

Een gerandomiseerd fase III-onderzoek naar MK-3475 (pembrolizumab) versus standaardbehandeling bij proefpersonen met recidiverende of metastatische hoofd- en halskanker

Gepubliceerd: 01-10-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstellingen: Doelstelling: Het vergelijken van de totale overleving (TO) bij proefpersonen met recidiverend of metastatisch (R/M) plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (head and neck squamous cell carcinoma * HNSCC) die zijn...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44471

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-040

Aandoening

- Overige aandoening
- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Nektumoren; Hoofdtumoren

Aandoening

hoofd- en halstumoren: de mondholte, keelholte, het strottenhoofd, de neusholte, sinus paranasales, schildklier en speekselklieren

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)
Overige ondersteuning: Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hoofdtumoren, Nektumoren, Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totale overleving

Secundaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving

Objectief Responspercentage

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pembrolizumab (MK-3475, voorheen bekend als SCH 9000475) is een krachtig en zeer selectief gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (monoclonal antibody * mAb) van het IgG4/kappa-isotype dat is bestemd voor het direct blokkeren van de interactie tussen PD-1 en de liganden ervan, PD-L1 en PD-L2.

De PD-1-receptor-ligandinteractie is een belangrijke route die door tumoren wordt *gekaapt* om immuuncontrole te onderdrukken. De normale functie van PD-1, dat onder gezonde omstandigheden tot expressie wordt gebracht op het celoppervlak van geactiveerde T-cellen, is het naar omlaag moduleren van ongewenste of buitensporige immuunresponsen, waaronder auto-immuunreacties.

Hoewel gezonde organen weinig PD-L1 tot expressie brengen (als ze het al doen), is aangetoond dat een verscheidenheid aan kankers overvloedige niveaus van deze T-celremmer tot expressie brengt. Gesuggereerd is dat PD-1 de expansie van tumorspecifieke T-cellen reguleert bij proefpersonen met melanoom (MEL). Dit suggereert dat de PD-1/PD-L1-route een essentiële rol speelt bij het omzeilen

van het immuunsysteem door tumoren, en moet worden beschouwd als een aantrekkelijk doelwit voor therapeutische interventie.

Proefpersonen met plaatselijk recidiverende en metastatische hoofd- en halstumoren vormen een therapeutische uitdaging. En hoewel zowel conventionele cytotoxische geneesmiddelen als moleculair gerichte verbindingen actief zijn bij metastatische en recidiverende hoofd- en halskanker, is de prognose van proefpersonen met recidiverende of metastatische plaveiselcelkanker van het hoofd-halsgebied ondanks deze therapieën in het algemeen slecht. De mediane overleving in de meeste series is 6-9 maanden, met beperkte behandelingsopties en aanzienlijke morbiditeit. Monotherapie en combinatieregimes met conventionele cytotoxische chemotherapie en/of moleculair gerichte middelen, gecombineerd met de beste ondersteunende zorg, zijn palliatief voor proefpersonen met recidiverende hoofd- en halskanker. De vaakst gebruikte middelen zijn onder meer platinaverbindingen (cisplatine, carboplatine), taxanen (docetaxel, paclitaxel), methotrexaat, 5-fluoruracil en cetuximab.

Na mislukking van eerstelijnschemotherapie in het recidiverende/metastatische kader komen objectieve responsen op tweedelijns-cytotoxische chemotherapie weinig voor, met name wanneer hedendaagse responscriteria worden toegepast. Een fase III-onderzoek bij een zwaar voorbehandelde populatie waarin wekelijks intraveneus methotrexaat werd vergeleken met gefitinib, een epidermale groeifactor-receptortyrosinekinaseremmer, resulteerde bijvoorbeeld in een percentage totale respons op methotrexaat van 4 procent bij 152 proefpersonen, met een mediane totale overleving van 6,7 maanden. Andere enkelvoudige middelen (single agents) hebben hogere responspercentages opgeleverd, maar dit ging gewoonlijk gepaard met verhoogde toxiciteit en had geen invloed op overleving.

