

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind fase III-klinisch onderzoek met parallelle groepen ter bestudering van de werkzaamheid en veiligheid van MK-8931 (SCH 900931) bij proefpersonen met amnestische lichte cognitieve achteruitgang als gevolg van de ziekte van Alzheimer (prodromale AD).

Gepubliceerd: 01-11-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

Het bepalen van de werkzaamheid van twee doses MK-8931 op basis van de algehele klinische progressie bij proefpersonen met prodromale ziekte van Alzheimer (AD) Het bepalen van de werkzaamheid van twee doses MK-8931 bij het vertragen van de klinische...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Dementie en amnestische stoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44848

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK8931-019

Aandoening

- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme (MSD) BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alzheimer, Prodromaal

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De verandering van de Clinical Dementia Rating scale*s Sum of Boxes

(CDR-SB)-score in week 104 vergeleken met de baseline-score

Secundaire uitkomstmaten

De tijd tot progressie naar mogelijke Alzheimer

Het gemiddelde verschil tussen de laatste (week 104) en eerste (week 13)

timepoint na toediening in CDR-SB

De verandering van de Composite Cognition Score-3 Domain (CCS-3D) score in week

104 vergeleken met de baseline-score

De verandering in hippocampaal volume in week 104 vergeleken met de baseline

De verandering in de hoeveelheid Tau in het hersenvocht in week 104 vergeleken

met baseline

de verandering van samengestelde corticale amyloid opname ratio beoordeeld met amyloïde tracer [18F] Flutemetamol behulp van PET-beeldvorming in week 104 vergeleken met baseline

De verandering van Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADLmci)-score in week 104 vergeleken met baseline.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alzheimer (AD) is een zich langzaam ontwikkelende neurodegeneratieve ziekte die wereldwijd de belangrijkste oorzaak van dementie is. Momenteel beschikbare behandelingen voor AD zijn beperkt, en omvatten acetylcholinesteraseremmers (bv. donepezil) en de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptorantagonist met lage affiniteit (memantine). Deze geneesmiddelen verbeteren de symptomen enigszins, maar veranderen niet de ziekteprogressie. Daarom zijn nieuwe farmacologische middelen nodig die de progressie van AD vertragen of stoppen.

De ziekte van Alzheimer wordt gekenmerkt door specifieke histopathologische kenmerken waaronder amyloïdeafzettingen (plaques), neurofibrillaire kluwen en neuronale degeneratie. De *amyloïdehypothese* veronderstelt dat amyloïde-peptiden (A*-peptiden) zich ophopen tot complexen, zoals fibrillen en plaques, die vervolgens de ontwikkeling van tau-gerelateerde neurofibrillaire kluwen teweegbrengen. Men denkt dat deze kluwen de meer proximale oorzaak van neuronale degeneratie zijn. De A*-pathologie blijkt jaren vóór het intreden van AD-dementie te beginnen, en men denkt dat deze pathologie op een bepaald moment de tau-pathologie, neurale degeneratie en de erop volgende geleidelijke verschijning van klinische symptomen veroorzaakt. Naarmate de amyloïdeplaques zich blijven ophopen, verspreidt de kluwenpathologie zich naar een verschillende hersengebieden. Dit leidt tot progressieve neuronale degeneratie, hersenatrofie en cognitieve achteruitgang. Dientengevolge wordt vroege interventie ter vermindering van A*-ophoping wanneer patiënten zich in de prodromale fase bevinden, of zelfs eerder, in toenemende mate geaccepteerd als een veelbelovende aanpak voor de vermindering van de incidentie van AD.

A*-peptiden worden geproduceerd wanneer amyloïdeprecursoreiwit (APP) wordt gesplitst door drie afzonderlijke proteasen: γ -secretase, BACE1 (γ -plaats-APP-splitsend enzym 1, ook bekend als γ -secretase) en β -secretase. Het meeste APP wordt verwerkt door β - en γ -secretasen, waardoor niet-amyloïdogene peptiden worden gegenereerd. 5-10% van het APP wordt echter gesplitst door BACE1 en γ -secretase, waardoor pathogene A*-peptiden (A*40 en A*42) worden gegenereerd. Deletie van BACE1 bij muizen elimineert A* in zowel het plasma als de hersenen. Remming van BACE1 is dus een mogelijke therapeutische strategie voor het vertragen of stoppen van de progressie van AD.

