

# Een gerandomiseerd, open-label fase III-onderzoek naar MK-3475 versus op platina gebaseerde chemotherapie bij proefpersonen met sterk PD-L1 tot expressie brengende, metastatische, niet-kleincellige longkanker in de eerstelijns (1L)-setting

Gepubliceerd: 19-06-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstelling: Het vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) volgens RECIST 1.1, zoals vastgesteld aan de hand van geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling door een radioloog, bij proefpersonen met sterk PD-L1 tot expressie...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON44857

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

MK3475-024

### Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

longkanker

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

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

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Chemotherapie, Eerstelijns, Longkanker

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving is een aanvaardbare maatstaf voor klinisch voordeel voor een gerandomiseerd fase 3-onderzoek waarin de superioriteit van een nieuwe antineoplastische therapie wordt aangetoond, vooral als het effect groot is en de therapie een aanvaardbaar risico-batenprofiel heeft. Verder is PFS een onderschreven gereguleerd eindpunt voor onderzoeken naar NSCLC in de 1L-setting, waarbij recente goedkeuring door FDA en EMEA de EGFR-remmers afatinib en erlotinib omvatten. PFS zal worden bepaald met behulp van RECIST 1.1 aan de hand van onafhankelijke centrale beoordeling door een radioloog die geblindeerd zal zijn voor de toewijzing van de behandeling, zodat een eventueel vooroordeel bij de responsbepalingen tot een minimum zal worden beperkt.

### Secundaire uitkomstmaten

Totale overleving zal worden inbegrepen omdat deze een standaardbepaling van het klinisch voordeel is bij proefpersonen met gevorderde of metastatische NSCLC. Maar het bereiken van superioriteit wat betreft totale overleving wordt waarschijnlijk beperkt door vermindering van het voordeel met diverse therapieën na progressie, alsook onevenredige cross-over in de controlegroep

naar de beschikbare as van PD-1/PD-L1-therapieën. ORR met behulp van RECIST 1.1-criteria, zoals vastgesteld aan de hand van geblindeerde onafhankelijke centrale radiologische beoordeling, en de duur van de respons met behulp van RECIST 1.1, zoals vastgesteld aan de hand van geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling door een radioloog, zullen fungeren als aanvullende maatstaven voor werkzaamheid.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Longkanker had in 2008 wereldwijd de hoogste incidentie van de maligniteiten, met meer dan 1,6 miljoen gevallen. De mortaliteit door longkanker was in 2008 vergelijkbaar, met wereldwijd meer dan 1,4 miljoen sterfgevallen door longkanker. NSCLC neemt ongeveer 85% van alle longkankergevallen voor zijn rekening.

Er is vooruitgang geboekt in de klinische hantering van NSCLC van een vroeg stadium door uitgebreide behandelingen met meerdere modaliteiten in te stellen; de prognose voor gevorderde ziekte is echter niet in aanzienlijke mate verbeterd. Met een percentage totale vijfjaarsoverleving van 9% tot 13% blijft de behandeling van NSCLC een sterk on vervulde medische behoefte. Cytotoxische chemotherapie als enkelvoudige middelen of in combinatie fungeerden tientallen jaren lang als de pijler van behandeling, waarbij platina bevattende doubletten en onderhoudsstrategieën de grootste vooruitgang opleverden wat betreft totale overlevingswinst.

Op platina gebaseerde combinatiechemotherapie verlengt de overleving, verbetert de kwaliteit van leven en bestrijdt ziektegerelateerde symptomen.

