

Een gerandomiseerd fase II/III-onderzoek met twee doses MK-3475 (SCH900475) versus docetaxel bij eerder behandelde proefpersonen met niet-kleincellig longkanker

Gepubliceerd: 10-04-2013 Laatste bijgewerkt: 23-04-2024

1) Doelstelling: Vergelijken van de totale overleving (OS) van eerder behandelde proefpersonen met NSCLC in de sterk positieve PD-L1 arm die werden behandeld met MK-3475 vergeleken met docetaxel. 2) Doelstelling: Vergelijken van de progressie-vrij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47020

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-010

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

long kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck;Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Docetaxel, long kanker, niet-kleincellig

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Totale overleving (Overall Survival, OS)

Progressievrije overleving (Progression Free Survival, FPS)

Secundaire uitkomstmaten

Totale Respons Percentage (Overall Respons Rate, ORR)

Duur van de respons per RECIST 1.1, bepaald door een geblindeerde, onafhankelijke radioloog.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel docetaxel een aanvaarde tweedelijnszorgstandaard is voor patiënten met NSCLC, bedraagt het objectieve responspercentage ongeveer 5-10%, de mediane progressievrije overleving ongeveer 3 maanden en de mediane totale overleving ongeveer 7,5 maanden. Het is noodzakelijk dat de OS verbetert aangezien niemand met progressieve NSCLC is genezen.

Uit een grote reeks chirurgisch geresecteerde NSCLC-monsters is gebleken dat bij ongeveer 25% van de gevallen van squameus en adenocarcinoom sprake is van tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL*s) [68]. Deze TIL*s bevatten vaak CD8+ T-cellen [68]. Een verhoogd aantal CD8+-cellen in de tumor biedt de mogelijkheid van een immuungebaseerde reactie tegen de tumor als remming van het immuunsysteem teniet kan worden gedaan. Inderdaad werd in een onderzoek met ipilimumab, een monoklonaal antilichaam, gecombineerd met eerstelijns carboplatine en paclitaxel bij een post-hoc subgroepanalyse een verbetering in

de OS gesignaleerd ten gunste van patiënten met squameuze histologie vergeleken met placebo plus carboplatine en paclitaxel (HR 0,48 [95%-BI 0,22-1,03]). De resultaten waren minder gunstig voor patiënten met een niet-squameuze histologie (HR 1,17 [95%-BI 0,74-1,86]). Deze bevindingen hebben geleid tot de start van een fase III-onderzoek in dezelfde populatie met ipilimumab.

In het fase I-onderzoek met nivolumab werd aangetoond dat patiënten met tumoren die PD-L1 tot expressie brachten met een grenswaarde van 5% voor de 5H1 anti-PD-L1 mAb voor IHC eerder reageerden op anti-PD-1-behandeling (9/25) dan patiënten met tumoren die niet PD-L1 tot expressie brachten (0/17 patiënten).

In het bijzonder brachten van de tien longtumoren waarvan tumorweefsel beschikbaar was er vijf PD-L1 tot expressie en was slechts een van die vijf een responder; bij geen van de patiënten met PD-L1-negatieve tumoren trad een objectieve respons op, volgens RECIST [65]. De activiteit van anti-PD-1-monoklonale antilichamen bij eerder behandelde patiënten met NSCLC lijkt veelbelovend.

In dit onderzoek zal daarom MK-3475 als monotherapie worden vergeleken met de zorgstandaard docetaxel bij patiënten met NSCLC. De totale overleving en PFS zijn de primaire eindpunten van het onderzoek, en zijn aanvaarde wettelijke eindpunten voor deze ziekte.

Doel van het onderzoek

1) Doelstelling: Vergelijken van de totale overleving (OS) van eerder behandelde proefpersonen met NSCLC in de sterk positieve PD-L1 arm die werden behandeld met MK-3475 vergeleken met docetaxel.

2) Doelstelling: Vergelijken van de progressie-vrij overleving (PFS), per RECIST 1.1 volgens onafhankelijke radiologen, bij eerder behandelde proefpersonen met NSCLC in de sterk positieve PD-L1 arm die werden behandeld met MK-3475 vergeleken met docetaxel.

