

Een fase II , gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met radium 223 dichloride in combinatie met exemestaan en everolimus versus placebo in combinatie met exemestaan en everolimus wanneer toegediend bij patiënten met gemetastaseerde HER2 negatieve hormoonreceptorpositieve borstkanker met botmetastasen

Gepubliceerd: 01-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van radium 223 dichloride in combinatie met exemestaan en everolimus bij patiënten met humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2) negatieve,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44036

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BAY 88-8223/17096

Aandoening

- Borstaandoeningen

Synoniemen aandoening

Borstkanker, HER2 negatieve met naar het bot uitgezaaide borstkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, Botmetastase, Radium-223

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is:

- * Symptomatische skeletvoorvalvrije overleving (SSEFS - 'symptomatic skeletal eventfree survival')

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- * Algemene overleving
- * Tijd tot gebruik van opiaten voor kankerpijn
- * Tijd tot pijnprogressie
- * Tijd tot cytotoxische chemotherapie
- * Radiologische progressievrije overleving (rPFS - 'radiological progression-free survival')
- * Veiligheid, op korte en lange termijn, met inbegrip van nieuwe primaire

maligniteiten en hemopoëtische reserve voor verdraagbaarheid van volgende chemotherapie

Het onderzoek omvat ook de volgende verkennende eindpunten:

- * Tijd tot eerste symptomatische skeletvorval (SSE - 'symptomatic skeletal event') tijdens het onderzoek
- * Tijd tot progressie van botspecifieke alkalische fosfatase (ALP)
- * Respons van botspecifieke ALP in week 12 en einde van behandeling (EB)
- * Botspecifieke rPFS
- * Gebruik van hulpmiddelen
- * Biomarkerbeoordelingen
- * Tijd tot eerste metastasen van de ingewanden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De behandelopties voor patienten met predominante bot metastases met borstkanker is nog steeds nihil.

Radium-223 chloride heeft significante antitumor activiteit aangetoond in fase II en fase III studies bij patiënten met een bot overheersende uitgezaaide CRPC en in de fase II-uitgezaaide borstkanker onderzoek.

Het veiligheidsprofiel en verdraagzaamheid van radium-223 dichloride blijken in deze studie populatie aanvaardbaar.

Deze studie wordt geblindeerd, gerandomiseerde en placebogecontroleerde uitgevoerd voor Radium-223 dichloride, en het is ongeblindeerd voor standaard-of-care exemestaan en everolimus behandeling die alle patienten (beide armen) zullen krijgen. De beste medische en ondersteunende zorg zal in beide armen worden gegeven.

Het werkingsmechanisme van de exemestaan en everolimus therapie verschilt van die van radium 223.

De AI exemestaan verbindt zich aan de actieve plaats van het enzym aromatase, waardoor de inactivering op de primaire plaatsen van oestrogensynthese en perifere weefsels zoals vetweefsel, spier en borstweefsel die postmenopausale vrouwen hebben.

Everolimus is een selectieve mTOR remmer en werkt door zich te richten op de mTOR route waarvan men denkt dat het de aandrijving is van endocriene resistentie in borstkanker. Radium-223 dichloride levert alfastraling bot laesies van borstkanker. Op basis van deze individuele effecten, is de verwachting dat radium-223 chloride behandeling zal verlengen van SSE-FS in vergelijking met placebo, wanneer het wordt toegediend aan HER2-negatieve, hormoonreceptor positieve gemetastaseerde borstkanker patiënten met botmetastasen die standaard behandeling ondergaan met exemestaan ontvangen en everolimus.

Doel van het onderzoek

De doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van radium 223 dichloride in combinatie met exemestaan en everolimus bij patiënten met humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2) negatieve, hormoonreceptorpositieve borstkanker met botmetastasen.

Onderzoeksopzet

Internationaal, fase II, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen. De randomisatie wordt gestratificeerd volgens:

- * Geografisch gebied (Europa/Noord-Amerika [met inbegrip van Israël] versus Azië)

- * Voorafgaande hormoontherapielijnen bij metastasen (1 versus 2 of meer): voor het tellen van het aantal voorafgaande hormoontherapielijnen wordt uitsluitend een verandering van het hormoonmiddel als gevolg van progressie als een nieuwe therapielijns beschouwd. Een overschakeling van hormoontherapie met één middel naar een ander middel als gevolg van toxiciteit of om andere redenen (bv. voorkeur van de patiënt), zonder progressieve ziekte op het moment van de overschakeling, wordt als één lijn beschouwd, hoewel 2 verschillende middelen zijn toegediend.

