

Een fase III-, gerandomiseerd klinisch onderzoek van pembrolizumab (MK-3475) versus paclitaxel, docetaxel of vinflunine bij proefpersonen met recidiverende of progressieve metastatische urotheelkanker

Gepubliceerd: 01-10-2014 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Primaire doelstellingen (1) Beoordeling van de totale overleving (overall survival, OS) van proefpersonen met metastatische of lokaal geavanceerde/niet-resecteerbare urotheelkanker die is gerecidiveerd of progressie vertoont na op platina gebaseerde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44766

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-045

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Urtoheelkanker; Blaaskanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: MK3475, Pembrolizumab, Urotheelkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair:

- Totale overleving
- Progressievrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

- PD-L1 expressie in tumorweefsel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Urotheel (overgangscel)-kanker beschrijft een aantal tumoren die ontstaan vanuit het urotheel endotheel, bestaande uit de blaas, het nierbekken, de ureter en de urethra. De wereldwijde incidentie van blaaskanker is meer dan 300.000 gevallen per jaar, waarmee blaaskanker op de zevende plaats staat van vaakst voorkomende kanker wereldwijd. Urotheelcarcinoom is het belangrijkste histologische type kanker in de Verenigde Staten en West-Europa, waar het ongeveer 90 procent van de gevallen van blaaskanker uitmaakt. In andere gebieden van de wereld komen niet-urotheel histologieën vaker voor.

Proefpersonen met metastatische urotheelkanker die is gerecidiveerd of progressie vertoont na op platina gebaseerde chemotherapie vormen een uitdaging. Hoewel een verscheidenheid aan chemotherapeutica in deze setting wordt gebruikt, is de prognose van proefpersonen met recidiverende/progressieve urotheelkanker ondanks deze behandelingen in het algemeen slecht. De mediane overleving in de meeste series is 7 tot 9 maanden, en de mediane PFS is 3 tot 5

maanden, met beperkte behandelingsopties en aanzienlijke morbiditeit. Monotherapie of combinatietherapie met gebruikmaking van conventionele cytotoxische chemotherapie, gecombineerd met de beste ondersteunende zorg, is palliatief voor proefpersonen met recidiverende/progressieve urotheelkanker. De meest gebruikte middelen zijn taxanen (paclitaxel, docetaxel), pemetrexed en, in de EU, vinflunine. Er zijn geen goedgekeurde behandelingen voor recidiverende/progressieve urotheelkanker in de VS, terwijl vinflunine is goedgekeurd in de EU voor de behandeling van geavanceerd of metastatisch overgangscelcarcinoom van het urotheel na mislukking van een voorafgaand op platina gebaseerd regime.

Na mislukking van eerstelijns platina bevattende chemotherapie komen objectieve responsen op tweedelijns cytotoxische chemotherapie weinig voor, met name wanneer hedendaagse responscriteria worden toegepast. Objectieve responspercentages van 5% tot 28% zijn gemeld met agentia zoals paclitaxel, docetaxel, pemetrexed en ifosfamide, maar er zijn weinig gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd in de tweedelijnssetting. In onderzoeken met enkele groepen zijn een PFS en OS gemeld van respectievelijk 4- en 9 maanden voor docetaxel en respectievelijk 2-3 maanden en 7 maanden voor paclitaxel. In een Fase III-onderzoek werden 370 eerder behandelde patiënten willekeurig toegewezen aan hetzij vinflunine hetzij beste ondersteunende zorg. Vergeleken met beste ondersteunende zorg leidde behandeling met vinflunine tot een 9% objectief responspercentage en een trend in de richting van verhoogde totale overleving die geen statistische significantie bereikte in de ITT-populatie (6,9 vergeleken met 4,6 maanden, hazard ratio 0,88, 95% BI 0,69-1,12).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen

(1) Beoordeling van de totale overleving (overall survival, OS) van proefpersonen met metastatische of lokaal geavanceerde/niet-resecteerbare urotheelkanker die is gerecidiveerd of progressie vertoont na op platina gebaseerde chemotherapie (recidiverende/progressieve metastatische urotheelkanker), indien behandeld met pembrolizumab (MK-3475) vergeleken met paclitaxel of vinflunine.

