

Een gerandomiseerd, open-label, fase 2-onderzoek ter evaluatie van LY2875358 plus erlotinib en LY2875358-monotherapie bij NKLK-patiënten met verworven resistentie tegen erlotinib en een positieve MET-diagnose

Gepubliceerd: 17-05-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van het algemene responspercentage (ORR) van therapie met LY2875358 plus erlotinib en LY2875358-monotherapie bij patiënten met proto-oncogene (hepatocyt-groefactorreceptor) (MET-) diagnostisch...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38762

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I4C-MC-JTBC (219-726)

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

niet kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Erlotinib, MET positief, niet kleincellige longkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire en co-primaire doelstelling:

ORR: het percentage patiënten met een bevestigde volledige respons (complete response; CR) of partiële respons (PR) ten opzichte van baseline, zoals gedefinieerd in RECIST 1.1 (Eisenhauer et al. 2009)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

- Progressievrije overleving (PFS): de tijd vanaf de datum van registratie voor het onderzoek (randomisatie) tot aan de datum van de eerste waarneming van objectieve progressie of overlijden ongeacht de oorzaak
- Tijd tot ziekteprogressie (TTPD): de tijd vanaf de datum van registratie voor het onderzoek (randomisatie) tot aan de datum van de eerste waarneming van objectieve progressie
- Verandering in tumorgrootte (CTS): de verandering in tumorgrootte vanaf meting bij baseline tot aan meting van de kleinste tumorgrootte tijdens het onderzoek
- Percentage ziektecontrole (DCR): het percentage patiënten in de

analysepopulatie dat een SD heeft of een bevestigde CR of PR ten opzichte van baseline tijdens het onderzoek. De respons is gedefinieerd in RECIST 1.1 (Eisenhauer et al. 2009).

- Duur van respons (DoR): de tijd vanaf de datum van het eerste bewijs van een bevestigde CR of PR tot aan de datum van objectieve progressie of tot aan de datum van overlijden ongeacht de oorzaak, indien dat eerder is. De respons is gedefinieerd in RECIST 1.1 (Eisenhauer et al. 2009).
- Totale overleving (OS): gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot overlijden ongeacht de oorzaak.

Gezondheidsuitkomsten:

De symptomen van de patiënten, de kwaliteit van leven (QoL) en de gezondheidstoestand worden beoordeeld aan de hand van de vragenlijsten QLQ-C30, QLQ-LC13 en EuroQol EQ-5D van de European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Veiligheid:

Adverse events (AE's), serious adverse events (SAE's), lichamelijke onderzoeken, metingen van vitale functies, klinische laboratoriumonderzoeken, stopzetting van de behandeling vanwege toxiciteit, en veiligheid worden beoordeeld aan de hand van de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versie 4.0, van het National Cancer Institute (NCI).

Farmacokinetiek:

De parameters voor erlotinib omvatten de maximale en minimale concentratie bij steady state ($C_{ss,max}$ en $C_{ss,min}$) en de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve tijdens het doseringsinterval bij steady state (AUC^*,ss). De parameters voor LY2875358 omvatten mogelijk systemische klaring (systemic clearance; CL), distributievolume (V), $C_{ss, min}$ en modelparameters voor doelgedieerde geneesmiddeldispositie (target-mediated drug disposition; TMDD), zoals receptorgedieerde klaring, niet-receptorgedieerde klaring, het volume van het centrale compartiment en het volume van het perifere compartiment.

Verkennde-biomarkers:

Er worden mogelijk tumorweefsel en bloedmonsters afgenomen en geanalyseerd op kandidaat-biomarkers die verband houden met de MET- en EGFR-sigtaalroutes of de NKLK-biologie. Er worden mogelijk tumormonsters geanalyseerd op biomarkers, met inbegrip van maar niet noodzakelijkerwijs beperkt tot MET-eiwitexpressie, MET- en EGFR-amplificatie, HGF-eiwitexpressie en EGFRmt-status (waaronder T790M). De bloedmonsters kunnen onder meer maar niet noodzakelijkerwijs uitsluitend worden onderzocht op parameters omtrent de circulerende HGF-concentratie en het extracellulaire gekliefte domein van MET (MET ECD). Mogelijk wordt het gehalte aan biomarkers in het bloed uit de onderzoeksperiode vergeleken met het niveau bij baseline. Daarnaast kan er een evaluatie worden verricht van het tijdsverloop van de biomarkerconcentratie in het bloed tijdens de onderzoeksperiode en de FK/FD-relatie van biomarkers.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In onderzoek I4C-MC-JTBC (JTBC) wordt de hypothese onderzocht dat de verworven resistentie tegen erlotinib bij patiënten met niet-kleincellige longkanker (NKLK) met positieve MET-diagnose kan worden verholpen door behandeling met LY2875358 plus erlotinib, te meten aan de hand van het algemene responspercentage (overall response rate; ORR). In het onderzoek zal ook worden bekeken of LY2875358-monotherapie een klinische werking heeft in deze patiëntenpopulatie, te meten aan de hand van de ORR.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van dit onderzoek is het evalueren van het algemene responspercentage (ORR) van therapie met LY2875358 plus erlotinib en LY2875358-monotherapie bij patiënten met proto-oncogene (hepatocyt-groefactorreceptor) (MET-) diagnostisch positieve (MET-diagnostiek [+]) niet-kleincellige longkanker (NKLK) en verworven resistentie tegen erlotinib.

