

Gerandomiseerde, fase II studie van Pembrolizumab (MK-3475) ten opzichte van chemotherapie bij patiënten met vergevorderde melanomen (KEYNOTE 002)

Gepubliceerd: 19-10-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

1. Beoordelen van de progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met gevorderd MEL die refractair zijn voor ipilimumab en die ofwel MK-3475 ofwel chemotherapie krijgen.2. Beoordelen van de totale overleving (OS) bij patiënten met gevorderd MEL...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45068

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-002

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kanker, melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chemotherapie, melanomen, MK3475, vergevorderde

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het stroomdiagram van het onderzoek (paragraaf 1.7) bevat specifieke details over de tijdpunten voor afname. Details over de afnameprocedures staan vermeld in de procedurehandleiding voor dit onderzoek. In de loop van het onderzoek worden de volgende beoordelingen uitgevoerd:

- Bepaling van de tumorrespons door lichamelijk onderzoek en tumorbeeldvorming door CT of magnetische kernspinresonantie (MRI) met een sterke voorkeur voor CT;
- kwantitatieve fotografie van huidlaesies, indien geïndiceerd;
- anti-MK-3475-antilichamen (alleen bij patiënten met MK-3475);
- PK-metingen (voor bepaling van C_{dal} en terminale halfwaardetijd);
- EOCG performance status;
- Tumorbiopsiën;
- Tot week 36 worden de volgende HRQoL-vragenlijsten ingevuld evenals aan het eind van de behandeling en bij het veiligheidsfollow-up bezoek op dag 30;
- EORTC QLQ-C30;
- EuroQol EQ-5D;

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De geprogrammeerde celdood 1-route (PD-1-route) vertegenwoordigt een belangrijke verandering van de immuuncontrole die door tumorcellen benut kan worden om te ontsnappen aan immuunsurveillance door actieve T-cellen. De ligands voor PD-1 (PD-L1 en PD-L2) worden constitutief tot expressie gebracht of kunnen in diverse tumoren geïnduceerd worden. Een sterke expressie van PD-L1 op tumorcellen (en in mindere mate van PD-L2) blijkt verband te houden met een slechte prognose en overleving bij diverse vormen van kanker, waaronder niercelcarcinoom (RCC), MEL, pancreascarcinoom [8], hepatocellulair carcinoom en ovariumcarcinoom. Ook is gesuggereerd dat PD-1 de tumorspecifieke T-celexpansie reguleert bij patiënten met maligne MEL.

Uit preklinische in vitro en in vivo -experimenten is gebleken dat blokkering van PD-1 en/of PD-L1 met monoklonale antilichamen (mAb) de tumorcel-specifieke T-celactivering, cytokinenproductie, antitumor effectormechanismen en klaring van tumorcellen door het immuunsysteem verbetert. Recente gegevens van MDX-1106, een IgG4-antilichaam tegen PD-1, hebben PD-1 gevalideerd als een aantrekkelijk doelwit voor klinische therapeutische interventie. MDX-1106 is op meerdere solide tumoren getest en veelbelovende klinische activiteit werd waargenomen bij MEL, RCC en niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC). De meest voorkomende ongewenste voorvallen (AE*s) waren immuungerelateerd (ook wel ongewenste voorvallen van speciaal belang genoemd), met een totale incidentie van ongeveer 20%. De meest waargenomen ongewenste voorvallen waren jeuk, huiduitslag en diarree. Andere immuungerelateerde ongewenste voorvallen (irAE*s) zijn onder meer stijging van TSH, stijging van ALAT/ASAT, pneumonitis, infusiereactie en vitiligo.

MK-3475 (voorheen bekend als SCH 900475) is een krachtig en zeer selectief gehumaniseerd mAb van het IgG4/kappa-isotype dat ontworpen is om rechtstreeks de interactie tussen PD-1 en zijn ligands, PD-L1 en PD-L2, te blokkeren. De farmacologische eigenschappen van MK-3475 lijken overeen te komen met die van een aan MDX-1106 analoog mAb (5C4) zoals vastgesteld op grond van preklinische studies, farmacokinetiek (FK), affiniteit voor de PD-1-receptor, remming van de binding van PD-L1 aan de PD-1-receptor en activiteit in een functionele ex vivo -bepaling van de T-celmodulatie (zie voor details de Onderzoekersbrochure voor

MK-3475).