(2) Beoordeling van de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) volgens RECIST 1.1 aan de hand van de onafhankelijke beoordeling door een radioloog van proefpersonen met recidiverende/progressieve metastatische urotheelkanker behandeld met pembrolizumab (MK-3475) vergeleken met paclitaxel of vinflunine.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, actief-gecontroleerd, in meerdere centra uitgevoerd, 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 paclitaxel, of vinflunine, of docetaxel toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De patient zal het onderzoeksmiddel elke 3 weken toegediend krijgen 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 6-44 ml per visite. Tevens zal de patient elke visite twee vragenlijsten invullen, te weten een 'kwaliteit-van-leven-vragenlijst' (EORTC QLQ-C30) 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)

1. Bereid en in staat zijn om schriftelijk geïnformeerde toestemming/instemming voor het onderzoek te geven. De proefpersoon kan ook toestemming geven voor, of instemmen met, toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon mag echter deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek. ;2. * 18 jaar oud zijn op de dag dat hij/zij het informatie- en toestemmingsformulier ondertekent. ;3. Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van urotheelkanker van de nierbekken, ureter, blaas of urethra. Zowel overgangscel als gemengde overgangs-/niet-overgangscel histologieën zijn toegestaan, maar overgangscelcarcinoom moet de voornaamste histologie zijn. Proefpersonen met non-urotheelkanker van de urinewegen mogen niet deelnemen.;4. Progressie of recidief van urotheelkanker na het krijgen van een eerstelijns platina bevattend regime (cisplatine of carboplatine): ;a. Behandeld met een eerstelijns platina bevattend regime in de metastatische setting of voor inoperabele lokaal geavanceerde ziekte. ;b. Behandeld met adjuvante platina bevattende therapie na cystectomie voor gelokaliseerde spierinvasieve urotheelkanker, met recidief/progressie * 12 maanden na het voltooien van de therapie. ;c. Behandeld met neoadjuvante platina bevattende therapie voorafgaand aan cystectomie voor gelokaliseerde spierinvasieve urotheelkanker, met recidief * 12 maanden na het voltooien van de therapie. ;5. Behandeld met niet meer dan twee eerdere lijnen van systemische chemotherapie voor urotheelkanker. Proefpersonen voor wie de meest recente therapie een niet op platina gebaseerde therapie was na progressie/recidief bij op platina

gebaseerde therapie (d.w.z. derdelijns patiënten) komen in aanmerking als zij progressie/recidief vertonen op hun meest recente therapie. ;6. Weefsel hebben afgestaan voor biomarkeranalyse van een gearcheveerd weefselmonster of nieuw verkregen kern- of excisiebiopt van een tumorlaesie die niet eerder is bestraald. Een nieuw verkregen biopt verdient sterk de voorkeur maar is niet vereist als gearcheveerd weefsel geschikt is voor analyse. De geschiktheid van het gearcheveerde of nieuw verkregen bioptspecimen voor PD-L1 biomarkeranalyse moet worden bevestigd door het centrale laboratorium tijdens de screeningperiode voorafgaand aan inschrijving.;7. Meetbare ziekte op basis van RECIST 1.1 zoals beoordeeld door de onderzoeker/centrumradioloog. Tumorlaesies in een eerder bestraald gebied worden als meetbaar beschouwd als in dergelijke laesies progressie is aangetoond. ;8. Een prestatiestatus van 0, 1 of 2 op de ECOG-prestatieschaal, zoals gemeten binnen 10 dagen voorafgaand aan het begin van de behandeling. Proefpersonen met een ECOG-prestatiestatus 2 moeten een hemoglobine * 10 g/dl hebben, mogen geen levermetastasen hebben en moeten zijn behandeld met de laatste dosis van hun laatste eerdere chemotherapieregime * 3 maanden (90 dagen) voorafgaand aan de inschrijving.;9. Adequate orgaanfunctie vertonen zoals gedefinieerd in Tabel 1 in het protocol, alle screeninglabtests moeten worden uitgevoerd binnen 10 dagen na het begin van de behandeling.;10. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest op urine of op serum hebben binnen 72 uur voorafgaand aan het krijgen van de eerste dosis onderzoeksmedicatie. Als de urinetest positief is of niet kan worden bevestigd als negatief, is een zwangerschapstest op serum nodig. ;11. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn om 2 methoden van anticonceptie te gebruiken of moeten chirurgisch steriel zijn of zich onthouden van heteroseksuele activiteit gedurende de loop van het onderzoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie (referentie paragraaf 5.7.2). Proefpersonen die zwanger kunnen worden, zijn personen die niet chirurgisch gesteriliseerd zijn of gedurende > 1 jaar niet vrij zijn geweest van menstruatie. ;12. Mannelijke proefpersonen moeten instemmen met het gebruik van een adequate methode van anticonceptie vanaf de eerste dosis onderzoektherapie tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoektherapie. ;Crossover van controle-arm naar Pembrolizumab