- * Voorafgaande SRE's (1 versus 2); ten behoeve van stratificatie van voorafgaande SRE's mag een procedure die verband houdt met een SRE, zoals een orthopedische chirurgische ingreep voor het behandelen van een pathologische botfractuur, niet als een afzonderlijk voorval worden beschouwd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten van het onderzoek krijgen exemestaan en everolimus. U krijgt ook een van de volgende behandelingen: - behandelingsgroep 1: radium 223 dichloride wordt één keer om de 4 weken intraveneus toegediend (in een ader). - behandelingsgroep 2: zoutoplossing

wordt één keer om de 4 weken intraveneus toegediend (in een ader). Welke van deze behandelingen u krijgt, wordt door het lot bepaald (zoals het opgooien van een muntstuk).

Inschatting van belasting en risico

Verwachte voordelen van de behandeling met radium-223 dichloride bevatten verlenging van symptomatische skelet gebeurtenis-vrije overleving (SSE FS), OS en radiologische progressievrije overleving (RPFs), vertraging van TSE's, palliatie van pijn in de botten, en de verbetering van de kwaliteit van het leven.

Het risicoprofiel toegeschreven aan radium-223 dichloride is gunstig vergeleken met de beschikbare producten voor de behandeling van metastatische borstkanker. De verwachte risico's die na gebruik van radium-223 dichloride voorkomen zijn; maag (constipatie, transiënte maar behandelen diarree, misselijkheid en overgeven); hematologische (voorbijgaande vermindering van het aantal neutrofielen, milde tot matige myelosuppressie, lage rang trombocytopenie). Vanwege de radioactieve aard, heeft radium-223 dichloride het potentieel op langdurige toxiciteit zoals andere primaire kanker. Huidige lopende studies hebben een verlengde follow-up van 7 jaar om dit in te schatten.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Kaiser-Wilhelm-Allee NA
Leverkusen 51368
DE

Wetenschappelijk

Bayer

Kaiser-Wilhelm-Allee NA
Leverkusen 51368
DE

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)

- * Ze moeten schriftelijke geïnformeerde toestemming hebben gegeven. De patiënten moeten in staat zijn de schriftelijke geïnformeerde toestemming te begrijpen en bereid zijn die te ondertekenen. Een ondertekend informatie- en toestemmingsformulier moet op de juiste manier zijn verkregen voordat een onderzoeksspecifieke procedure wordt uitgevoerd.
- * Documentatie van histologische of cytologische bevestiging van oestrogeenreceptorpositief (ER+) en HER2 negatief adenocarcinoom van de borst moet beschikbaar zijn. De humane epidermale groeifactorreceptor 2 status moet worden bepaald door een geaccrediteerd/door het Ministerie van Volksgezondheid goedgekeurd laboratorium aan de hand van immunohistochemie, fluorescentie in situ hybridisatie (FISH) , chromogene in situ hybridisatie (CISH) of andere gevalideerde in situ hybridisatie (ISH) testen voor het opsporen van HER2 genen expressie.
- * Tumoren (van ofwel primaire locaties of metastasen) moeten ER+ zijn, gedefinieerd als * 10% positieve tumorkernen in het geanalyseerde monster.
Oestrogeenreceptorpositieve/progestageenreceptorpositieve (PR+) en ER+/ progestageen receptor negatieve (PR) patiënten komen in aanmerking, terwijl oestrogeen receptor negatieve (ER -)/PR+ en ER/PR ziekte niet in aanmerking komen.
- * Vrouwen (* 18 jaar oud) met gemetastaseerde borstkanker die niet in aanmerking komen voor een curatieve behandeling met een chirurgische ingreep of radiotherapie. Vrouwen van vruchtbare leeftijd en hun mannelijke partners moeten ermee akkoord gaan doeltreffende anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en tot 6 maanden na voltooiing van de behandeling met radium 223 dichloride/placebo.
- * Documentatie van menopauzale status: postmenopauzale patiënten of premenopauzale patiënten met bestraling van de eierstokken of concomitante therapie met een LH-RH- (luteïniserend hormoon-*releasing* hormoon) agonist/antagonist komen in aanmerking.
- premenopauzale patiënten met bestraling van de eierstokken of concomitante therapie met een LH-RH-agonist/antagonist moeten een plasma-/serumoestradiolanalyse hebben van <20 pg/ml bij de screening binnen 7 dagen vóór randomisatie. Deze patiënten moeten ook een negatieve zwangerschapstest hebben bij de screening en instemmen met een doeltreffende methode van anticonceptie zoals aanbevolen door hun behandelend arts.
- o Postmenopauzale status wordt gedefinieerd met:
- o * 55 jaar oud en gedurende één jaar of langer amenorroe, of