3) Doelstelling: Beoordelen van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van MK-3475 bij eerder behandelde proefpersonen met NSCLC in de sterk positieve PD-L1 arm.

Onderzoekopzet

Dit is een multi-center, wereldwijd, gerandomiseerd, adaptief ontworpen fase II / III studie van intraveneuze (IV) MK-3475 op twee doseringsschema's versus docetaxel bij patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC) met PD-L1 positieve tumoren die progressie van de ziekte hebben ervaren na een platinum-bevattende systemische therapie. Ongeveer 520-920 patiënten zullen worden geïncludeerd in deze studie om de werkzaamheid vergeleken met docetaxel in een verrijkte populatie te onderzoeken. Patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding 1:1:1 en ontvangen MK-3475 bij 10 mg / kg elke 3 weken (Q3W), 2 mg / kg Q3W, of docetaxel 75 mg/m² Q3W. Omdat dit een adaptief ontworpen studie

is, zal het totale aantal gerandomiseerd patiënten afhangen van voldoende objectieve respons bij interim analyse 1 in een MK-3475 arm in het stratum van de proefpersonen bij wie de tumoren sterk positief testen voor PD-L1.

Toewijzing aan MK-3475 of docetaxel gebeurt gedeblindeerd. Patienten zullen gestratificeerd worden door de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Scale (0 vs 1), en op basis van de geografische regio van de inkluderende onderzoekslocatie (Oost-Azië versus niet-Oost-Azië) voorafgaand aan randomisatie.

De proefpersonen worden om de 9 weken (63 ± 7 dagen) beoordeeld met radiografische beeldvorming ter beoordeling van de respons op behandeling volgens de immuungerelateerde responscriteria (irRC) en de responsbeoordelingscriteria bij vaste tumoren (RECIST) 1.1. Gedurende het onderzoek zal worden gecontroleerd op bijwerkingen, waarvan de mate van ernst wordt vastgesteld volgens de richtlijnen uiteengezet in de NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versie 4.0. De behandeling met MK-3475 of docetaxel zal voortduren tot het moment van gedocumenteerde progressie van de ziekte, onaanvaardbare bijwerking(en), tussenkomende ziekte die verdere toediening van de behandeling in de weg staat, een beslissing van de onderzoeker om de proefpersoon terug te trekken, intrekken van toestemming door de proefpersoon, zwangerschap van de proefpersoon, niet naleven/nakomen van de onderzoeksbehandeling of de procedurevereisten, of administratieve redenen. Met MK-3475 behandelde proefpersonen die een, door de onderzoeker bepaalde, volledige respons (CR) volgens de irRC behalen, kunnen overwegen de onderzoeksbehandeling te staken. Deze proefpersonen komen naar goeddunken van de onderzoeker in aanmerking voor herbehandeling nadat de ziekte radiografisch bepaalde progressie heeft vertoond volgens de criteria in sectie 7.1.5.4 van het protocol. Na afloop van de behandeling zal elke proefpersoon gedurende minimaal 30 dagen worden gevolgd voor monitoren van de veiligheid. Bij proefpersonen zal na de behandeling de status van de ziekte worden gecontroleerd tot het moment van progressie van ziekte, de start van een kankerbehandeling die niet aan het onderzoek is gerelateerd, intrekking van toestemming of totdat zij niet meer bereikbaar zijn voor follow-up. Elke proefpersoon zal tot zijn/haar overlijden of intrekking van toestemming worden gevolgd voor de totale overleving.

De primaire doelstellingen van het onderzoek zijn onder meer de totale overleving (OS), de progressieve-vrije overleving (PFS) en de veiligheid zoals beoordeeld door verscheidene bijwerkingparameters, waaronder incidentie en de tijd tot de eerste bijwerking van graad 3-5 in de sterk positieve PD-L1 arm.