Platinachemotherapie is zo de \*backbone\*-behandeling voor de eerste (eerstelijns-) behandeling van patiënten die geen kandidaten voor behandeling met tyrosinekinaseremmers (\*tyrosine kinase inhibitors\* - TKI\*s) zijn en die een ECOG PS van 0 of 1 hebben. Cytotoxische middelen voor monotherapie zoals gemcitabine of docetaxel worden beschouwd als SOC voor patiënten met een ECOG PS van 2. Goedgekeurde therapieën voor wildtype-EGFR bevattende en EML4-ALK fusie-negatieve NSCLC bij in het verleden onbehandelde patiënten met gevorderde of metastatische settings in Europa omvatten paclitaxel, gemcitabine, docetaxel, pemetrexed en bevacizumab, alle in combinatie met op platina gebaseerde chemotherapie. Terwijl in ECOG 1594 werd aangetoond dat de vier

geteste platinadoubletten (cisplatine gecombineerd met paclitaxel, gemcitabine of docetaxel, en carboplatine en paclitaxel) een gelijke activiteit hebben in de eerstelijnssetting, is noch pemetrexed, noch bevacizumab geschikt voor patiënten met een squameus histologisch beeld

Recentelijk hebben gerichte therapieën voor specifieke genetische wijzigingen van tumoren geleid tot hogere responspercentages bij specifieke subpopulaties van patiënten met NSCLC. Voorbeelden zijn onder meer remmers gericht tegen de epidermale groeifactor-receptor (EGFR)-familie en het anaplastisch lymfoom-kinase (ALK). Vanwege de zeer significante aantoning van een klinisch voordeel bij deze moleculair gedefinieerde subpopulaties, geven richtsnoeren van de ESMO en het NCCN aan dat eerstelijnsbehandeling met een goedgekeurde TKI zou moeten worden voorgeschreven voor patiënten met tumoren die een activerende (sensibiliserende) epidermale groeifactor-receptor (EGFR)-mutatie dragen vanwege een significant hoger responspercentage (\*response rate\* - RR), een langere PFS en een betere kwaliteit van leven (QoL) (ESMO), wanneer vergeleken met eerstelijnschemotherapie. Bij patiënten met NSCLC die een anaplastisch lymfoom-kinase (ALK)-translocatie herbergen, dient crizotinib (Xalkori) te worden overwogen voor de behandeling van ALK-getransloceerde, eerder behandelde niet-kleincellige longkanker.

Ondanks de ontwikkeling van deze gerichte therapieën ondervinden de meeste patiënten een terugval en overlijden ze aan hun longkanker; daarom blijft de behandeling van gevorderde en metastatische NSCLC een belangrijke on vervulde medische behoefte.

## **Doel van het onderzoek**

Primaire doelstelling:

Het vergelijken van de progressievrije overleving (PFS) volgens RECIST 1.1, zoals vastgesteld aan de hand van geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling door een radioloog, bij proefpersonen met sterk PD-L1 tot expressie brengende, metastatische NSCLC in de 1L-setting die zijn behandeld met MK-3475, vergeleken met chemotherapieën volgens standaardzorg (SOC).

Secundaire doelstellingen:

1. Het evalueren van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van MK-3475 bij proefpersonen met metastatische, sterk PD-L1 tot expressie brengende NSCLC in de 1L-setting.
2. Het evalueren van de totale overleving (OS) bij proefpersonen met metastatische, sterk PD-L1 tot expressie brengende NSCLC in de 1L-setting die zijn behandeld met MK-3475, vergeleken met chemotherapieën volgens SOC.
3. Het evalueren van het ORR (totale responspercentage) zoals vastgesteld met

behulp van RECIST 1.1 aan de hand van geblindeerde onafhankelijke centrale radiologische beoordeling bij proefpersonen met metastatische, sterk PD-L1 tot expressie brengende NSCLC in de 1L-setting die zijn behandeld met MK-3475, vergeleken met chemotherapieën volgens standaardzorg (SOC).