- Zijn gerandomiseerd naar de controlegroep, die ten minste één dosis hebben ontvangen en vervolgens stopte met de behandeling met paclitaxel, docetaxel of vinflunine.
- Hebben een onderzoeker bevestigde radiografische progressie van de ziekte per RECIST 1.1 na het stoppen van de eerste behandeling.
- Een scan moet worden uitgevoerd binnen de 30 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling met pembrolizumab.
- Heeft niet een anti-PD1 / PD-L1, anti-CTLA4 of andere controlepost remmer ontvangen sinds de laatste dosis chemotherapie.
- Heeft een performance status van 0-2 op de ECOG performance Scale.
- Proefpersonen met bekende en behandelde hersenmetastasen zijn includeerbaar op voorwaarde dat ze zijn klinisch stabiel zijn, en de uitzaaiingen naar de hersenen behandeld zijn.
- Is voldoende hersteld van bijwerkingen van de vorige anti-kankertherapie.
- Vrouwelijke en mannelijke proefpersonen moeten instemmen om adequate methoden van anticonceptie te gebruiken, te beginnen met de eerste dosis van de studie behandeling tot 120 dagen na de laatste dosis van de studie therapie te gebruiken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft een ziekte die geschikt is voor lokale therapie met curatieve intentie. ;2. Neemt momenteel deel aan of heeft deelgenomen aan een onderzoek van een onderzoeksmiddel, of gebruikt een onderzoeksmiddel binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling. ;3. Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of systemische therapie met steroïden of krijgt 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. ;4. Heeft een eerder antikanker monoklonaal antilichaam (monoclonal antibody, mAb) gehad binnen 4 weken voorafgaand aan onderzoeksdag 1 of is niet hersteld (d.w.z. * graad 1 of bij de baseline) van bijwerkingen als gevolg van middelen die langer dan 4 weken eerder werden toegediend. ;5. Heeft eerdere chemotherapie, gerichte therapie met kleine moleculen of bestralingstherapie gehad binnen 2 weken vóór onderzoeksdag 1, of is niet hersteld (d.w.z. * 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 voor dit criterium en kunnen in aanmerking komen voor het onderzoek.;Opmerking: Indien de proefpersoon is behandeld met ingrijpende chirurgie moet deze adequaat zijn hersteld van de toxiciteit en/of complicaties van de interventie, voorafgaand aan het begin van de therapie.;6. Heeft een bekende bijkomende maligniteit die zich ontwikkelt of heeft actieve behandeling nodig. Uitzonderingen zijn onder meer basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid dat een mogelijk curatieve therapie heeft ondergaan, of in situ baarmoederhalskanker. Een voorgeschiedenis van prostaatkanker die bij toeval werd vastgesteld na cystoprostatectomie voor blaaskanker is aanvaardbaar, mits aan de volgende criteria wordt voldaan: _Stadium T2N0M0 of lager; Gleason-score * 6, PSA ondetecteerbaar. ;7. 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. ;8. Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling nodig was in de voorafgaande 3 maanden of een gedocumenteerde voorgeschiedenis van klinisch ernstige auto-immuunziekte of een syndroom waarvoor systemische of immunosuppressieve middelen zijn vereist. Proefpersonen met vitiligo, type I-diabetes of genezen astma/atopie in de kindertijd zouden een uitzondering zijn op deze regel. Proefpersonen die intermitterend 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.;9. Heeft actieve cardiale ziekte, gedefinieerd als;;a. Myocardinfarct of instabiele angina pectoris binnen 6 maanden na de eerste datum van onderzoeksbehandeling. ;b. Voorgeschiedenis van ernstige ventrikularitmie (d.w.z.