Vooraf gespecificeerde bijwerkingen die klinisch van belang zijn, zijn onder meer 1) graad 3 diarree, 2) graad 2 colitis, 3) graad 2 pneumonitis, 4) graad 3 hyper- of hypothyreoïdie

Secundaire doelstellingen zijn onder meer OS, en PFS and Totale Respons Percentage (ORR) per RECIST 1.1, beoordeeld door een onafhankelijke radioloog. Deelname aan dit onderzoek is afhankelijk van de levering van weefsel van een gearriveerd weefselmonster of vers biopt van een niet eerder bestraalde tumorlaesie. Het monster zal in een centraal laboratorium worden beoordeeld wat betreft de expressiestatus van PD-L1. Alleen patiënten met tumoren die PD-L1

tot expressie brengen kunnen mee doen aan deze studie.

Bij dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van een adaptieve opzet gebaseerd op vooraf vastgestelde criteria met behulp van een onafhankelijke externe commissie voor gegevenscontrole (DMC) om de veiligheid en werkzaamheid te monitoren. Patienten in de zwak positieve PD-L1 arm zullen niet worden geïncludeerd in de populatie voor de primaire werkzaamheid- en veiligheidsanalyses.

Tijdens de uitvoering van dit onderzoek zullen twee formele interimanalyses gebaseerd op de gegevens van de gerandomiseerde cohort plaatsvinden. de eerste interimanalyse vindt plaats nadat 120 proefpersonen in de sterk positieve PD-L1 arm een minimale follow-up van 3 maanden hebben doorlopen. Het primaire doel van deze analyse is om de studie te stoppen wanneer blijkt dat er geen effect is of om de MK-3475 staken bij 2 mg / kg Q3W dosering als deze minder effectief is dan MK-3475 bij 10 mg / kg Q3W in de sterk positieve PD-L1 arm.

De tweede interimanalyse vindt plaats 1 maand nadat alle onderzoeksproefpersonen zijn gerandomiseerd. Deze analyse wordt uitgevoerd wanneer 174 gebeurtenissen van progressie volgens RECIST 1.1, beoordeeld door onafhankelijke radiologen, hebben plaatsgevonden in de MK3475 10mg/kg Q3W arm en de docetaxel arm in de sterk positieve PD-L1 arm. Het doel van de tweede tussentijdse analyse is om de superioriteit van MK3475 in PFS te demonstreren in de sterk positieve PD-L1 arm en om te bekijken of de studie gestopt kan worden ivm overweldigende werkzaamheid, gebaseerd op OS in de sterk positieve PD-L1 arm. Daarnaast kan de de studie eerder gestopt worden op aanraden van de DMC als de voordeel-risicoverhouding voor de onderzoekspopulatie als geheel onaanvaardbaar is.

Als de 2 mg/kg dosis wordt stopgezet wegens gebrek aan werkzaamheid, kan de patient naar goeddunken van de arts worden toegevoegd aan de 10m/kg dosering. De werkzaamheids- en veiligheidsgegevens worden dan echter niet gebruikt in de primaire eindanalyses, maar de gegevens worden wel gebruikt in ondersteunende analyses.

Inschatting van belasting en risico

Bloedafname: bloed afnemen uit uw arm kan pijn, een blauwe plek, licht gevoel in het hoofd, en in zeldzame gevallen een infectie veroorzaken.

IV-lijn: kan ongemak, irritatie, lichte blauwe plek, bloeding, lekken van het opgeloste geneesmiddel, en in zeldzame gevallen infectie, misselijkheid en licht gevoel in het hoofd veroorzaken.

Ecg: de procedure kan minimaal ongemak veroorzaken tijdens het aanbrengen en verwijderen van de ecg-elektrodes op en van de huid.

CT-scan: Een CT-scan geeft meerdere gedetailleerde afbeeldingen van de binnenkant van het lichaam, net als een MRI. Voor het maken van een CT-scan wordt gebruik gemaakt van straling, net als bij een röntgenfoto. CT-scans

kunnen worden gedaan met of zonder orale of intraveneuze contrastmiddelen. De scan kan 30-90 minuten duren, afhankelijk van de delen van het lichaam die worden gescand en de soort scanner.