Als co-primair doel zal in dit onderzoek de ORR van therapie met LY2875358 plus erlotinib en LY2875358-monotherapie worden geëvalueerd in de subpopulatie patiënten met een MET-hoge expressiestatus, gebaseerd op hun NKLK-tumormonster bij progressie na erlotinib.

De secundaire doelen van het onderzoek zijn als volgt:

- Het evalueren van de werkzaamheidsvariabelen:
- Progressievrije overleving (progression-free survival; PFS)
- Tijd tot ziekteprogressie (time to progressive disease; TTPD)
- Verandering in tumorgrootte (change in tumor size; CTS)
- Percentage ziektecontrole (disease control rate; DCR)
- Duur van respons (duration of response; DoR)
- Totale overleving (overall survival; OS)
- Het evalueren van de maatstaven voor door patiënten gemelde uitkomsten
- Het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van LY2875358 bij gecombineerde toediening met erlotinib of als monotherapie
- Het evalueren van de farmacokinetiek van LY2875358 bij gecombineerde toediening met erlotinib en als monotherapie
- Het evalueren van de incidentie en de serumspiegels van antitherapeutische antilichamen tegen LY2875358

De verkennende doelen van dit onderzoek zijn als volgt:

- Het evalueren van het primaire doel en alle secundaire doelstellingen bij de subpopulatie patiënten met een MET-hoge

expressiestatus en bekende activerende EGFRmt, gebaseerd op het NKLK-tumormonster bij progressie na erlotinib

- Het beoordelen van tumorweefsel en bloed op verdere biomarkers die verband houden met de MET- en EGFR-signaalroute of NKLK-biologie (eventueel met inbegrip van maar niet noodzakelijkerwijs beperkt tot MET-eiwitexpressie, MET- en EGFR-amplificatie, HGF-eiwitexpressie, EGFRmt-status [waaronder T790M]) en het mogelijke verband hiervan met de doelstellingen van het onderzoek (waaronder de farmacokinetische/farmacodynamische [FK/FD] relatie van biomarkers).
- Het evalueren van de PFS van het centrale zenuwstelsel (CZS) en de PFS buiten het CZS

Onderzoeksopzet

Onderzoek I4C-MC-JTBC (JTBC) is een multicentrisch, gerandomiseerd, open-label, parallel, ongecontroleerd fase 2 onderzoek ter evaluatie van LY2875358 plus erlotinib versus LY2875358-monotherapie bij NKLK-patiënten met een MET-diagnose (+) en verworven resistentie tegen erlotinib. Uitsluitend patiënten met gemetastaseerde (stadium IV) NKLK-tumormonsters en een MET-diagnose (+), zoals vastgesteld door het centrale laboratorium voor onderzoek JTBC, komen in aanmerking voor registratie. De patiënten moeten in ieder geval in de afgelopen 28 dagen een gedocumenteerde radiografische progressie hebben tijdens een doorlopende behandeling met erlotinib-monotherapie (*verworven resistentie tegen erlotinib*) en hebben ofwel een activerende EGFRmt of objectief klinisch baat gehad bij de meest recente erlotinibtherapie. De patiënten mogen sinds de meest recente radiografische progressie geen andere interverniërende systemische behandeling hebben ondergaan dan erlotinib, welke naar inzicht van de onderzoeker tot de start van de onderzoeksbehandeling voortgezet mag worden. Patiënten die bij progressie de behandeling met erlotinib gestaakt hebben, dienen niet later dan 28 dagen na stopzetting van het erlotinibgebruik met de behandeling in het kader van het JTBC-onderzoek te beginnen. In onderzoek JTBC wordt de hypothese onderzocht of verworven resistentie tegen erlotinib kan worden verholpen door een behandeling met LY2875358 plus erlotinib, zoals gemeten aan de hand van de ORR. In het onderzoek zal ook bekeken worden of LY2875358-monotherapie een klinische werking heeft in deze patiëntenpopulatie. Er zullen ongeveer 100 patiënten aan onderzoek JTBC deelnemen. Na registratie en afronding van de screeningsprocedures zullen alle geschikte patiënten op een 3:1-basis gerandomiseerd worden in:

Onderzoeksarm A:

- LY2875358-dosis van 750 mg als infusie van 1,5 uur (dag 1 en 15 van een cyclus van 28 dagen)
- Erlotinib 150 mg (dagelijks tijdens een cyclus van 28 dagen)

Onderzoeksarm B:

- LY2875358-dosis van 750 mg als infusie van 1,5 uur (dag 1 en 15 van een cyclus van 28 dagen)

De randomisatie wordt gestratificeerd overeenkomstig:

- De functionele status overeenkomstig de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): 0 vs. 1 vs. 2
- Het aantal eerdere chemotherapeutische behandelingen: 0 vs. 1 vs. ≥ 2

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproduct, dosering en wijze van toediening: • LY2875358 in een dosis van 750 mg, gegeven op dag 1 en 15 van een cyclus van 28 dagen, gelyofiliseerd in flacons voor intraveneuze (i.v.) toediening • Erlotinib in een dagelijkse dosis van 150 mg gedurende een cyclus van 28 dagen, als tabletten voor orale toediening Geplande behandelingsduur: ongeveer 6 maanden Behandelperiode: tot aan ziekteprogressie of het optreden van onaanvaardbare toxiciteit (of beide) Follow-upperiode op korte termijn (na stopzetting): 30 dagen Follow-upperiode op lange termijn (begint 1 dag na follow-up op korte termijn): tot aan overlijden of voltooiing van het onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Er zijn risico's verbonden aan het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel, erlotinib en de onderzoeksprocedures. Een overzicht treft u aan in de risico bijlage van de patienteninformatie. Daarnaast kunnen de combinatie van geneesmiddelen en de onderzoeksprocedures andere, onbekende risico's met zich meebrengen.

Omdat deze patienten ernstig ziek zijn en de behandelingsmogelijkheden beperkt, is het van belang geneesmiddelen te ontwikkelen die de levensduur en kwaliteit van leven zoveel mogelijk verbeteren.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Lilly Corporate Center 1
Indianapolis IN46285
US

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Lilly Corporate Center 1
Indianapolis IN46285
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] Hebben een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van gemetastaseerde NKLC, stadium IV, ten tijde van opname in het onderzoek (American Joint Committee on Cancer Staging Criteria for NSCLC, 7e editie; Edge et al. 2009) en moeten, naar oordeel van de onderzoeker, een geschikte kandidaat zijn voor de experimentele behandeling.

[2] Hebben ten minste 1 meetbare laesie buiten het CZS waarvan de aanwezigheid kan worden beoordeeld aan de hand van standaardtechnieken volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) (Eisenhauer et al. 2009). Bij patiënten die voorheen bestralingstherapie hebben ondergaan, moeten er meetbare laesies zijn - als deze de enige locatie van de ziekte vormen - buiten een eerder radiotherapeutisch veld, tenzij er sinds de laatste bestraling ziekteprogressie is gedocumenteerd.

[3] Hebben ten minste binnen de afgelopen 28 dagen een gedocumenteerde radiografische ziekteprogressie (gebruik RECIST versie 1.1 als richtsnoer voor het bepalen van de progressie) tijdens de doorlopende behandeling met erlotinib-monotherapie (minimum $\geq$ 100 mg erlotinib/dag). De patiënten mogen sinds de meest recente radiografische progressie bij gebruik van erlotinib geen andere interveniërende systemische behandeling hebben ontvangen dan erlotinib, dat naar inzicht van de onderzoeker tot de start van de onderzoeksbehandeling mag worden voortgezet. Patiënten die de behandeling met erlotinib bij progressie hebben gestaakt, dienen de behandeling in het kader van het JTBC-onderzoek niet later dan 28 dagen na stopzetting van erlotinib te starten.

OPMERKING: patiënten met uitsluitend ziekteprogressie in het centrale zenuwstelsel (CZS) komen niet in aanmerking.