o < 55 jaar oud en gedurende één jaar of langer amenorroe met een testresultaat voor oestradiol plasma-/serumoestradiol van < 20 pg/ml

o bilaterale ovariëctomie

NB: Bestraling van de eierstokken of behandeling met een LHRHagonist/antagonist is toegelaten voor inductie van ovariële suppressie.

o Patiënten met bestraling van de eierstokken of gelijktijdige behandeling met een luteïniserend hormoonafgevend hormoon (LHRH)agonist/antagonist moeten een negatieve zwangerschapstest hebben en ermee akkoord gaan een doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken, zoals hun behandelende artsen aanbevelen.

* Patiënten met een botdominante ziekte (met of zonder metastasen in weke delen, met inbegrip van lymfeklieren) met ten minste 2 skeletmetastasen, vastgesteld bij baseline aan de hand van botscintigrafie en bevestigd aan de hand van computertomografie (CT)/magnetische kernspinresonantie (MRI). De aanwezigheid van metastasen in weke delen (huid, subcutaan, spier, vet, lymfeklieren) en/of viscerale metastasen is toegestaan.

* Meetbare of nietmeetbare ziekte (maar radiologisch evalueerbaar) volgens de criteria van Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1. Alle ziektelast moet binnen 3 weken vóór randomisatie worden beoordeeld bij baseline aan de hand van een CT of MRIscan van de borstkas, het bekken en de buik, en zo nodig eventuele bijkomende velden. Voor alle patiënten moet bij baselinebinnen 3 weken vóór randomisatie ook een botscan met technetium-99m worden uitgevoerd.

Een CT /MRI scan uitgevoerd als onderdeel van de standaardpraktijk in de 6weken3 weken vóór de randomisatie en standaardzorg zorgstandaard van botscans met Tc99m die heeft plaatsgevonden in de 63 weken vóór de randomisatie zijn aanvaardbaar.

Een positronenemissieomografie- (PET) scan met ¹⁸Fnatriumfluoride/F-18-fluorodeoxyglucose (FDG), indien uitgevoerd als onderdeel van beeldvorming volgens de zorgstandaard, kan worden gebruikt als aanvulling op CT scan/MRI conform de richtlijnen van RECIST 1.1. In geval van een FDG PET/CT-scan, kan de CT-component van de scan alleen worden gebruikt voor tumormetingen als het centrum kan documenteren dat de diagnostische kwaliteit van de CT identiek is aan die van een diagnostische CT (zie ook bijlage 16.2). FDG PET/CT of NaF PET/) is aanvaardbaar als alternatief voor een botscan met technetium99m als dat de standaardzorgzorgstandaard is in de instelling en op voorwaarde dat dezelfde beeldverwervingsmodaliteit van de botten tijdens het gehele onderzoek wordt gebruikt.

* Patiënten moeten recidiverende/progressieve ziekte hebben gehad na een behandeling met een niet-steroïdale aromataseremmer (letrozol of anastrozol) in een adjuvante of metastatische setting.

* Patiënten moeten ten minste één hormoontherapielijijn voor metastasen hebben gekregen.

NB: Een verandering van hormoonmiddel als gevolg van progressie (volgens het oordeel van de onderzoeker) wordt als een nieuwe therapielijijn beschouwd. Een overschakeling van hormoontherapie met één middel naar een ander middel als gevolg van toxiciteit of om andere redenen (bv. voorkeur van de patiënt), zonder progressieve ziekte op het moment van de overschakeling, wordt als één lijn beschouwd, hoewel 2 verschillende middelen zijn toegediend.