Magnetic Resonance Imaging (MRI): De risico's van MRI zijn claustrofobie, ongemak van het lang stil liggen, en andere factoren die aan u worden beschreven en met u worden besproken op het MRI-centrum.

Tumorbiopsie: Een biopsie laten verrichten kan pijn, een blauwe plek, bloeding, roodheid, lage bloeddruk, zwelling en/of infectie op de plaats van de biopsie veroorzaken. Het anestheticum kan mogelijk een allergische reactie geven. Op de plek waar biopsie is verricht kan een litteken ontstaan.

Longfunctietest: kort een licht gevoel in het hoofd.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- 1) Bereid en in staat zijn om schriftelijke instemming geven voor het onderzoek.
- 2) Leeftijd $\geq$ 18 jaar op de dag van de ondertekening van toestemmingsformulier.
- 3) Een levensverwachting van minimaal 3 maanden.
- 4) Een histologische of cytologisch bevestigde diagnose van niet-kleincellige longkanker (NSCLC) en ten minste een meetbare laesie zoals gedefinieerd RECIST 1.1.
- 5) Radiografische, onderzoeker-bepaalde progressie volgens RECIST 1.1 van NSCLC na behandeling met een platina bevattende doublet voor stadium IIIB/IV of recidiverende ziekte.
 - a. Personen met een EGFR-mutatie moeten ook progressie van de ziekte op de EGFR-tyrosinekinaseremmer (ofwel erlotinib of gefitinib of afatinib) kunnen aantonen.
 - b. Personen met een ALK-translocatie moeten ook de progressie van de ziekte op crizotinib kunnen aantonen op dezelfde manier als hierboven voor het platina-bevattende doublet.
- 6) Een performance status van 0 of 1 op de ECOG-performanceschaal.
- 7) Afstaan van weefsel voor PD-L1 biomarker analyse van een nieuw verkregen in formale gefixeerd tumorweefsel van een recente biopsie van een tumor laesie die niet eerder bestraald is; er mag geen systemische antineoplastische therapie worden toegediend tussen de PD-L1-biopsie en het starten van studiemedicatie.
- 8) Een resolutie van toxisch effect (en) van de meest recente voorafgaande chemotherapie tot graad 1 of minder (behalve alopecia). Indien de patiënt een ingrijpende operatie of radiotherapie van > 30 Gy heeft gehad, moet deze hersteld zijn van de toxiciteit en / of complicaties van de ingreep.
- 9) Een PD-L1 positieve (weinig of sterk) tumor zoals bepaald door IHC in een centraal laboratorium (hetzij in de neoplastische cellen zelf of in mononucleaire ontstekingscellen die de tumor infiltreren).; Opnamecriteria voor optionele cross-over van docetaxel naar MK-3475 2mg / kg arm Om in aanmerking te komen voor deelname aan de overgangsfase moet het subject:
 1. Bereid en in staat zijn om schriftelijke instemming te geven voor het onderzoek.
 2. Gerandomiseerd zijn in de docetaxel-arm van het MK-3475 PN010-onderzoek en hebben ten minste één dosis onderzoeksmedicatie genomen
 3. Bewezen ziekte progressie hebben (hetzij klinisch of radiografisch, zoals beoordeeld door de onderzoeker) van docetaxel of andere daaropvolgende antikankertherapieën.
 4. Een performance status van 0 of 1 op de ECOG-performanceschaal.
 5. Patiënten met bekende en behandelde hersenmetastasen komen in aanmerking, mits ze klinisch stabiel zijn en hersenmetastasen zijn behandeld. Steroid gebruik voor symptoomcontrole is toegestaan, maar de totale dagelijkse dosis moet $<$ of $= 10$ mg prednison of het equivalent daarvan zijn.
 6. Zorg dat de baseline scan van beeldvorming binnen 30 dagen na de eerste dosis MK-3475 wordt uitgevoerd
 7. voldoende hersteld zijn van bijwerkingen van eerdere antikankertherapieën.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- 1) Eerder behandeld met docetaxel voor NSCLC.
 - 2) Neemt momenteel deel aan of heeft deelgenomen aan een onderzoek van een onderzoeksgeneesmiddel of met behulp van een onderzoeksapparaat binnen 30 dagen na de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling.
 - 3) Wordt behandeld met systemische steroïden in de 3 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling of andere immunosuppressiva krijgt (corticosteroïden tijdens het onderzoek voor de behandeling van ECI-ies of als premedicatie voor docetaxel is toegestaan).