MK-8931 is een krachtige BACE1-remmer die wordt ontwikkeld voor de behandeling van AD. Aangetoond is dat het de A*-niveaus in het CSF en de hersenen van knaagdieren en primaten verlaagt. MK-8931 verlaagt ook het A* in menselijk CSF. In fase I-onderzoeken was MK-8931 in het algemeen veilig en werd het goed verdragen (zie IB). Deze resultaten suggereren dat MK-8931 de A*-productie bij mensen kan verminderen, en mogelijk de progressie bij proefpersonen met prodromale AD zou kunnen vertragen. De ziektemodificerende effecten van MK-8931 bij prodromale AD-proefpersonen zullen worden geëvalueerd met dit protocol, dat een behandelingsperiode van twee jaar omvat en waarin een resultaatmaatstaf van algehele ziekte-ernst wordt gebruikt.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de werkzaamheid van twee doses MK-8931 op basis van de algehele klinische progressie bij proefpersonen met prodromale ziekte van Alzheimer (AD)

Het bepalen van de werkzaamheid van twee doses MK-8931 bij het vertragen van de klinische achteruitgang en ziekteprogressie bij proefpersonen met prodromale AD.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd multicenteronderzoek met parallelle groepen bij proefpersonen met amnestische lichte cognitieve achteruitgang (aMCI) als gevolg van de ziekte van Alzheimer (AD), hierin prodromale AD genoemd. Het onderzoek omvat twee actieve dosisarmen van MK-8931 (12 mg en 40 mg) en placebo. De duur van de behandeling is 104 weken (24 maanden). MK-8931 is een krachtige remmer van γ -plaats-APP-splitsend enzym 1 (BACE1) die wordt ontwikkeld voor de behandeling van AD. In het onderzoek zullen proefpersonen worden ingeschreven die voldoen aan de criteria voor prodromale AD, die wordt gedefinieerd als het hebben van aMCI en het positief zijn voor een AD-biomarker. De primaire, voor het inclusie criterium te gebruiken AD-biomarker is corticale amyloïdebelasting, die wordt gemeten met positronemissietomografie (PET). Proefpersonen die de onderzoeksbehandeling staken en bereid zijn terug te komen naar het onderzoekscentrum dienen verder te gaan met de geplande bezoeken als onderdeel van de γ -teruggehaalde drop-out*-component van het onderzoek. Proefpersonen die het onderzoek hebben voltooid,

aanvaardbare therapietrouw ten aanzien van de onderzoeksmedicatie hebben getoond en tijdens het onderzoek niet zijn begonnen met acetylcholinesteraseremmers of memantine, komen in aanmerking voor deelname aan het afzonderlijke vervolgonderzoek (indien plaatselijk goedgekeurd). In het vervolgonderzoek zullen alle proefpersonen die in het huidige protocol aanvankelijk placebo kregen, werkzaam geneesmiddel krijgen. In het stroomdiagram van het onderzoek - rubriek 6.0 - worden de tijdens het onderzoek uit te voeren specifieke procedures, alsook de voorgeschreven tijdstippen ervan en ermee samenhangende bezoekschema's uiteengezet. De details van elke procedure staan vermeld in rubriek 7.0 - Onderzoeksprocedures. In dit onderzoek zal een onafhankelijke, externe Data Monitoring Committee (eDMC) worden gebruikt voor het controleren van de veiligheid en werkzaamheid. Er zullen één officiële tussentijdse analyse voor futiliteit en meerdere tussentijdse beoordelingen voor veiligheid zijn. De officiële tussentijdse futiliteitsanalyse zal worden uitgevoerd wanneer de eerste 50% van het totale aantal verwachte gerandomiseerde PET-positieve proefpersonen de gelegenheid heeft gehad tot 104 weken behandeling. De resultaten van de tussentijdse analyse en de veiligheidsbeoordelingen zullen worden bestudeerd door de eDMC, die de sponsor zal aanbevelen om het onderzoek voort te zetten, te wijzigen of te beëindigen volgens het charter van de eDMC en het in rubriek 8.0 beschreven plan- Plan voor statistische analyse. De permanente interne Data Monitoring Committee (siDMC) van de sponsor zal samen met de eDMC bepalen wanneer in het onderzoek de dosering mag worden begonnen, zoals beschreven in rubriek 7.3.3.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek omvat twee actieve dosisarmen van MK-8931 (12 mg en 40 mg) en placebo. Eén groep ontvangt een maal daags een 12 mg tablet van product MK8931. Eén groep ontvangt eenmaal daags een 40 mg tablet van product MK8931. De derde groep ontvangt eenmaal daags een placebo tablet.