In dit onderzoek zullen proefpersonen met orofaryngeale kanker worden gestratificeerd naar HPV-status (positief of negatief). De gunstige prognostische significantie van HPV-positieve vormen van hoofd- en halskanker in de orofarynx is steeds vaker vastgesteld. Preliminair gegevens van pembrolizumab afzonderlijk (single agent) bij patiënten met hoofd- en halskanker in KEYNOTE 012 tonen werkzaamheid aan bij zowel HPV-positieve als HPV-negatieve patiënten. Voorafgaand aan de randomisatie zal voor deze populatie een beoordeling door het centrum van HPV met behulp van immunohistochemische (IHC) kleuring voor het p16-eiwit worden toegepast.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Doelstelling: Het vergelijken van de totale overleving (TO) bij proefpersonen met recidiverend of metastatisch (R/M) plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (head and neck squamous cell carcinoma * HNSCC) die zijn behandeld met pembrolizumab vs. standaardbehandeling.

Secundaire doelstellingen:

Patienten die PD-L1 positief zijn:

(1) Doelstelling: Het vergelijken van de totale overleving (TO) bij proefpersonen met recidiverend of metastatisch R/M HNSCC die zijn behandeld met pembrolizumab vs. standaardbehandeling.

(2) Doelstelling: Het vergelijken van het totale responspercentage (TRP) volgens RECIST 1.1 aan de hand van een onafhankelijke radiologische beoordeling bij proefpersonen met R/M HNSCC die zijn behandeld met pembrolizumab, vergeleken met standaardbehandeling.

(3) Doelstelling: Het vergelijken van PVO volgens RECIST 1.1 zoals vastgesteld aan de hand van een onafhankelijke radiologische beoordeling bij proefpersonen met R/M HNSCC die PD-L1 sterk positief zijn en die zijn behandeld met pembrolizumab, vergeleken met standaardbehandeling.

Alle patienten:

(4) Doelstelling: Het vergelijken van het totale responspercentage (TRP) volgens RECIST 1.1 aan de hand van een onafhankelijke radiologische beoordeling bij proefpersonen met R/M HNSCC die zijn behandeld met pembrolizumab, vergeleken met standaardbehandeling.

(5) Doelstelling: Het vergelijken van PVO volgens RECIST 1.1 zoals vastgesteld aan de hand van een onafhankelijke radiologische beoordeling bij proefpersonen met R/M HNSCC die PD-L1 sterk positief zijn en die zijn behandeld met pembrolizumab, vergeleken met standaardbehandeling.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, actief gecontroleerd, multicentrisch open-label onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden willekeurig ingedeeld in 1 van de 2 groepen (randomisatieverhouding 1:1). De patienten in groep 1 krijgen elke 3 weken 200 mg pembrolizumab (MK3475) toegediend. De patienten in groep 2 krijgen, afhankelijk van de keuze van de arts, elke drie weken docetaxel of cetuximab, of elke week methotrexaat toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De patient zal het onderzoeksmiddel elke 3 weken toegediend krijgen (elke week

voor methotrexaat) tot maximaal 24 maanden. Daarna is (onder bepaalde voorwaarden) een aanvullende behandeling met MK3475 van maximaal één jaar mogelijk.

De patient zal de arts elke 3 weken bezoeken. De eerste visite zal (indien nodig) een tumorbiopsie plaatsvinden. Elke visite zal een lichamelijk onderzoek plaatsvinden en zal er bloed worden afgenomen. Dit varieert van XX-XX ml per visite. Tevens zal de patient elke visite drie vragenlijsten invullen, te weten een 'kwaliteit-van-leven-vragenlijst' (EORTC QLQ-C30 en EORTC QLQ-H&N35) en een vragenlijst waarbij gevraagd wordt naar de gezondheid van de patient (eEuroQoL EQ-5D).