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een multicentrisch, internationaal, gerandomiseerd, gecontroleerd open-label onderzoek naar intraveneuze (IV) monotherapie met MK-3475 versus de keuze uit vijf verschillende soorten standaardzorg in de vorm van op platina gebaseerde chemotherapieën bij proefpersonen die nog niet eerder waren behandeld voor hun sterk PD-L1 tot expressie brengende, niet-kleincellige longkanker van stadium IV.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Een groep ontvangt driewekelijks een dosis van 200 mg MK3475 intraveneus. De twee groep ontvangt een van de volgende Standard of Care (SOC) therapieën: - Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> & Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> (driewekelijks, IV) - Gemcitabine 1250 mg/m<sup>2</sup> & Carboplatin AUC 5-6 (driewekelijks, IV) - Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> en carboplatine AUC 5-6 (driewekelijks, IV gedurende 4-6 cycli), gevolgd door optioneel driewekelijks pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> (alleen toegestaan voor niet-squameuze histologische beelden) - Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> en cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> (driewekelijks, IV gedurende 4-6 cycli), gevolgd door optioneel driewekelijks pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> (alleen toegestaan voor niet-squameuze histologische beelden) Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> en carboplatine AUC 5-6 (driewekelijks, IV gedurende 4-6 cycli), gevolgd door optionele onderhoudsbehandeling met pemetrexed (onderhoudsbehandeling met pemetrexed is alleen toegestaan voor niet-squameuze histologische beelden)

## **Inschatting van belasting en risico**

Bloedmonsters: het afnemen van bloed uit de arm kan pijn, blauwe plekken, een licht gevoel in het hoofd en \* zelden \* infectie veroorzaken.

De intraveneuze lijn waarmee het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend, kan ongemak, irritaties, lichte bloeditstoringen, bloedingen, lekken van het geneesmiddel, en in zeldzame gevallen infecties, misselijkheid en een licht gevoel in het hoofd veroorzaken.

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

CT-scan: Het is bekend dat door hoge doses straling kankercellen kunnen ontstaan. De gevolgen van de blootstelling aan straling worden gedurende het leven opgebouwd. De hoeveelheid straling waaraan de patient in dit onderzoek wordt blootgesteld, is niet merkbaar groter dan voor patiënten die niet aan het

onderzoek deelnemen. De contrastvloeistof die mogelijk voor de CT-scan wordt toegediend, kan een allergische reactie geven (zeldzaam). Ernstige allergische reacties kunnen levensbedreigend zijn. CT-contrastvloeistof kan nierschade veroorzaken, in het bijzonder wanneer de patient diabetes hebt, gedehydrateerd is, of op leeftijd is.

Tumorbiopsie: Een biopsie kan pijn, bloeduitstortingen, bloedingen, roodheid, een lage bloeddruk, zwellingen en/of infecties veroorzaken op de plek waar deze is uitgevoerd. Het verdovingsmiddel kan mogelijk een allergische reactie geven. Op de plek waar biopsie is verricht kan een litteken ontstaan.

## 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. Een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose hebben van wildtype-EGFR-bevattende en EML4/ALK fusie-negatieve NSCLC van stadium IV hebben en mag hij/zij geen eerdere systemische chemotherapeutische behandeling voor zijn/haar metastatische NSCLC hebben gekregen. Voltooiing van de behandeling met chemotherapie als onderdeel van neoadjuvante/adjuvante therapie is toegestaan zolang de therapie ten minste 6 maanden vóór de diagnose van metastatische ziekte werd voltooid. ;2. Proefpersonen moeten ten minste één radiografisch meetbare laesie volgens RECIST 1.1 hebben, zoals vastgesteld aan de hand van geblindeerde onafhankelijke centrale radiologische beoordeling; geschiktheid zal worden bepaald aan de hand van centrale beoordeling van de CT-beelden bij screening.;3. \* 18 jaar oud zijn op de dag dat hij/zij het informatie- en toestemmingsformulier ondertekent.;4. Een levensverwachting van ten minste 3 maanden hebben;5. Een performancestatus van 0 of 1 op de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status hebben;6. Toereikende orgaanfuncties hebben, ;7. Proefpersoon heeft geen voorgeschiedenis van eerdere maligniteit, met uitzondering van basaalcelcarcinoom van de huid, oppervlakkige blaaskanker, plaveiselcelcarcinoom van de huid, of in situ baarmoederhalskanker, of heeft een mogelijk genezende therapie ondergaan zonder aanwijzingen dat die ziekte terugkwam gedurende 5 jaar sinds het begin van die therapie.;8. Nieuw verkregen, met formaline gefixeerd tumorweefsel uit een biopt van een tumorlaesie hebben afgestaan NADAT de diagnose metastatische ziekte werd gesteld EN van een plaats die niet eerder was bestraald. Biopten die zijn verkregen VÓÓR de toediening van systemische therapie voor de behandeling van de tumor van een proefpersoon (zoals neoadjuvante/adjuvante therapie) zijn niet toegestaan voor analyse. Het weefselmonster moet vóór de randomisatie door het centrale laboratorium zijn verkregen. Monsters afkomstig van cytologische puncties zijn niet aanvaardbaar. Aspiratie- of excisiebipten, of weggesneden weefsel zijn vereist.