 - 4) Naar verwachting tijdens het onderzoek een andere vorm van systemische of lokale antineoplastische behandeling nodig heeft (inclusief onderhoudsbehandeling met een ander middel voor NSCLC of bestralingstherapie).
 - 5) Eerder is behandeld door middel van systemische cytotoxische chemotherapie, biologische therapie (bijv. cetuximab), een grote operatie binnen drie weken na de eerste dosis van het onderzoeksmiddel, of bestralingstherapie > 30 Gy in de 6 maanden vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling; eerder een behandeling met een kinaseremmer of palliatieve bestralingstherapie van 30 Gy of minder heeft gekregen in de 7 dagen vóór de eerste onderzoeksbehandeling.
 - 6) Is eerder behandeld met een anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PDL2, anti-CD137, of anti-cytotoxische T-lymfocyt-geassocieerd antigeen 4 (CTLA-4) antilichaam (inclusief ipilimumab of geneesmiddel dat zich specifiek richt op costimulatie- of checkpointroutes van T-cellen).
 - 7) Een bekende voorgeschiedenis heeft van eerdere maligniteit, met uitzondering van basaalcelcarcinoom van de huid, oppervlakkige blaaskanker, plaveiselcelcarcinoom van de huid, of in situ baarmoederhalskanker, en een potentieel curatieve therapie heeft ondergaan zonder aanwijzingen voor een recidief van die ziekte gedurende 5 jaar sinds de start van die therapie.
 - 8) Bekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis heeft. Proefpersonen met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen deelnemen, mits zij stabiel zijn (geen aanwijzingen voor progressie volgens MRI gedurende ten minste vier weken voor de eerste dosis onderzoeksbehandeling en neurologische symptomen weer terug op baseline), er geen aanwijzingen zijn voor nieuwe of groeiende hersenmetastasen en zij ten minste drie dagen voor de onderzoeksmedicatie geen steroïden gebruiken.
 - 9) Een actieve auto-immuunziekte heeft of een gedocumenteerde voorgeschiedenis van auto-immuunziekte of een syndroom waarvoor behandeling met systemische steroïden of immunosuppressiva nodig is.
 - 10) Interstitiële longziekte of een voorgeschiedenis van longontsteking.
 - 11) Heeft interstitiële longziekte of een voorgeschiedenis van pneumonitis waarvoor orale of intraveneuze glucocorticoïden nodig waren om te helpen bij het management. Lymfangitische verspreiding van de NSCLC betekent geen uitsluiting.
 - 12) Heeft allogeen weefsels of solide orgaantransplantatie gehad.; Uitsluitingscriteria voor optionele cross-over van docetaxel naar MK-3475 2 mg / kg arm
- De patiënt moet worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als:
1. De patiënt de toestemming heeft ingetrokken voor de studie (MK-3475 PN010).
 2. Actieve pneumonitis van graad 2 of hoger heeft of een voorgeschiedenis van pneumonitis

waarvoor systemische steroïde-therapie nodig is.

3. Thoracale radiotherapie ontvangen heeft van > 30 Gy binnen 6 maanden

4. Actieve en onbehandelde hersenmetastasen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-10-2013
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2013
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:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2015
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:	06-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2015
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:	21-01-2016
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:	01-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	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: 16-03-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-08-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2018

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: 04-11-2020

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	EUCTR2012-004391-19-NL
CCMO	NL43092.056.13
Ander register	nog niet bekend