[4] Hebben één van het volgende of beide:

- Moleculair bewijs van een activerende EGFRmt waarvan bekend is dat deze verband houdt met gevoeligheid voor EGFR-TKI-geneesmiddelen (G719X, deletie van exon 19, L858R, L861Q; verdere activering van EGFRmt is mogelijk in de toekomst indien dit, na overleg met de sponsor, wordt ondersteund door wetenschappelijk bewijs) op basis van een tumormonster dat is onderzocht met een gevalideerde EGFRmt-assay (een assay die is

goedgekeurd door de toezichhoudende instantie of een assay die overeenkomstig de richtlijnen van de plaatselijke instelling is gevalideerd in een plaatselijk laboratorium).

- Objectief klinisch voordeel van de meest recente behandeling met erlotinib, zoals bepaald aan de hand van ofwel gedocumenteerde partiële of volledige respons of stabiele ziekte ≥ 6 maanden, zoals gedefinieerd in RECIST versie 1.1, bij afwezigheid van radiografische progressie na aanvang met erlotinib. Patiënten met enkel symptomatische verbeteringen tijdens het gebruik van erlotinib maar zonder bijbehorend bewijs van een radiografisch stabiele ziekte komen niet in aanmerking.

[5] Hebben een vastgestelde MET-diagnose (+), zoals bepaald door het centrale laboratorium voor het JTBC-onderzoek, op basis van onderzoek van een NKLK-tumormonster dat op een willekeurig moment is verkregen (d.w.z. ten tijde van de NKLK-diagnose of later). De eisen aan de tumormonsters worden beschreven in paragraaf 10.4.1. Zie paragraaf 4 voor een definitie van de MET-diagnose (+).

OPMERKING: Om de mogelijke vertraging bij het starten van de behandeling te beperken, kan er een prescreening plaatsvinden op de expressiestatus van het MET-eiwit van tumormonsters, afgenomen op een willekeurig moment, terwijl de patiënt nog steeds de erlotinib-monotherapie volgt en nog niet vooruitgaat, mits er een redelijke kans is dat de patiënt kan voldoen aan alle andere geschiktheidscriteria bij progressie na erlotinib.

[6] Aanwezigheid van een tumormonster afkomstig van een laesie buiten het CZS of de bereidheid van de patiënt om een tumorbiopsie te ondergaan van een laesie buiten het CZS, bij progressie na erlotinib. Het tumormonster moet waar mogelijk worden afgenomen uit een verergerende laesie tijdens het gebruik van erlotinib. De eisen aan de tumormonsters worden beschreven in paragraaf 10.4.1.

[7] Functionele status van ≤ 2 op de ECOG-schaal (Eastern Cooperative Oncology Group) (zie bijlage 3).

[8] Hebben voldoende orgaanwerking, zoals als volgt aangetoond:

- Hematologisch: absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$ en hemoglobine ≥ 8 g/dl. De patiënten mogen, naar inzicht van de onderzoeker, transfusies met erytrocyten ontvangen om op dit hemoglobinegehalte te komen. De eerste behandeling mag pas 14 dagen na de transfusie met erytrocyten starten.

- Hepatisch: bilirubine $\leq 1,5$ keer de bovengrens van normaal (ULN), albumine ≥ 25 g/l alkalinefosfatase (ALP) en alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaat-aminotransferase (AST) $\leq 2,5$ keer ULN of ≤ 5 keer ULN bij patiënten met levermetastasen.

- Renaal: serumcreatininegehalte $\leq 1,5 \times$ ULN of berekende serumcreatinineklaring ≥ 50 ml/min, overeenkomstig de methode van Cockcroft en Gault (bijlage 3).

[9] Patiënten die orale anticoagulantia (bijv. warfarine) vereisen, komen - naar oordeel van de onderzoeker - in aanmerking, mits er grotere waakzaamheid is ten aanzien van de controle op de INR. Indien dit medisch passend is en de behandeling beschikbaar is, kan de onderzoeker ook overwegen deze patiënten over te zetten op laagmoleculair-gewicht heparinen die naar verwachting geen wisselwerking hebben met LY2875358 of erlotinib.

[10] Zijn een man of vrouw van ten minste 18 jaar oud (of ouder indien vereist krachtens de plaatselijke wet- of regelgeving) ten tijde van de screening.

[11] Patiënten in de vruchtbare leeftijd (beide geslachten) die in aanmerking komen voor deelname moeten instemmen met het gebruik van effectieve anticonceptiemethodes (hormonale methoden of barrièremethoden) gedurende de onderzoeksperiode en ten minste 12 weken na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling, of langer indien vereist door de plaatselijke regelgeving.