a. Onderzoekers moeten in staat zijn om de brondocumentatie te produceren van de EGFR-, ALK- of KRAS-mutatiestatus voor alle proefpersonen met niet-squameuze histologische beelden EN voor proefpersonen bij wie tests klinisch worden aanbevolen. Als welk van de drie ook (KRAS, EGFR of ALK) wordt gedocumenteerd als gemuteerd of herordend, is aanvullende informatie over de mutatiestatus van de andere moleculen niet nodig, omdat deze mutaties/herordeningen elkaar uitsluiten. Indien men niet in staat is om te testen op deze moleculaire veranderingen, moeten voor dergelijke tests met formaline gefixeerd en in paraffine ingebed tumorweefsel van welke leeftijd ook worden ingediend bij een door de sponsor aangewezen centraal laboratorium. Proefpersonen met niet-squameuze histologische beelden worden pas gerandomiseerd als de EGFR-mutatiestatus, ALK-translocatiestatus en/of de KRAS-mutatiestatus in de brondocumentatie in het centrum beschikbaar is.;9. Een sterk PD-L1 tot expressie brengende tumor hebben, zoals bepaald met behulp van IHC in een centraal laboratorium; alleen proefpersonen met een sterke PD-L1-expressie zullen worden gerandomiseerd.

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De proefpersoon moet worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als de proefpersoon:;1. Een EGFR-sensibiliserende mutatie en/of een EML4/ALK-translocatie heeft.;2. Momenteel deelneemt aan of heeft deelgenomen aan een onderzoek naar een onderzoeksmiddel, of een onderzoekshulpmiddel gebruikt, binnen 30 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling.;3. Tumormonster kan door het centrale laboratorium niet worden geëvalueerd voor PD-L1-expressie. Als een extra tumormonster wordt ingediend EN dit monster is evalueerbaar voor PD-L1-expressie, dan komt de proefpersoon in aanmerking voor deelname als door het centrale laboratorium wordt vastgesteld dat de PD-L1-expressie \*sterk\* is. ;4. > 3 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling systemische steroïdtherapie krijgt of een andere vorm van immunosuppressieve medicatie krijgt (gebruik van corticosteroïden tijdens het onderzoek voor de hantering van ECI\*s, of als premedicatie voor de controlechemotherapieën is toegestaan). Proefpersonen die dagelijks steroïdvervangingstherapie krijgen, zijn een uitzondering op deze regel. Dagelijks prednison bij doses van 5-7,5 mg is een voorbeeld van vervangingstherapie. Equivalente doses hydrocortison zijn ook toegestaan indien toegediend als een vervangingstherapie. ;5. Naar verwachting een andere vorm van systemische of gelokaliseerde antineoplastische therapie nodig heeft tijdens het onderzoek (waaronder onderhoudstherapie met een ander middel voor NSCLC, bestralingstherapie en/of chirurgische resectie).;6. Eerdere systemische cytotoxische chemotherapie, biologische therapie, een zware chirurgische ingreep binnen 3 weken vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling heeft gekregen; bestralingstherapie van > 30 Gy binnen 6 maanden vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling heeft gekregen; palliatieve radiotherapie van 30 Gy of minder binnen 7 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling heeft gekregen.;7. Eerdere therapie met een anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- of anti-cytotoxische T-lymfocyt-geassocieerd antigen-4 (CTLA-4)-antilichaam (waaronder ipilimumab of een ander antilichaam of geneesmiddel dat zich specifiek richt op T-cel-co-stimulatie of controlepostroutes) heeft gekregen.;8. Bekende symptomatische metastasen van het centraal zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis heeft. Proefpersonen met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen deelnemen, mits ze stabiel zijn (er zijn aan de hand van MRI geen aanwijzingen voor progressie gedurende ten minste vier weken vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling, en eventuele neurologische symptomen zijn teruggekeerd naar baseline), geen aanwijzingen hebben voor nieuwe of zich uitbreidende hersenmetastasen en gedurende ten minste drie dagen vóór de onderzoeksmedicatie geen steroïden gebruiken. Proefpersonen met hersenmetastasen voor wie volledige chirurgische resectie klinisch gepast zou zijn, worden van het onderzoek uitgesloten. ;9. Een actieve auto-immuunziekte heeft, of een syndroom waarvoor systemische steroïden of immunosuppressieve middelen nodig zijn. Proefpersonen die inhalatiecorticosteroïden nodig hebben, zullen niet worden uitgesloten van het onderzoek. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van auto-immuunziekte die gedurende 2 jaar vóór het ondertekenen van het informatie- en toestemmingsformulier geen systemische steroïden of immunosuppressieve middelen nodig hebben gehad, zullen niet worden uitgesloten van dit onderzoek; proefpersonen met een voorgeschiedenis van auto-immuungeïnduceerde thyroïddisfunctie zullen echter WEL worden uitgesloten van dit onderzoek. Proefpersonen met vitiligo of astma/erfelijke overgevoeligheid van de kindertijd

die is verdwenen, zullen niet worden uitgesloten van het onderzoek. Proefpersonen die plaatselijke steroidinjecties nodig hebben, zullen niet worden uitgesloten van het onderzoek. Proefpersonen met hypothyreoïdie die stabiel zijn terwijl ze worden behandeld met hormoonvervanging, zullen niet worden uitgesloten van het onderzoek. ;10. Een allogene transplantatie van een weefsel/solide orgaan heeft gehad.;11. Een voorgeschiedenis van pneumonitis heeft gehad waarvoor orale of IV steroiden nodig waren. Proefpersonen van wie de pneumonitis enkel een gevolg van bestralingstherapie voor hun NSCLC was, zullen niet worden uitgesloten van het onderzoek, tenzij ze orale/IV steroiden kregen om de pneumonitis te behandelen. ;12. Binnen 30 dagen vóór de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie een levend vaccin heeft gekregen of zal krijgen.;13. Een actieve infectie heeft waarvoor intraveneuze systemische behandeling nodig is.;14. Een bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (hiv-1/2-antilichamen) heeft.;15. Bekende actieve hepatitis B of C heeft.

## Onderzoekopzet

### 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: | 20-08-2014            |
| Aantal proefpersonen:   | 9                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | Abraxane     |
| Generieke naam: | Paclitaxel   |

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Alimta                                                 |
| Generieke naam: | Pemetrexed                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | NA                                                     |
| Generieke naam: | Carboplatine                                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | NA                                                     |
| Generieke naam: | Cisplatine                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 19-06-2014                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 20-08-2014                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 21-11-2014                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 05-12-2014                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| 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:              | 25-03-2015                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| 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:              | 19-06-2015                                                       |
| 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:              | 05-04-2016                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
|                     |                                                                  |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 06-09-2016                                                       |
| 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:              | 10-02-2017                                                       |
| 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:              | 18-10-2017                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 18-01-2018                                                       |
| 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  | EUCTR2014-000323-25-NL |
| CCMO     | NL49036.056.14         |