Inschatting van belasting en risico

Bloedmonsters: het afnemen van bloed uit uw arm kan pijn, blauwe plekken, een licht gevoel in uw hoofd en (zelden) infectie veroorzaken.

MRI: De mogelijke risico's van MRI zijn claustrofobie (angst voor kleine ruimten), ongemak door langdurig stilliggen en andere factoren. Deze worden aan u uitgelegd en met u besproken in het MRI-centrum.

PET-scan: De risico's van de PET-scan zijn claustrofobie, ongemak door langdurig stilliggen, en andere risico's die de arts die de scan maakt aan u zal uitleggen.

IV-lijn: Als de PET-tracer [18F]Flutemetamol wordt geïnjecteerd, kunt een

lichte prik voelen als de naald voor de IV-lijn in uw ader wordt ingebracht. Een IV-lijn kan flauwte, zwelling van de ader, pijn, blauwe plek of bloeding op de plaats waar de naald wordt ingebracht veroorzaken. Er bestaat ook een geringe kans op infectie.

Het elektrocardiogram (ecg) kan kleine ongemakken veroorzaken tijdens het plaatsen van de ecg-draden op de huid en het verwijderen daarvan.

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)

Toegevoegd voor de extensiestudie:

Mannelijke/Vrouwelijke proefpersonen die de initiële studie van 104 weken hebben voltooid.; Voor de hoofdstudie:

- 1) Bij het screeningsbezoek * 50 en * 85 jaar oud zijn.
- 2) Voldoen aan de volgende criteria voor een diagnose van prodromale AD:
 - a. Iedere proefpersoon moet een voorgeschiedenis van subjectieve geheugenachteruitgang met geleidelijk intreden en langzame progressie gedurende ten minste één jaar vóór de screening rapporteren, die hetzij wordt bevestigd door een informant die de proefpersoon goed kent, hetzij gedocumenteerd is in het medisch dossier.
 - b. Iedere proefpersoon moet bij de screening een objectieve achteruitgang in het episodisch geheugen hebben die *1,0 SD lager dan het toepasselijke populatiegemiddelde is, zoals gemeten met behulp van de screeningsgeheugentest [Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)]. (Opmerking: het aandeel van de proefpersonen met RBANS-vertraagd geheugen-indexscores die variëren van 79 tot 85 (ongeveer 1,5 tot 1,0 SD lager dan het toepasselijke populatiegemiddelde), zal niet hoger zijn dan 15-30% van het totale gerandomiseerde aantal.
 - c. Iedere proefpersoon moet een algemene cognitieve functie en activiteiten van het dagelijks leven hebben die voldoende intact zijn, gebaseerd op klinische beoordeling, opdat niet wordt voldaan aan de criteria voor lichte AD-dementie (op basis van DSMIV- en NINCDS-ADRDA-criteria).
 - d. Iedere proefpersoon moet een positieve amyloïde-PET-scan met gebruikmaking van [18F]flutametamol bij de screening of een positieve tau:A*42-verhouding in het CSF bij de screening hebben (zie onderzoekshandleidingen voor details). PET is het primaire inclusiehulpmiddel voor het onderzoek. Proefpersonen die niet voldoen aan de inclusiecriteria op basis van PET, maar in aanmerking komen op basis van CSF, zullen worden ingeschreven in een afzonderlijke CSF-subgroep van het onderzoek. (Raadpleeg rubriek 7.1.3.4 voor aanwijzingen betreffende het beginnen van CSF-afname in het onderzoek.)
- 3) Bij screening een MMSE-score * 24 hebben.
- 4) In staat zijn om te lezen op het niveau van een 12-jarige of gelijkwaardig niveau, zoals bepaald door de onderzoeker, en een voorgeschiedenis hebben van academische prestaties en/of een baan die voldoende is om mentale retardatie uit te sluiten.
- 5) Indien hij/zij een acetylcholinesteraseremmer, memantine, medisch voedsel/supplement en/of kruidengeneesmiddelen voor AD krijgt, gedurende ten minste de drie maanden vóór de screening een stabiele dosis gebruiken, en bereid zijn om voor de duur van het onderzoek op dezelfde dosis te blijven. De behandeling en dosis die de proefpersoon bij de screening krijgt, mag tijdens het onderzoek niet worden veranderd, tenzij medisch noodzakelijk. Met aanvullende behandelingen [waaronder kruidengeneesmiddelen] voor AD die in het protocol niet worden vermeld, mag tijdens het onderzoek niet worden begonnen. De proefpersoon en onderzoekspartner moeten overeenkomen dat ze niet van plan zijn de behandeling te staken of aanvullende AD-behandelingen te beginnen tijdens het onderzoek, tenzij medisch noodzakelijk. (Zie rubriek 5.5.2 voor aanvullende details over het gebruik van andere AD-therapie.)
- 6) Een betrouwbare en competente onderzoekspartner/informant hebben die een hechte