* Patiënten die volgens de beoordeling van de onderzoeker en conform het lokale label geschikt zijn voor behandeling met exemestaan en everolimus als tweedelijns-hormoonbehandeling of latere hormoontherapielijijn bij metastasen. Patiënten die in dit onderzoek worden opgenomen (ondertekening van geïnformeerde toestemming),

starten de behandeling met exemestaan en everolimus na de randomisatie ofwel vóór of tegelijkertijd met de eerste injectie met radium 223 dichloride./placebo. Patiënten die al exemestaan en everolimus krijgen voordat ze in het onderzoek worden opgenomen, komen niet in aanmerking

* Patiënten mogen niet meer dan twee skeletgerelateerde voorvallen (SRE's) hebben gehad voordat ze in het onderzoek worden opgenomen, welke worden gedefinieerd als: uitwendige radiotherapie (EBRT) voor botpijn, pathologische botfractuur (met uitzondering van majeur trauma), ruggenmergcompressie en/of orthopedische chirurgische procedure. Patiënten zonder voorafgaande SRE's worden niet toegelaten.

NB: Voor het tellen van voorafgaande SRE's mag een procedure die verband houdt met een SRE, zoals een orthopedische chirurgische ingreep voor het behandelen van een pathologische botfractuur, niet als een afzonderlijk voorval worden beschouwd.

* Patiënten moeten worden behandeld met bisfosfonaten of denosumab gedurende ten minste 3 maanden1 maand voordat de onderzoeksbehandeling start.

* Asymptomatische of licht symptomatische borstkanker. Een score van 0 tot 1 voor ergste pijn (WPS - 'worst pain score') op vraag nr. 3 van de Brief Pain Index-Short Form (BPISF) (ergste pijn in de laatste 24 uur) wordt als asymptomatisch beschouwd en een WPS van 2 tot 3 wordt als licht symptomatisch beschouwd. Tijdens de screeningperiode moet dit eenmaal worden beoordeeld.

* Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus (PS) 0 of 1

* Levensverwachting * 6 maanden

* Laboratoriumvereisten:

o Absolute neutrofielentelling * $1,5 \times 10^9/l$

o Trombocytentelling * $100 \times 10^9/l$ zonder trombocytentransfusie in de 3 weken vóór de randomisatie

o Hemoglobine (Hb) * 9,0 g/dl (90 g/l; 5,6 mmol/l) zonder transfusie of erytropoëetine in de 6 weken vóór de randomisatie

o Totaal bilirubine * $1,5 \times$ normale bovengrens (ULN) van de instelling (behalve voor patiënten bij wie gilbertsyndroom is gedocumenteerd)

o Aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT) * $2,5 \times$ ULN van de instelling; ASAT en ALAT waarden boven de ULN mogen geen verband houden met levermetastasen

o Creatinine * $1,5 \times$ ULN

o Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid * 30ml/min/1,73 m², volgens de verkorte formule van Modification of Diet in Renal Disease

o International normalized ratio van protrombinetijd (INR) en partiële tromboplastinetijd (PTT) of geactiveerde PTT * $1,5 \times$ ULN. Patiënten die worden behandeld met warfarine of heparine mogen aan het onderzoek deelnemen als er volgens de voorgeschiedenis geen onderliggende afwijking bestaat voor coagulatieparameters; INR/PTT moeten wekelijks worden geëvalueerd totdat stabiliteit wordt bereikt (zoals gedefinieerd volgens de lokale zorgstandaard en gebaseerd op de INR/PTT waarden voorafgaand aan het onderzoek)

* De patiënt moet in staat zijn orale medicatie door te slikken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