Er wordt een open-label fase I-studie (Protocol 001) uitgevoerd voor beoordeling van de veiligheid en klinische activiteit van de enkelvoudige stof MK-3475. In het dosisescalatiegedeelte van deze studie werden drie dosisniveaus, 1 mg/kg, 3 mg/kg en 10 mg/kg, onderzocht die om de 2 weken werden toegediend aan patiënten met gevorderde solide tumoren. Alle drie de dosisniveaus werden goed verdragen en er werd geen dosisbeperkende toxiciteit waargenomen. Op basis van FK gegevens die een halfwaardetijd van 21 dagen aantonen, werd het protocol gewijzigd om de toedieningsfrequentie in het uitbreidingscohort te veranderen in elke 3 weken (Q3W). Er werd voorlopig bewijs voor antitumoractiviteit waargenomen bij MEL en NSCLC. Twee patiënten met gemetastaseerde MEL vertoonden een bevestigde objectieve respons gebaseerd op de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1). Voor het lopende uitbreidingscohort in Protocol 001 worden nu patiënten met gemetastaseerd MEL gerekruteerd, en er is veelbelovende voorlopige antikankeractiviteit waargenomen (4/10 patiënten met objectieve respons; allen centraal beoordeelde RECIST 1.1) bij patiënten met MEL. Zesenvestig (46) patiënten die eerder behandeld waren met ipilimumab, werden met MK-3475 behandeld. Er werd antikankeractiviteit bij deze groep waargenomen (niet-gepubliceerde interne gegevens). Tot nu toe vormt de antikankeractiviteit van PD-1mAb die bij patiënten met MEL is waargenomen, een sterke basis om MK-3475 te testen bij patiënten die na het gebruik van ipilimumab progressie vertoonden.

Ondanks de recente goedkeuring van ipilimumab (voor patiënten met MEL) en vemurafenib (voor patiënten met BRAF V600E mu MEL) is de algehele prognose voor patiënten met gemetastaseerd MEL somber. Het overgrote deel van de met ipilimumab behandeld patiënten zal geen significant klinisch voordeel ondervinden, waarbij ongeveer 70% van de patiënten in het registratieonderzoek een beste algehele respons van PD vertoonde. Hoewel bij ongeveer 50% van de patiënten sprake is van een objectieve respons met vemurafenib, zal bij de meeste van deze patiënten kort nadat een respons bereikt is, ziekteprogressie optreden (mediane progressievrije overleving van <7 maanden). De behandelopties voor deze patiënten zijn beperkt tot cytotoxische chemotherapie, die in het verleden geen voordelen voor overleving heeft laten zien. Met MK-3475 bestaat de mogelijkheid om de klinische uitkomst te verbeteren bij deze populatie waarin sprake is van een medische noodzaak waaraan nog niet wordt voldaan.

In de huidige studie wordt de werkzaamheid onderzocht van 2 mg/kg MK-3475 en 10 mg/kg MK-3475 elke drie weken versus chemotherapie (door de onderzoeker gekozen behandeling) bij patiënten met gevorderd MEL die refractair zijn voor ipilimumab. Patiënten met BRAF V600E mu MEL zijn ook eerder behandeld met een BRAF- en/of MEK-remmer. De mogelijkheden van chemotherapie die volgens de zorgstandaard of de huidige klinische praktijk voor de behandeling van MEL moeten worden gegeven, zijn carboplatine plus paclitaxel, alleen paclitaxel,

dacarbazine (DTIC) en temozolomide.

Doel van het onderzoek

1. Beoordelen van de progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met gevorderd MEL die refractair zijn voor ipilimumab en die ofwel MK-3475 ofwel chemotherapie krijgen.
2. Beoordelen van de totale overleving (OS) bij patiënten met gevorderd MEL die refractair zijn voor ipilimumab en die ofwel MK-3475 ofwel chemotherapie krijgen.

Onderzoeksopzet

De patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 naar geblindeerde toediening van 2 mg/kg MK-3475 of 10 mg/kg MK-3475, of chemotherapie (door de onderzoeker gekozen behandeling). Alleen de doses MK-3475 zijn geblindeerd voor de onderzoeker en patiënt. De screeningsresultaten van de gekwalificeerde patiënten worden ingevoerd in het interactief voiceresponssysteem (IVRS)/IXRS (een systeem dat toegang per telefoon en via internet biedt) en de patiënten worden ingedeeld bij behandeling met MK-3475 (dubbelgeblindeerd voor 2 mg/kg of 10 mg/kg) of met chemotherapie zoals geselecteerd door de onderzoeker. De patiënten die in de MK-3475-groep worden ingedeeld, worden geblindeerd voor het dosisniveau van het onderzoeksgeneesmiddel.