relatie met de proefpersoon moet hebben, ten minste drie dagen per week gedurende een minimum van zes wakkere uren per week persoonlijk contact moet hebben, bereid moet zijn om de proefpersoon bij alle onderzoeksbezoeken te begeleiden en bereid moet zijn om naleving van de toediening van de onderzoeksmedicatie te controleren. De onderzoekspartner/informant moet de aard van het onderzoek begrijpen en zich houden aan de onderzoeksvereisten (bv. dosis, bezoekschema's, ontvangen van telefoontjes en evaluaties).

7) Bij de screening resultaten van klinische laboratoriumtests (compleet bloedbeeld [CBC], bloedchemie, thyroïdstimulerend hormoon [TSH] en urineanalyse) hebben die binnen de normale grenzen vallen of voor de onderzoeker klinisch aanvaardbaar zijn.

8) Bij de screening resultaten van een lichamelijk onderzoek, vitale functies en een ecg hebben die binnen de normale grenzen vallen of voor de onderzoeker klinisch aanvaardbaar zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Toegevoegd voor de extensiestudie:

1. Indien de laboratoriumuitslagen van tests afgenomen tijdens de EOT visite (V12) van de initiële studie (CBC, chemie, urine analyse) klinisch onacceptabel zijn volgens de onderzoeker.
2. Indien de uitslagen van het lichamelijk onderzoek of de vitale functies tijdens de EOT visite (V12) van de initiële studie klinisch onacceptabel zijn volgens de onderzoeker.;Voor de hoofdstudie:
 1. Bij screening een Rosenmodified Hachinski Ischemia Score > 4 heeft (d.w.z. tekenen van vasculaire dementie).
 2. Een bekende voorgeschiedenis van beroerte of aanwijzingen op basis van een screenings-MRI-scan heeft die naar oordeel van de onderzoeker klinisch belangrijk zijn.
 3. Bij screening of in de uitgangssituatie voldoet aan de criteria voor een diagnose van dementie, inclusief waarschijnlijke of mogelijke AD, gebaseerd op DSMIVTR- of NINCDSADRDA [20]-criteria.
 4. Bij screening tekenen vertoont van een klinisch relevante neurologische stoornis anders dan de ziekte die wordt bestudeerd (d.w.z. prodromale AD), waaronder, maar niet beperkt tot: vasculaire dementie, parkinsonisme, frontotemporale dementie, de ziekte van Huntington, amyotrofische laterale sclerose, multipale sclerose, progressieve supranucleaire paralyse, neurosyfilis, dementie met Lewy-lichaampjes, andere typen dementie, mentale retardatie, hypoxische hersenbeschadiging, cognitieve achteruitgang als gevolg van andere stoornissen, of hoofdtrauma met verlies van bewustzijn die leidde tot persistente cognitieve gebreken.
 5. Tekenende vertoont van een klinisch relevante of instabiele psychiatrische stoornis, gebaseerd op DSMIVTR-criteria, waaronder schizofrenie of andere psychotische stoornis, bipolaire stoornis, ernstige depressie of delirium. Ernstige depressie in remissie is niet uitsluitend.
 6. Tekenende vertoont van een huidige episode van ernstige depressie, naar oordeel van de onderzoeker. Een score op de 15 punten tellende Geriatric Depression Scale (GDS) van 5 of