- * HER2 positieve borstkanker (immunohistochemie [IHC] = 3+, positieve FISH of positieve CISH); twijfelachtige of onbekende HER2 status
NB: Patiënten met 3+ volgens IHC kunnen niet worden geselecteerd, ongeacht hun FISH/CISH of ander ISH gevalideerde test status, en patiënten met positieve FISH/CISH/ander ISH gevalideerde test (* 2 amplificaties) kunnen evenmin worden geselecteerd, ongeacht de IHC bevindingen. Patiënten met 2+ volgens IHC komen niet in aanmerking als geen negatieve FISH/CISH/ander ISH gevalideerde test voor het opsporen van HER2 gen expressie beschikbaar is.
- * Patiënten met een onmiddellijk levensbedreigende viscerale ziekte, voor wie chemotherapie de voorkeursbehandeling is.
- * Lymfangitis carcinomatosa
- * Patiënten met ascites die binnen 2 weken vóór toelating tot het onderzoek (handtekening op informatie- en toestemmingsformulier) en tijdens de screeningsperiode paracentesis nodig hebben.
- * Patiënten met een van de volgende kankers:
 - o Inflammatoire borstkanker
 - o Bilaterale borstkanker of een voorgeschiedenis van 2 verschillende borstkankers
- * Voorgeschiedenis of aanwezigheid van metastasen in de ingewanden.
- * Patiënten die ofwel chemotherapie hebben gekregen voor een gemetastaseerde ziekte of van wie de behandelend onderzoeker van mening is dat ze geschikte kandidaten zijn voor chemotherapie als huidige behandeling voor gemetastaseerde borstkanker worden uitgesloten. Chemotherapie, toegediend voor een adjuvante/neoadjuvante ziekte, is aanvaardbaar op voorwaarde dat die ten minste 1jaar vóór opname in het onderzoek is toegediend.
- * Patiënten met een eerdere, nietbehandelde of met een gelijktijdige kanker waarvan de primaire locatie of histologie verschilt van die van de kanker van dit onderzoek, met uitzondering van behandeld basaalcelcarcinoom of een oppervlakkige blaastumor (Ta en Tis, American Joint Committee on Cancer, 7de editie). Patiënten die een kanker overleven die curatief is behandeld en zonder bewijs van ziekte gedurende meer dan 3 jaar vóór opname in het onderzoek worden toegelaten. Alle kankerbehandelingen moeten ten minste 3 jaar vóór opname in het onderzoek (d.w.z. datum van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier) zijn voltooid.
- * Patiënten met bekende of een voorgeschiedenis van hersenmetastasen of leptomeningeale ziekte: patiënten met neurologische symptomen moeten een CT scan of MRI scan met een contrastmiddel ondergaan van de hersenen binnen de 28 dagen vóór de randomisatie om actieve hersenmetastasen te kunnen uitsluiten. Beeldvorming van het centrale zenuwstelsel is anders niet vereist.
- * Imminente of vastgestelde, nietbehandelde ruggenmergcompressie, gebaseerd op klinische bevindingen en/of een MRI scan. Na behandeling van ruggenmergcompressie kan de patiënt in aanmerking komen als aan alle andere geschiktheidscriteria wordt voldaan.
- * Voorafgaande behandeling met radium 223 dichloride.
- * Voorafgaande uitwendige radiotherapie van de helft van het lichaam. Patiënten die andere typen van voorafgaande uitwendige radiotherapie hebben gekregen, zijn toegelaten op voorwaarde dat de beenmergfunctie wordt geëvalueerd en voldoet aan de protocolvereisten

voor Hb, absolute neutrofielentelling en trombocyten.

* Voorafgaande systemische radiotherapie met strontium89, samarium153, renium186 of renium188.

* ECOG PS * 2.

* Bloedtransfusies, trombocytentransfusies of gebruik van erytropoëetine in de 4 weken vóór de randomisatie.

* Gebruik van biologische responsmodifiers, zoals granulocytenmacrofagen koloniestimulerende factor of granulocyten koloniestimulerende factor in de 4 weken vóór de randomisatie.

* Behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel dat of met een kankerbehandeling die niet is toegelaten volgens het protocol, in de 4 weken vóór de randomisatie.

* Chronische aandoeningen die gepaard gaan met niet-maligne, afwijkende botgroei (bv. bevestigde botziekte van Paget).

* Een andere ernstige ziekte of medische aandoening, zoals, zonder enige beperking:

o Een infectie die niet onder controle is

o Hartfalen New York Heart Association klasse III of IV

o Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa

o Beenmergdysplasie

* Voorafgaande toewijzing naar een behandeling in dit onderzoek

Alle lokale, labelspecifieke criteria voor exemestaan en everolimus alsook zorgstandaard met denosumab en bisfosfonaten zijn van toepassing. Patiënten moeten worden behandeld volgens de lokale vereisten voor zorgstandaard.

* Vrouwen die borstvoeding geven

* Bekende overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen van Ra-223-dichloride, exemestaan en everolimus of voor andere van rapamycine afgeleide stoffen. Alle specifieke criteria voor exemestaan en everolimus alsmede voor volgens de zorgstandaard toegediende denosumab en bisfosfonaten zijn van toepassing. Patiënten moeten worden behandeld volgens de vereisten van de plaatselijke zorgstandaard.

* Patiënten die eerder zijn behandeld of vóór toelating tot het onderzoek al everolimus krijgen komen niet in aanmerking.

* Bekende aanwezigheid van osteonecrose van de kaak.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-06-2015
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Everolimus
Generieke naam:	Everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Exemestaan
Generieke naam:	Exemestaan
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xofigo
Generieke naam:	Radium-223 Dichloride

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2014-002114-23-NL
CCMO	NL50962.056.14