De patiënten die ingedeeld worden bij chemotherapie zoals geselecteerd door de onderzoeker bij wie met chemotherapie sprake is van ziekteprogressie (PD) volgens de RECIST-criteria (versie 1.1.) (moet door centrale beoordeling bevestigd worden) en die in week 12 van de studiebehandeling voldoen aan alle criteria voor overstappen, krijgen de gelegenheid om over te schakelen op MK-3475 en dubbelblind 2 mg/kg of 10 mg/kg toegediend te krijgen. De criteria voor overstappen voor patiënten met chemotherapie zijn: 1) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0-1, 2) geen nieuwe bekende hersenmetastasen en geen klachten of verschijnselen die wijzen op hersenmetastase, 3) door chemotherapie geïnduceerde ongewenste voorvallen moeten verbeterd zijn tot CTCAE (versie 4.0) graad *1 en 4) PD met chemotherapie die bevestigd is door centrale beoordeling.

De coprimaire doelen van deze studie zijn vergelijking van het totale responspercentage (ORR) in week 12, de progressievrije overleving (PFS) en de totale overleving (OS) met MK-3475 versus chemotherapie. Verder worden de FK, de veiligheid, de duur van de respons, de OS in week 12, het percentage ziektecontrole (DCR) in week 12 beoordeeld en wordt de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) gemeten.

Er worden twee interimanalyses (IA) uitgevoerd: de eerste nadat 120 patiënten 3 maanden follow-up (ongeveer 10 maanden vanaf het begin van de studie) hebben afgerond, en de tweede nadat 240 patiënten 3 maanden follow-up (ongeveer 13 maanden na het begin van de studie) hebben afgerond. Het doel van de eerste IA is om één arm met MK-3475 te kunnen beëindigen als die duidelijk niet zo effectief is als de andere arm met MK-3475. Het primaire doel van de tweede IA is aantonen dat MK-3475 wat betreft ORR en PFS superieur is aan de controlearm.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Invullen van vragenlijsten, lichamelijk onderzoek, ECG, bloedafname, CT of MRI scan, IV toediening van MK3475 om de 3 weken.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van de resultaten van de niet-klinische studies, zijn er momenteel geen specifieke veiligheids overwegingen.

MK-3475 is een gehumaniseerd monoklonaal Ab. Tot nu toe zijn ernstige infusiereacties niet frequent en beheersbaar. Toch moeten proefpersonen nauwlettend gecontroleerd te worden op mogelijke bijwerkingen tijdens antilichaam infusie en mogelijke complicaties gedurende het onderzoek. In het geval dat een proefpersoon een allergische reactie ervaart op MK-3475, dient de behandeling (dat wil zeggen, vasopressoren, H2-blokkers, antihistaminica, H1-blokkers, steroïden) te worden toegediend, indien van toepassing, en profylaxe dient overwogen te worden. Toezicht voor de verschijning van HAH is opgenomen in alle protocollen.

MK-3475 heeft hetzelfde werkingsmechanisme als BMS 936558. Preklinische studies suggereren vergelijkbare potentie en PK modellering wijst op een vergelijkbare menselijke PK.

Overeenkomstig kunnen de bijwerkingen die werden waargenomen met BMS 936558 dienen als een indicator voor de bijwerkingen die zijn te verwachten voor MK-3475 bij kankerpatiënten. Immuungerelateerde bijwerkingen (irAEs) zijn van bijzonder belang vanwege het werkingsmechanisme van anti-PD-1 en eerdere ervaringen met anti-CTLA-4 mAb's. Tot de sluitingsdatum voor deze IB kunnen de enige mogelijk irAEs pneumonitis (Grade 2), artralgie en myalgie omvatten. Een geval van intestinale perforatie wordt niet als immuun gerelateerd beschouwd. Over het algemeen is MK-3475 veilig en goed verdraagbaar.

Risico's: bloedafname, ECG, CT / MRI-scan, intraveneuze injectie, biopsie procedure, en de mogelijke nadelige effecten van MK3475

Voor toekomstig biomedisch onderzoek zijn de risico's van proefpersonen tot een minimum teruggebracht. Risico's zijn onder meer risico's gerelateerd aan venapunctie om een volbloedmonster af te nemen. Dit monster wordt verkregen wanneer in het hoofdonderzoek standaard bloedmonsters worden afgenomen. Merck heeft strikte regels voor veiligheid, beleid en procedures opgesteld ten

behoefte van de gegevensbescherming van proefpersonen. De risico's inzake gegevensbescherming blijven grotendeels beperkt tot zeldzame situaties waarin sprake is van mogelijke schending van vertrouwelijkheid. In deze zeer onwaarschijnlijke situatie bestaat er een risico dat informatie, net als alle medische informatie, kan worden misbruikt.

