het huidige onderzoek plaatsvond, in welk geval zij 300 mg dupilumab zullen krijgen op dag 1]).

## **Inschatting van belasting en risico**

Aantal bloedafnames: ongeveer 16 mL per bezoek. Een totaal volume van ongeveer 160mL. Patienten kunnen ongemak ondervinden van de naald tijdens de afnames.

Aantal bezoeken aan studiearts/ziekenhuis: tot 23 geplande bezoeken in totaal.

Elk bezoek duurt ongeveer 2 uur.

Subcutane injecties: 149 x 2mL per injectie.

Lichamelijk onderzoek: Zal ongeveer 1 keer per jaar gebeuren.

Vragenlijsten: Zullen 13 keer ingevuld moeten worden.

Dagboek: Zal wekelijks ingevuld moeten worden na elke injectie door het bellen naar een dagboek system.

Potentiele bijwerkingen: gerapporteerde bijwerkingen van de studiemedicatie.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill river Road 777  
Tarrytown NY 10591  
US

### **Wetenschappelijk**

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Old Saw Mill river Road 777  
Tarrytown NY 10591  
US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Deelname aan een eerder klinisch onderzoek van dupilumab voor AD (atopische dermatitis) en voldeed aan één van de volgende:

a. Ontving onderzoeksbehandeling en voltooide de beoordelingen die vereist zijn voor zowel de behandeling als de follow-upperiode van de hoofdonderzoeken in voldoende mate (met uitzondering van de studies in b) zoals gedefinieerd in de protocol van de hoofdonderzoeken; met name, patiënten moeten het bezoek voor het primair eindpunt hebben voltooid en ten minste 50% van de geplande bezoeken in de kliniek en beoordelingen thuis\*). Daarnaast kunnen patiënten die voortijdig met een hoofdonderzoek stoppen (d.w.z., patiënten die het door het protocol gedefinieerd bezoek bij het eind van het onderzoek niet hebben afgelegd) niet in dit open-label uitbreidingsonderzoek worden opgenomen vóór de datum waarop het bezoek bij het eind van het onderzoek normaal gesproken zou hebben plaatsgevonden. Voltooien van de hele follow-upperiode is niet vereist voor de hoofdonderzoeken waar het protocol specifiek een eerdere overgang naar de open-label uitbreiding mogelijk maakt, in welk geval deze vereisten van toepassing zijn tot het moment van deze vroegtijdige overgang.;

\* Bij beoordelingen thuis (d.w.z., door de patiënt gemelde resultaten via IVRS-telefoontjes), kunnen patiënten die minder dan 50% van de beoordelingen hebben voltooid in aanmerking komen als technische problemen (zoals een defect IVRS-systeem) of andere gedocumenteerde objectieve omstandigheden bijdroegen aan de gemiste beoordelingen, onderworpen aan de goedkeuring door de medische monitor.;

b. Ontving onderzoeksbehandeling in elke dupilumab AD studie waarbij het laatste bezoek van de laatste patiënt is afgelegd ongeacht de duur van deelname, vooropgesteld dat de patiënten zich hielden aan de instructies die tijdens het onderzoek werden ontvangen, zoals beoordeeld door de onderzoeker.;

c. Onderging screening in R668-AD-1334 (Liberty AD SOLO 1) of R668-AD-1416 (Liberty AD SOLO 2), maar kon niet worden gerandomiseerd als gevolg van het sluiten van de randomisatie.

Deze patiënten moeten hebben voldaan aan de inclusiecriteria voor de Liberty AD SOLO-

studies

die van toepassing waren bij het screeningsbezoek, met name:

\* chronische AD (volgens de American Academy of Dermatology Consensus Criteria [Eichenfield 2014]), dat ten minste 3 jaar voor het screeningbezoek aanwezig was

\* score op de index van zone en ernst van eczeem (Eczema Area and Severity Index, EASI) \* 16 bij het screeningsbezoek

\* score op de globale beoordeling van de onderzoeker (Investigator's Global Assessment, IGA) \* 3 (op de 0 tot 4 IGA-schaal, waarbij 3 matig is en 4 ernstig is) bij het screeningsbezoek

\* \* 10% van het lichaamsoppervlak (body surface area, BSA) bedekt met AD bij het screeningbezoek

\* Een gedocumenteerde recente voorgeschiedenis (binnen de 6 maanden vóór het screeningbezoek) van onvoldoende respons op een behandeling met topische medicaties of voor wie topische behandeling medisch gezien niet raadzaam is (bijv. vanwege bijwerkingen of veiligheidsrisico's)\*

\*Met de verduidelijkende opmerkingen in de SOLO-protocollen.