hoger vereist een beoordeling door een geschikte professionele zorgverlener om de aanwezigheid van ernstige depressie vast te stellen. Proefpersonen met een score van 5 of hoger die niet zijn gediagnosticeerd met ernstige depressie na een dergelijke beoordeling kunnen in het onderzoek worden opgenomen.

7. Een bij de screening verkregen MRI-scan heeft die tekenen vertoont van een neurologische stoornis anders dan prodromale AD of > 4 cerebrale microhemorragieën (ongeacht hun anatomische plaats of diagnostische karakterisering als *mogelijk* of *duidelijk*), een enkelvoudig gebied van oppervlakkige siderose, tekenen van een eerdere macrohemorragie, > 3 lacunaire infarcten van elk groter dan 10 mm, een corticaal infarct van groter dan 10 mm of elke andere klinisch significante bevinding (bv. een laesie die hun cognitieve achteruitgang kan verklaren, waaronder, maar niet beperkt tot, hersentumor, ernstige wittestofziekte met een waarde van 3 op de schaal voor leeftijdsgerelateerde wittestofafwijkingen (ARWMC), arterioveneuze misvorming, caverneus hemangioom of elk infarct op een strategische subcorticale plaats).

8. Een voorgeschiedenis van hepatitis of leverziekte heeft die, naar oordeel van de onderzoeker, binnen de zes maanden vóór de screening actief is geweest.

9. Binnen drie maanden vóór het screeningsbezoek een recente of lopende, onbeheerste, klinisch significante medische aandoening heeft (zoals, maar niet beperkt tot, diabetes, hypertensie, thyroïd- of endocriene ziekte, congestief hartfalen, angina, cardiale of gastro-intestinale ziekte, dialyse of afwijkende nierfunctie met een geschatte creatinineklaring < 30 ml/min), anders dan de aandoening die wordt onderzocht, zodanig dat naar oordeel van de onderzoeker deelname aan het onderzoek een aanzienlijk medisch risico voor de proefpersoon zou vormen

10. Een voorgeschiedenis of huidige tekenen heeft van lang-QT-syndroom, QTC-interval * 470 milliseconden (voor mannelijke proefpersonen) of * 480 milliseconden (voor vrouwelijke proefpersonen), of torsades de pointes. (Opmerking: Bepaling van het QTc-interval bij screening wordt gebaseerd op het gemiddelde van drie metingen, met gebruikmaking van de formule van Fridericia voor correctie.)

11. Een voorgeschiedenis van maligniteit heeft die plaatsvond binnen de vijf jaar onmiddellijk vóór de screening, met uitzondering van een proefpersoon die toereikend is behandeld voor

a. basaalcel- of plaveiselcelhuidkanker,

b. in situ baarmoederhalskanker, of

c. gelokaliseerd prostaatcarcinoom; of

d. die mogelijk curatieve therapie heeft ondergaan zonder tekenen van recidief gedurende * 3 jaar na de therapie, en die door zijn/haar behandelend arts wordt geacht een laag risico te hebben op recidief.

12. Een van de volgende heeft:

a. klinisch significant vitamine B12- of folaattekort in de zes maanden onmiddellijk vóór de screening, of

b. vitamine B12- of folaattekort, naast verhoogde serumhomocysteïne- of methylmalonzuurniveaus bij de screening, zoals bepaald aan de hand van normaalwaarden van het centrale laboratorium.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-08-2014
Aantal proefpersonen:	33
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2017
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	EUCTR2012-005542-38-NL
CCMO	NL46287.056.13