Op het moment van gegevensanalyse moeten proefpersoongerelateerde gegevens (d.w.z. etniciteit, diagnose, medicatiegebruik en dosering, leeftijd, toxiciteiten, enz.) opnieuw worden gekoppeld aan dubbelgecodeerde monsters. Deze van proefpersonen afkomstige gegevens worden bewaard in een afzonderlijke, beveiligde database van Merck en van alle monsters wordt de informatie verwijderd waaruit de identiteit van de proefpersoon zou kunnen worden afgeleid. Op geen enkele wijze wordt er informatie over de toekomstige biomedisch onderzoek verkregen resultaten opgenomen in klinische dossiers noch verstrekt aan externe personen of instanties die aan individuele proefpersoon zou kunnen worden gekoppeld.

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) De patiënt moet een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose hebben van inoperabele MEL stadium III of gemetastaseerd MEL dat niet in aanmerking komt voor lokale therapie.
- 2) De patiënten moeten refractair zijn voor IPI.
- 3) Volledig verdwijnen van met IPI samenhangende AE*s (inclusief irAE*s) tot baselineniveau en minimaal 2 weken vóór de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel geen behandeling met steroïden voor irAE*s (>10 mg prednison per dag of equivalente dosis).
- 4) Patiënten moeten toestemming geven tot het afnemen van tumorweefsel, voor biomarker analyse van een tumor die nog niet eerder bestraald is; dit sample mag niet ouder zijn dan 60 dagen.
- 5) Patiënten met BRAF V600E mutant melanoom moeten ook eerder behandeld zijn met een BRAF- en/of MEK-remmer. Bij de patiënten moet sprake zijn van progressieve ziekte na het recentste behandelregime.
- 6) De ziekte van de patiënt moet meetbaar zijn zoals gedefinieerd volgens de RECIST-criteria (versie 1.1.)
- 7) De patiënt is tenminste 18 jaar oud.
- 8) Patienten moeten een 0 of 1 scoren op de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Scale
- 9) Patient moet over een adequate orgaan functie beschikken.
- 10) Patient heeft vrijwillig toestemming gegeven voor deelname door het ondertekenen van het informed consent voor de studie. De patient kan ook toestemming geven voor het toekomstig biomedisch onderzoek. De patient mag echter aan de hoofdstudie meedoen zonder mee te doen aan het toekomstig biomedisch onderzoek.
- 11) Vrouwelijke patienten die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest op urine of serum hebben binnen de 72 uur voorafgaand aan het krijgen van de eerste dosis onderzoeksmedicatie. Als de urine test positief is of als deze niet als negatief bevestigd kan worden, zal er een serum zwangerschapstest moeten worden uitgevoerd. De serum zwangerschapstest moet negatief zijn om de patient te kunnen includeren in de studie.
- 12) Vrouwelijke patienten die in de studie zijn geincludeerd, en die niet voor >2 jaar vrij zijn van menstruatie, post hysterectomie / oophorectomy, of chirurgisch gesteriliseerd, moeten bereid zijn om 2 methoden van geboortebeperving te gebruiken plus een hormonale methode van anticonceptie om zwangerschap te voorkomen, of zich onthouden van heteroseksuele activiteit gedurende de loop van het onderzoek vanaf visite 1 tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie. Goedgekeurde methoden van anticonceptie zijn onder meer 2 van de volgende methoden (of 1 van de volgende manieren in combinatie

met hormonale anticonceptiva), bijvoorbeeld: spiraaltje, diafragma met spermicide, pessarium met zaaddodende pasta, condooms, of vrouwencondoom met zaaddodend middel. Zaaddodende middelen alleen zijn niet een aanvaardbare methode van anticonceptie.