Voor deze patiënten moeten de volgende criteria ook van toepassing zijn bij het baselinebezoek in dit

open-label onderzoek:

\* EASI-score \* 16

\* IGA score \* 3

\* \* 10% BSA bedekt met AD

2. Moet \* 18 jaar oud zijn bij de screening

3. Bereid en in staat om alle bezoeken aan de kliniek af te leggen en de onderzoeksprocedures te ondergaan

4. In staat om de onderzoeksgelateerde vragenlijsten te begrijpen en in te vullen

5. Ondertekening van de geïnformeerde toestemming

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

1. Patiënten die tijdens hun deelname aan een eerder klinisch onderzoek met dupilumab een ernstige bijwerking (serious adverse event, SAE) ontwikkelden die geacht werd verband te houden met dupilumab\*, en die naar mening van de onderzoeker of de medische monitor kan aangeven dat voortgezette behandeling met dupilumab een onredelijk risico voor de patiënt kan vormen.

2. Patiënten die tijdens hun deelname aan een eerder klinisch onderzoek met dupilumab een EA ontwikkelden die geacht werd verband te houden met dupilumab\* en er toe leidde dat de onderzoeksbehandeling werd stopgezet, en die naar mening van de onderzoeker of de medische monitor kan aangeven dat voortgezette behandeling met dupilumab een onredelijk risico voor de patiënt kan vormen.

3. Omstandigheden in het eerdere onderzoek met dupilumab in overeenstemming met protocol-gedefinieerde criteria voor permanent stopzetten van het onderzoeksgeneesmiddel, als die geacht werden verband te houden met dupilumab\* of leidden tot door de onderzoeker of sponsor eïnitieerde terugtrekking van de patiënt uit het onderzoek (bijv., niet naleven, niet

in staat om de beoordelingen van het onderzoek te voltooien, enz.) tenzij zulke voorwaarden worden beschouwd als opgelost en zonder verdere consequenties - afhankelijk van de beoordeling van de medisch-monitor en zijn goedkeuring.

\*Opmerking voor exclusiecriteria 1, 2 en 3: In onderzoek dat nog steeds geblindeerd is, worden omstandigheden die geacht worden verband te houden met de onderzoeksbehandeling, geacht verband te houden met dupilumab.

4. Behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel, anders dan dupilumab, binnen 8 weken of binnen 5 halfwaardetijden (indien bekend), welke van de twee het langste is, vóór het baselinebezoek.

5. Behandeling met immunosuppressiva/immuunmodulerende geneesmiddelen (bijv., ciclosporine, mycofenolaatmofetil, IFN-\*, azathioprine, methotrexaat, JAK remmers) binnen 5 halfwaardetijden vóór het baselinebezoek, of een aandoening waarvoor, naar het oordeel van de onderzoeker, waarschijnlijk een dergelijke behandeling(en) tijdens de eerste 4 weken van de onderzoeksbehandeling in het huidige onderzoek nodig is/zijn.

6. Behandeling met immunomodulerende biologische geneesmiddelen, anders dan dupilumab, binnen 5 halfwaardetijden (indien bekend), of 16 weken, welke van de twee het langste is, vóór de eerste dosis in het open-label uitbreidingsonderzoek.

7. Behandeling met een levend (verzwakt) vaccin binnen 12 weken vóór het baselinebezoek.

8. Gepland of verwacht gebruik van verboden medicijnen en procedures tijdens de onderzoeksbehandeling.

9. Een actieve infectie die een systemische behandeling vereist; bij patiënten met een dergelijke infectie moet hun infectie ten minste 1 week vóór de baseline zijn verdwenen om geschikt te zijn voor opname in het onderzoek.

10. Bekende of vermoede immunodeficiëntie, waaronder een voorgeschiedenis van invasieve opportunistische infecties (bijv., tuberculose, histoplasmose, listeriose, coccidioidomycose, pneumocystose, aspergillose), ondanks verdwijnen van de infectie of anderszins terugkerende

infecties met een abnormale frequentie zoals beoordeeld door de onderzoeker.

11. Bekende voorgeschiedenis van infectie met het humane immunodeficiëntievirus (hiv) of hiv-seropositiviteit (hiv-testen is niet vereist bij de screening voor patiënten met een negatief hiv-resultaat binnen het afgelopen 1 jaar vóór de baseline).

12. Bekende voorgeschiedenis van positieve hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg), hepatitis B-kernantigeen (HBcAb), of hepatitis C-antilichaam. Als een patiënt binnen 1 jaar voor de baseline een gedocumenteerd negatief resultaat heeft voor één van deze tests, is die test niet nodig bij de screening. Patiënten met geïsoleerde positieve HBcAb of met positieve hepatitis C antilichaam kunnen extra tests en overleg ondergaan, en kunnen alleen met het onderzoek beginnen als actieve hepatitis B-infectie of dragerschap definitief is uitgesloten, afhankelijk van de schriftelijke goedkeuring door de medische monitor.

13. Voorgeschiedenis van klinische infectie met endoparasieten binnen 12 maanden van het baselinebezoek, anders dan behandelde vaginale trichomoniasis.

14. Aanwezigheid van huidcomorbiditeiten die de onderzoeksbeoordelingen kunnen beïnvloeden.

15. Voorgeschiedenis van maligniteiten binnen 5 jaar vóór het baselinebezoek, met uitzondering van volledig behandelde in situ carcinoom van de cervix, volledige behandelde en verdwenen niet-metastatische squameuze of basaalcelcarcinoom van de huid.