ventrikeltachycardie of ventrikelfibrilleren), hooggradig atrioventriculair blok of andere cardiale aritmie waarvoor anti-aritmica nodig zijn (behalve voor atriumfibrilleren die goed onder controle is met anti-aritmica); voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging. ;c. New York Heart Association (NYHA) klasse III of hoger congestief hartfalen of een linkerventrikel-ejectiefractie van < 40%. ;10. Heeft aangetoonde interstitiële longziekte of actieve niet-infectieuze pneumonitis. ;11. Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist. ;12. Heeft een voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheid (bijv. gegeneraliseerde huiduitslag/erytheem, hypotensie, bronchospasme, angio-oedeem of anafylaxie) voor paclitaxel of voor andere geneesmiddelen geformuleerd met polyoxyl gehydrogeneerde ricinusolie of voor vinflunine of andere vinca-alkaloïden. ;13. Heeft voortdurende behandeling nodig met een geneesmiddel dat een krachtige remmer is van de CYP3A4-enzymen (een algemene lijst van dergelijke stoffen is te vinden in paragraaf 12.9). ;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 screeningbezoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling. ;17. Is behandeld met eerdere therapie met een anti-PD-1- of anti-PD-L1-middel of met een middel dat is gericht op een andere co-inhibitoire T-cel-receptor (bijv. CTLA-4, OX-40, CD137). ;18. Is behandeld met paclitaxel als chemotherapie voor urotheelkanker (voor proefpersonen in landen waar vinflunine geen goedgekeurde therapie is) OF heeft eerder zowel paclitaxel als vinflunine gekregen als chemotherapie voor urotheelkanker (in landen waar vinflunine een goedgekeurde therapie is).;Opmerking: De totale proportie proefpersonen in de controlegroep die vinflunine of paclitaxel krijgt, wordt beperkt tot 70%. Als deze beperking is bereikt, worden proefpersonen die zijn behandeld met eerdere therapie met de resterende beschikbare stof uitgesloten. ;19. Heeft een bekende overgevoeligheid voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (hiv-1/2 antilichamen). ;20. Heeft bekende actieve hepatitis B (bijv. is HBsAg-reactief) of hepatitis C (bijv. HCV-RNA [kwalitatief] wordt gedetecteerd). ;21. Is behandeld met een levendvirusvaccin binnen 30 dagen na de geplande start van onderzoeksbehandeling.;22. Is of heeft een direct familielid (bijv. partner, ouder/wettelijk voogd, broer/zus of kind) die als onderzoeksmedewerker of medewerker van de sponsor rechtstreeks is betrokken bij dit onderzoek, tenzij prospectieve goedkeuring is verleend door de IRB (voorzitter of aangewezen) waarbij voor een specifieke proefpersoon een uitzondering is toegestaan op dit criterium;Crossover van controle-arm naar Pembrolizumab

- De deelname aan studie MK-3475-045 is gestopt.
- Heeft een actieve longontsteking van klasse 2 of hoger of een voorgeschiedenis van longontsteking die systemische therapie met corticosteroïden vereist.
- Heeft thoracale radiotherapie ontvangen van > 30 Gy binnen 6 maanden actieve en onbehandelde hersen metastase.

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:	27-01-2015
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Javlor
Generieke naam:	Vinflunine
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:	Paclitaxel
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: 29-12-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-05-2015

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: 10-07-2015

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:	21-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2016
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:	26-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2017
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:	24-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2018
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)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-06-2021

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	EUCTR2014-002009-40-NL
CCMO	NL50307.056.14