13) Mannelijke proefpersonen moeten ermee akkoord gaan om een geschikte anticonceptiemethode te gebruiken vanaf visite 1 tot en met 120 dagen na de toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Een patiënt die chemotherapie, radioactieve of biologische kankertherapie gehad heeft binnen 4 weken voor toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel, of die niet hersteld is tot CTCAE graad 1 of beter van AE*s ten gevolge van meer dan 4 weken eerder toegediende kankerbehandelingen.
- 2) De patiënt heeft IPI gehad als adjuvante therapie.
- 3) De patiënt neemt momenteel deel of heeft deelgenomen aan een studie van een onderzoeksmiddel of heeft een experimenteel hulpmiddel gebruikt binnen 30 dagen vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
- 4) Naar verwachting heeft de patiënt een andere vorm van systemische of gelokaliseerde antineoplastische therapie nodig tijdens deelname aan de studie.
- 5) De patiënt is op chronische systemische therapie met corticosteroïden (> 10 mg / dag prednison of equivalent) binnen 2 weken voor de geplande datum voor de eerste dosis gerandomiseerde behandeling of op een andere vorm van immunosuppressieve medicatie. (Patiënten die naar verwachting premedicatie met corticosteroïden voor pembrolizumab nodig hebben komen niet in aanmerking voor deze studie.)
- 6) De patiënt heeft een bekende voorgeschiedenis van een hematologische maligniteit, primaire centrale zenuwstelsel (CNS) maligniteit of sarcoom, of andere primaire vaste tumor, tenzij de patiënt potentieel curatieve therapie heeft ondergaan zonder bewijs van ziekte voor 5 jaar.
- 7) de patiënt is bekend met actieve centrale zenuwstelsel (CNS) metastasen en / of carcinomateuze meningitis.
- 8) de patiënt heeft eerder een ernstige overgevoeligheidsreactie voor behandeling met een ander mAb gehad.
- 9) De patiënt heeft een actieve auto-immuunziekte of een auto-immuunziekte of syndroom dat systemische steroïden of immunosuppressiva vereist. Patiënten met vitiligo of opgelost kindertijd astma / atopie zouden uitzonderingen op deze regel zijn. Patiënten die intermitterend gebruik van bronchodilatoren of lokale steroïde injecties nodig hebben zouden niet worden uitgesloten van de studie. Patiënten met hypothyroïdie stabiel hormoonvervanging worden niet uitgesloten van de studie.
- 10) Patiënten die 30 dagen voor de eerste dosis medicatie een behandeling met levende vaccins hebben ontvangen. Voorbeelden van levende vaccins omvatten, maar zijn niet beperkt tot, de volgende: mazelen, bof, rode hond, waterpokken, gele koorts, griep, H1N1 griep, hondsdoelheid, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) en buiktyfusvaccin.
- 11) Patiënt had een voorafgaande behandeling met andere anti-PD-1, of PD-L1 en PD-L2 middel.

- 12) Patient heeft eerder deelgenomen aan Merck pembrolizumab klinische studies.
- 13) De patiënt heeft een actieve infectie waarvoor systemische therapie nodig is.
- 14) De patiënt heeft bekende geschiedenis van Human Immunodeficiency Virus (HIV) (1/2 HIV antilichamen)
- 15) De patiënt is positief voor actieve Hepatitis B (HBsAg reactief) of Hepatitis C (HCV ribonucleïnezuur [RNA] [kwalitatieve] wordt gedetecteerd). Patiënten met een negatieve Hepatitis C antilichaam tests hebben mogelijk geen RNA test nodig indien dit door de behandelend arts passend wordt geacht.
- 16) Patiënt heeft een geschiedenis of de huidige bewijs van een aandoening, therapie, of laboratoriumafwijking dat de resultaten van het onderzoek zou kunnen verwarren, interfereren met de deelname van de patiënt voor de volledige duur van de studie, of is niet in het beste belang van de patiënt om deel te nemen, naar het oordeel van de behandelende onderzoeker.
- 17) de patiënt heeft een bekende psychiatrische of drugsmisbruik aandoening die zou interfereren met eisen van de studie.
- 18) De patiënt is, op het moment van ondertekening van het informed consent, een gewone gebruiker (met inbegrip van "recreatief gebruik") van een illegale drugs of had een recente geschiedenis (in het afgelopen jaar) van de verslavingszorg (inclusief alcohol).
- 19) De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding, of verwacht om kinderen te krijgen danwel de vader te zijn binnen de verwachte duur van de studie, te beginnen met de pre-screening of Screening bezoek door middel van 120 dagen na de laatste dosis van de studie medicijnen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	08-02-2013
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pembrolizumab
Generieke naam:	Pembrolizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2013
Soort:	Amendement
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:	12-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2015
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:	16-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2016
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:	24-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
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:	19-01-2018
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	EUCTR2012-003030-17-NL
CCMO	NL41716.056.12
Ander register	Nog niet bekend