16. Ernstige concomitante ziekte(n) die naar het oordeel van de onderzoeker een negatieve

invloed zou(den) hebben op de deelname van de patiënt aan het onderzoek. Voorbeelden hiervan zijn, maar zijn niet beperkt tot digoxine patiënten met een korte levensverwachting, patiënten met niet onder controle gehouden diabetes (HbA1c  $\geq 9\%$ ), patiënten met cardiovasculaire aandoeningen (bijv., stadium III of IV hartfalen volgens de classificatie van de New York Heart Association), ernstige nieraandoeningen (bijv., patiënten op dialyse), neurologische aandoeningen (bijv., demyeliniseringsziekten), actieve ernstige autoimmuunziekten (bijv., lupus, inflammatoire darmziekte, reumatoïde artritis, enz.), andere ernstige endocrinologische, gastro-intestinale, hepatobiliaire, metabole, long- of lymfeziekten. De specifieke rechtvaardiging voor het uitsluiten van patiënten volgens dit criterium moet opgetekend worden in de onderzoeksdocumenten.

17. Een andere medische of psychologische aandoening (waaronder relevante laboratoriumafwijkingen bij de screening) die, naar het oordeel van de onderzoeker, kunnen wijzen op een nieuwe en/of onvoldoende begrepen ziekte, een onredelijk risico kunnen vormen voor de patiënt als gevolg van zijn/haar deelname aan dit klinisch onderzoek, deelname van de patiënt

onbetrouwbaar kan maken, of de beoordelingen van het onderzoek kunnen verstoren. De specifieke

rechtvaardiging voor het uitsluiten van patiënten volgens dit criterium moet opgetekend worden in de onderzoeksdocumenten.

18. Hoog risico op parasitaire infectie, zoals verblijf in of recent reizen (binnen 12 maanden vóór het baselinebezoek) naar gebieden die endemisch zijn voor endoparasitose, waar de omstandigheden overeenkomen met blootstelling aan parasieten (zoals een langer verblijf, het platteland of de sloppenwijken, gebrek aan stromend water, consumptie van rauw, niet gaar voedsel, of anderszins mogelijk besmet voedsel, contact met dragers en vectoren, enz.), tenzij

daaropvolgende medische beoordeling (bijv., onderzoek van ontlasting, bloedonderzoek, enz.) de mogelijkheid op een parasitaire infectie/besmetting hebben uitgesloten.

19. Voorgeschiedenis van alcohol- of drugsmisbruik binnen 2 jaar vóór het screeningbezoek.

20. Geplande zware operatie tijdens de deelname van de patiënt aan dit onderzoek.

21. De patiënt maakt deel uit van het onderzoeksteam of is een naast familielid van iemand uit het onderzoeksteam.

22. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, of die van plan zijn om tijdens de deelname van de patiënt aan dit onderzoek zwanger te worden of borstvoeding te geven.

23. Vrouwen die niet bereid zijn om gepaste geboortebeperking toe te passen, als ze in de vruchtbare leeftijd\* en seksueel actief zijn. Gepaste geboortebeperking is gedefinieerd als instemming met het consequent toepassen van een effectieve en aanvaarde anticonceptiemethode tijdens de hele duur van het onderzoek en nog 120 dagen na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Dit is onder meer: hormonale anticonceptie, spiraaltje, of condoom + pessarium, of mannelijke partner met gedocumenteerde vasectomie. In bepaalde landen kunnen er aanvullende vereisten voor aanvaardbare anticonceptie gelden op grond van de plaatselijke regelgeving. Onderzoekers in deze landen worden daarvan op de hoogte gesteld in een brief die het protocol verduidelijkt.

\*Voor vrouwen is de menopauze gedefinieerd als ten minste 12 opeenvolgende maanden zonder menstruatie; bij twijfel moet een follikelstimulerend hormoon (FSH) van  $\geq 25$  mE/ml zijn gedocumenteerd. Hysterectomie, bilaterale ovariëctomie, of bilateraal afbinden van de eileiders moet gedocumenteerd zijn, voor zover van toepassing; bij documentatie hoeven

vrouwen met deze condities geen extra anticonceptie te gebruiken.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 3                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 11-03-2016            |
| Aantal proefpersonen:   | 60                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | Dupilumab    |
| Generieke naam: | nvt          |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-11-2015         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-12-2015         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 11-02-2016         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 03-03-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 15-04-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-04-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 16-08-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-11-2016         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 13-02-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 20-02-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-08-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

Goedgekeurd WMO

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Datum:              | 23-08-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 18-09-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-09-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-11-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 11-12-2017         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 28-05-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 01-06-2018         |
| 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            | EUCTR2013-001449-15-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01949311            |
| CCMO               | NL55223.018.15         |

## Resultaten

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Einddatum onderzoek:      | 22-05-2018 |
| Totaal aantal deelnemers: | 51         |