De patient kan mogelijk lichamelijk en/of psychisch ongemak ervaren bij de handelingen die worden uitgevoerd tijdens een visite, zoals bloedafname, het aanleggen van een infuus, ecg, CT-scan, MRI, botscan en tumorbiopsie.

De belangrijkste bijwerking die gemeld zijn bij het gebruik van MK3475 zijn vermoeidheid, jeuk, huiduitslag, frequente of overmatige ontlasting, gewrichtspijn en misselijkheid.

Voor Vinflunine, Paclitaxel en Docetaxel zijn de een aantal van de meest voorkomende bijwerkingen: verminderde hoeveelheid rode- en witte bloedcellen; diarree, vermoeidheid, haaruitval, misselijkheid en braken.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek moet de proefpersoon:;1. Bereid en in staat zijn om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven voor het onderzoek. De proefpersoon kan ook toestemming geven voor toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon mag echter deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek. ;2. 18 jaar of ouder zijn op de dag dat hij/zij het informatie- en toestemmingsformulier ondertekent. ;3. Histologisch of cytologisch bevestigd recidiverend of metastatisch plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied van de mondholte, orofarynx, hypofarynx en het strottenhoofd hebben, dat wordt beschouwd als niet te genezen door plaatselijke therapieën. Proefpersonen mogen geen andere primaire tumorplaats hebben (bv. nasofarynx). ;4. Eerder falen van platinatherapie hebben, zoals gedefinieerd aan de hand van:
a. Ziekteprogressie na behandeling met een platina bevattend regime voor recidiverende/metastatische ziekte ;Opmerking: Ziekteprogressie kan optreden op elk moment tijdens of na een platina bevattend regime (bv. carboplatine of cisplatine) dat werd toegediend in een 1L of 2L recidiverend/metastatisch kader.
OF
b. Recidief/progressie binnen 6 maanden na eerdere multimodale therapie met behulp van platina (bv. plaatselijk gevorderd kader) ;5. Resultaten hebben van plaatselijke tests op HPV-positiviteit voor orofaryngeale kanker, gedefinieerd als p16-IHC tests met behulp van de CINtec®-test en een afsnijpunt van 70%. Zie paragraaf 7.1.2.7 voor bijzonderheden. ;Opmerking: HPV-stratificatie in dit onderzoek zal worden uitgevoerd met behulp van plaatselijke tests op HPV-status bij patiënten met orofaryngeale kanker. Kankers van de mondholte, hypofarynx en het strottenhoofd hoeven geen HPV-tests aan de hand van p16-IHC te ondergaan, omdat men per conventie aanneemt dat ze HPV-negatief zijn.;6. Weefsel hebben afgestaan voor PD-L1-biomarkeranalyse op basis van een nieuw verkregen kern- of excisiebiopt - en de PD-L1 resultaten hebben ontvangen (PD-L1 analyse is geblindeerd voor zowel het centrum als de sponsor). Als er niet voldoende weefsel wordt afgestaan of de resultaten onduidelijk zijn, kunnen herhaalde monsters nodig zijn. Onduidelijke resultaten na