Vrouwen die zwanger kunnen raken, moeten binnen 7 dagen vóór registratie negatief testen op zwangerschap, gebaseerd op een zwangerschapstest van serum, en mogen ook geen borstvoeding geven.

[12] Zijn in staat om tabletten door te slikken.

[13] Hebben naar oordeel van de onderzoeker een geschatte levensverwachting van ten minste 12 weken.

[14] Hebben voorafgaand aan studiegerelateerde procedures schriftelijk hun toestemming/instemming gegeven en zijn bereid om zich voor de duur van het onderzoek beschikbaar te stellen en de volgende onderzoeksprocedures te volgen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

[15] Zijn momenteel ingeschreven voor of zijn in de afgelopen 30 dagen gestopt met een klinisch onderzoek naar een onderzoeksproduct of met niet-goedgekeurd gebruik van een geneesmiddel of hulpmiddel, of doen tegelijkertijd mee aan een ander type medisch onderzoek dat als wetenschappelijk of medisch onverenigbaar met dit onderzoek wordt beschouwd.

[16] Hebben dit onderzoek al afgerond of hebben zich daaruit teruggetrokken (met uitzondering van patiënten die vóór registratie opnieuw gescreend zijn) of zijn al eerder behandeld met LY2875358 of een andere MET-gericht experimenteel therapeuticum (met inbegrip van maar niet beperkt tot: XL184, ARQ197, MetMab, crizotinib). Er gelden geen beperkingen voor systemische behandelregimes (waaronder andere EGFR-gerichte therapieën) voorafgaand aan de meest recente progressie bij gebruik van erlotinib-monotherapie.

[17] Hebben een ernstige bijkomende systemische stoornis (bijv. een actieve infectie waaronder het humane immunodeficiëntievirus) of een significante hartziekte (bijv. anamnese van New York Heart Association klasse ≥ 3 , instabiele angina, myocardinfarct) in de 6 maanden voorafgaand aan toediening van het onderzoeksgeneesmiddel die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen van de patiënt om het protocol na te leven in gevaar kan brengen.

[18] Hebben interstitiële pneumonie of interstitiële fibrose van de long die, naar de mening van de onderzoeker, de patiënt of de onderzoeksbehandeling met erlotinib in gevaar kan brengen.

[19] Hebben pleura-effusie, pericardvocht of ascites waarvoor om de week of vaker drainage nodig is.

[20] Hebben een anamnese van een andere maligniteit, met uitzondering van basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid en/of in situ-carcinoom van de cervix of andere solide tumoren die gedurende ten minste 3 jaar voorafgaand aan het onderzoek curatief en zonder aanwijzingen voor recidief zijn behandeld.

[21] Hebben minder dan 2 weken voor aanvang van de onderzoeksbehandeling een grote operatie ondergaan.

[22] Verkeren in een situatie (bijv. psychisch, geografisch) die naleving van de onderzoeks- en follow-upprocedures belemmert of zijn als patiënt, naar oordeel van de onderzoeker, ongeschikt als kandidaat voor het onderzoek.

[23] Zwangere of zogende vrouwen.

[24] Hebben symptomatische CZS-metastasen (computertomografie [CT] bij baseline van het hoofd of magnetische kernspinresonantie [MRI] van de hersenen is bij alle patiënten vereist. Voor patiënten met bekende CZS-metastasen is doorlopende CZS-bewaking met behulp van dezelfde modaliteit nodig, met de helft van de frequentie die gehanteerd wordt bij beeldvorming buiten het CZS).; Patiënten met asymptomatische CZS-metastasen komen in aanmerking als ze ten minste 2 weken voorafgaand aan randomisatie of na operatieve resectie ten minste 28 dagen voorafgaand aan randomisatie klinisch stabiel zijn wat betreft de neurologische functie en ofwel onbehandeld zijn en geen steroïden of anticonvulsiva nodig hebben voor het beheersen van de symptomen die gepaard gaan met CZS-metastasen of na hersenbestraling (bestralingstherapie van de volledige hersenen, focale bestralingstherapie en stereotactische radiochirurgie) geen steroïden meer gebruiken. Bij de patiënt mogen vóór de behandeling geen aanwijzingen zijn voor graad ≥ 1 CZS-hemorragie, gebaseerd is op een MRI of i.v. contrastversterkte CT (binnen 2 weken vóór de randomisatie uitgevoerd).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-10-2013
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LY2875358

Generieke naam:	na
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tarceva
Generieke naam:	Erlotinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement

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	EUCTR2012-005477-31-NL
CCMO	NL44552.056.13