meerdere herhaalde monsters kunnen worden beschouwd als PD-L1-negatief. ;Opmerking: Patiënten voor wie nieuw verkregen monsters niet kunnen worden verkregen (ze zijn bv. onbereikbaar of er is sprake van zorgen omtrent de veiligheid van de patiënt), kunnen alleen na goedkeuring door de sponsor een gearcheveerd monster indienen.;Opmerking: Als opkomende gegevens wijzen op een grote overeenstemming in PD-L1-expressiescores tussen nieuw verkregen en archivale monsters, kunnen gearcheveerde monsters aanvaardbaar zijn.;7. Op basis van RECIST 1.1 radiologisch meetbare ziekte hebben, zoals bepaald door het centrum. Tumorlaesies die in een eerder bestraald gebied zijn gelegen, worden beschouwd als meetbaar als in dergelijke laesies progressie is aangetoond. ;8. Een performancestatus van 0 of 1 hebben op de ECOG-performanceschaal, bepaald binnen 10 dagen na de start van de behandeling. ;9. Een toereikende orgaanfunctie laten zien, zoals gedefinieerd in tabel 1 van het protocol; alle laboratoriumonderzoeken van de screening dienen binnen 10 dagen vóór het begin van de behandeling te worden uitgevoerd. ;10. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben binnen de 72 uur voorafgaand aan het krijgen van de eerste dosis onderzoeksmedicatie. Een urinetest kan worden overwogen als een serumtest niet geschikt is. ;11. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten bereid zijn om 2 methoden van geboortebeperking te gebruiken of steriel zijn door middel van chirurgie, of zich onthouden van heteroseksuele activiteit gedurende de loop van het onderzoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie (raadpleeg paragraaf 5.7.2). Proefpersonen die zwanger kunnen worden, zijn personen die niet chirurgisch gesteriliseerd zijn of gedurende > 1 jaar niet vrij van menstruatie zijn geweest.

Opmerking: voor proefpersonen in het Verenigd Koninkrijk:

Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten bereid zijn om 2 methoden van geboortebeperking te gebruiken of steriel zijn door middel van chirurgie, of zich onthouden van heteroseksuele activiteit gedurende de loop van het onderzoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie (en gedurende 180 dagen na de laatste dosering docetaxel of methotrexaat). (Raadpleeg Sectie 5.7.2). Proefpersonen die zwanger kunnen worden, zijn personen die niet chirurgisch gesteriliseerd zijn of gedurende > 1 jaar niet vrij van menstruatie zijn geweest.

Opmerking: de samenvatting van land-specifieke wijzigingen is te vinden in Appendix 12.9.;Opmerking: Seksuele onthouding is aanvaardbaar als dit de gevestigde en

geprefereerde anticonceptiemethode voor de proefpersoon is.;12. Mannelijke proefpersonen moeten ermee akkoord gaan om een geschikte anticonceptiemethode te gebruiken vanaf de toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot en met 120 dagen na de toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft een ziekte die geschikt is voor plaatselijke therapie met curatieve intentie. ;2. Heeft binnen drie maanden na voltooiing van een curatief bedoelde behandeling voor locoregionaal gevorderd of metastatisch HNSCC progressieve ziekte gehad.

Opmerking: dit criterium is alleen van toepassing voor proefpersonen die geen behandeling hebben gehad vanwege recidiverende en/of metastatische ziekte.;3. Neemt momenteel deel

aan of heeft deelgenomen aan een onderzoek van een onderzoeksmiddel, of gebruikt een onderzoekshulpmiddel binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling. ;4. Werd eerder behandeld met 3 of meer systemische regimes die werden gegeven voor recidiverende en/of metastatische ziekte. ;5. Patiënten die eerder waren behandeld in het recidiverende/metastatische kader of die in het plaatselijk gevorderde kader resistent waren voor één van de 3 middelen van standaardzorg in dit onderzoek (d.w.z. docetaxel, methotrexaat of cetuximab), mogen niet hetzelfde middel krijgen indien ze worden gerandomiseerd voor de groep van standaardbehandeling (zie paragraaf 5.2 voor bijzonderheden). ;6. Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of krijgt systemische therapie met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve therapie binnen 7 dagen vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksbehandeling. Het gebruik van fysiologische doses corticosteroïden kan worden goedgekeurd na overleg met de sponsor. ;7. Heeft een eerder antikanker-monoklonaal antilichaam (mAb) gehad binnen 4 weken voorafgaand aan onderzoeksdag 1, of is niet hersteld (d.w.z. van * graad 1 of bij baseline) van bijwerkingen als gevolg van middelen die langer dan 4 weken eerder werden toegediend. ;8. Heeft eerdere chemotherapie, gerichte therapie met kleine moleculen of bestralingstherapie gehad binnen 2 weken vóór onderzoeksdag 1, of is niet hersteld (d.w.z. van * graad 1 of bij baseline) van bijwerkingen als gevolg van een eerder toegediend middel. ;Opmerking: Proefpersonen met neuropathie van * graad 2 of alopecia van * graad 2 zijn een uitzondering op dit criterium en kunnen in aanmerking komen voor het onderzoek. ;Opmerking: Als de proefpersoon een zware operatie onderging, moet hij/zij voldoende zijn hersteld van de toxiciteit en/of complicaties van de interventie alvorens te beginnen met de therapie. ;9. Heeft een bekende en/of behandelde bijkomende maligniteit binnen 5 jaar voor randomisatie. Uitzonderingen zijn basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid, en/of in situ baarmoederhals- en/of borstkanker waarvoor curatieve resectie heeft plaatsgevonden. ;10. Heeft bekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis. Proefpersonen met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen deelnemen, op voorwaarde dat ze stabiel zijn (zonder aanwijzingen voor door middel van beeldvorming vastgestelde progressie gedurende ten minste vier weken vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling, en een terugkeer naar de baseline van eventuele neurologische symptomen), geen aanwijzingen hebben voor nieuwe of zich uitbreidende hersenmetastasen en geen steroïden gebruiken gedurende ten minste 7 dagen vóór de toediening van de onderzoeksbehandeling. Carcinomateuze meningitis valt niet onder deze uitzondering en wordt uitgesloten, ongeacht de klinische stabiliteit. ;11. Heeft binnen de afgelopen 3 maanden een actieve auto-immuunziekte die systemische behandeling vereist, of heeft een gedocumenteerde voorgeschiedenis van klinisch ernstige auto-immuunziekte of een syndroom dat systemische steroïden of immunosuppressieve middelen vereist. Proefpersonen met vitiligo, type I-diabetes of genezen astma/atopie van de kindertijd zouden een uitzondering zijn op deze regel. Proefpersonen die intermitterende bronchodilatatie, inhalatiesteroïden of plaatselijke injecties met steroïden moeten gebruiken, worden niet uitgesloten van het onderzoek. Proefpersonen met hypothyreoïdie die stabiel zijn met hormoonvervangingstherapie, of proefpersonen met het syndroom van Sjögren worden niet uitgesloten van het onderzoek. ;12. Heeft actieve, niet-infectieuze pneumonitis. ;13. Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist. ;14. Heeft een voorgeschiedenis van of huidige aanwijzingen voor een aandoening, therapie of afwijkende laboratoriumwaarde die de resultaten van het onderzoek zouden kunnen verstoren, de deelname van de proefpersoon voor de hele onderzoeksduur zouden kunnen belemmeren of

waardoor, naar de mening van de behandelende onderzoeker, deelname niet in het belang van de proefpersoon zou zijn. ;15. Heeft bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden bemoeilijken. ;16. Is zwanger of geeft borstvoeding of verwacht een kind te krijgen of te verwekken binnen de verwachte duur van het onderzoek, vanaf het screeningsbezoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling. ;17. Heeft eerdere therapie gekregen met een anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel. ;18. Heeft een bekende voorgeschiedenis van het humane immunodeficiëntievirus (hiv) (hiv-1/-2-antilichamen). ;19. Heeft bekende actieve hepatitis B (is bijvoorbeeld HBsAg-reactief) of hepatitis C (HCV-RNA [kwalitatief] wordt bijvoorbeeld gedetecteerd). ;20. Heeft een levend vaccin toegediend gekregen binnen 30 dagen vóór de geplande aanvang van de onderzoeksbehandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-05-2015
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Erbitux
Generieke naam:	Cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Methotrexaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Pembrolizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2018
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	EUCTR2014-001749-26-NL
CCMO	NL50431.056.14