

Een fase I open-labelonderzoek om het effect te bepalen van herhaalde toediening van trametinib op de farmacokinetiek van een oraal combinatiepreparaat voor anticonceptie (norethisteron plus ethinylestradiol) bij vrouwelijke patiënten met solide tumoren

Gepubliceerd: 04-04-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Dit onderzoek naar geneesmiddelinteracties wordt uitgevoerd om te bepalen of er een farmacokinetische (FK) interactie bestaat tussen trametinib en de componenten van orale combinatiepreparaten voor anticonceptie, norethisteron (NE) en...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47513

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

0018/0616 Novartis (CTMT212X2102)

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Solide tumoren, Solide tumoren met een BRAF FV600 mutatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: The sponsor (Novartis)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Orale anticonceptie, Pharmacokinetiek, Solide tumoren, Trametinib

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het effect beoordelen van meerdere dagelijkse doses trametinib op de FK tijdens de plateaufase van combinatiepreparaten voor anticonceptie (NE en EE) bij vrouwelijke patiënten met solide tumoren.

Secundaire uitkomstmaten

Doelstelling 1: Het karakteriseren van de FK tijdens de plateaufase van het metaboliet M5 als trametinib wordt toegediend in combinatie met orale combinatiepreparaten voor anticonceptie bij vrouwelijke patiënten met solide tumoren.

Doelstelling 2: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van trametinib bij vrouwelijke patiënten met solide tumoren.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Trametinib is in verschillende landen, waaronder de VS, Canada en de EU, goedgekeurd voor de behandeling van patiënten met niet-resecteerbaar of gemetastaseerd melanoom met BRAF V600-mutatie. Trametinib (TMT212, GSK1120212, MEKINIST®) is een oraal toegediende, krachtige en selectieve allosterische remmer van door mitogeen geactiveerde extracellulaire signaalgeruleerde kinase 1 en 2 (MEK1/MEK2)-activering en -kinase-activiteit. Trametinib heeft een krachtige antiproliferatieve werking tegen meerdere kankercellijnen, maar heeft een minimaal effect op normale, niet-prolifererende cellen. Novartis werkt aan de ontwikkeling van trametinib voor verschillende vormen van kanker. In dit onderzoek wordt het gebruik van trametinib onderzocht bij patiënten met solide tumoren.

Trametinib zou de vrouwelijke vruchtbaarheid bij mensen kunnen verminderen op basis van de afname van corpora lutea bij ratten (0,3 maal klinische AUC tijdens plateaufase). Bij toxicologisch onderzoek met ratten of honden werden geen gevolgen waargenomen voor de mannelijke voortplantingsorganen, waaruit kan worden opgemaakt dat het onwaarschijnlijk is dat trametinib de vruchtbaarheid van mannen aantast. Tijdens embryofetale ontwikkelingsonderzoeken werden toxiciteit voor de moeder en ontwikkelingstoxiciteit waargenomen bij ratten en/of konijnen die trametinib kregen toegediend (respectievelijk 0,3 en 0,1 maal klinische AUC tijdens plateaufase), waaronder volledig verlies van zwangerschap en postimplantatieverlies. Deze effecten zijn consistent met schriftelijke meldingen dat remming van de MEK1/MEK2-activiteit invloed heeft op de overleving van granulosa-cellen en folliculogenese, terwijl gebleken is dat inactivatie van MEK1, ERK1 of tot de huid beperkte MEK1/MEK2 leidt tot embryoletaliteit en een kleine foetus. Behandeling met trametinib kan dan ook leiden tot bijwerkingen voor de zwangerschap. Er zijn geen afdoende en goed gecontroleerde onderzoeken naar trametinib bij zwangere vrouwen. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, dienen het advies te krijgen om tijdens de behandeling met trametinib een zwangerschap voorkomen. Het is niet bekend of trametinib in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Orale anticonceptiva die norethisteron (NE) of ethinylestradiol (EE) bevatten, zijn veel voorgeschreven orale combinatiepreparaten voor anticonceptie. Het metabolisme van componenten van orale anticonceptiva is complex en gaat via oxidatieve, reductieve en conjugatieve routes. Een geneesmiddeleninteractie waardoor de systemische concentratie van NE of EE wordt verlaagd, kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van het anticonceptivum, met als gevolg ovulatie en zwangerschap.

Daarnaast zijn er met trametinib doorslaggevend embryofetale ontwikkelingsonderzoek uitgevoerd bij drachtige ratten en doseringsonderzoeken en doorslaggevende embryofetale ontwikkelingsonderzoeken bij drachtige konijnen, waarbij toxiciteit voor moeder en ontwikkelingstoxiciteit zijn waargenomen. Op basis van deze bevindingen, en in overeenstemming met de richtlijn van het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) van 2012 met betrekking tot het onderzoek van geneesmiddeleninteracties

voor dergelijke stoffen, kunnen er inductiemechanismes bestaan die onbekend zijn. Daarom dient in vivo-onderzoek te worden uitgevoerd naar effecten van trametinib op orale anticonceptiva voordat het geneesmiddel kan worden toegediend aan vrouwen die kinderen kunnen krijgen, ongeacht de resultaten van in vitro-inductie-onderzoek.

Dit onderzoek naar geneesmiddeleninteracties wordt uitgevoerd om te bepalen of er een FK interactie bestaat tussen trametinib en de componenten van orale combinatiepreparaten voor anticonceptie (NE en EE). Omdat een potentiële geneesmiddeleninteractie die de systemische concentratie van NE of EE verlaagt, kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van het anticonceptivum, is het gepast om dit onderzoek naar geneesmiddeleninteracties met trametinib uit te voeren.

Raadpleeg paragraaf 1 en 2 van het onderzoeksprotocol voor verdere informatie.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek naar geneesmiddelinteracties wordt uitgevoerd om te bepalen of er een farmacokinetische (FK) interactie bestaat tussen trametinib en de componenten van orale combinatiepreparaten voor anticonceptie, norethisteron (NE) en ethinylestradiol (EE). Omdat een potentiële geneesmiddeleninteractie die de systemische concentratie van NE of EE verlaagt, kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van het anticonceptivum, is het gepast om dit onderzoek naar geneesmiddeleninteracties met trametinib uit te voeren. Het huidige onderzoek is ook ontworpen om met behulp van een gevalideerde assay de FK te beoordelen van de trametinib en zijn metaboliet M5 na meerdere dagelijkse doses trametinib.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase I, open-label- crossoveronderzoek met enkele sequentie, bestaand uit twee perioden, ter beoordeling van het effect van trametinib eenmaal daags op de FK van een dagelijkse dosis van een oraal combinatiepreparaat voor anticonceptie dat NE en EE bevat bij vrouwelijke patiënten met solide tumoren. Ook worden de FK van trametinib en diens metaboliet M5 beoordeeld. Het onderzoek zal bestaan uit een screeningsperiode (binnen 30 dagen van dag 1), gevolgd door de FK fase, die bestaat uit periode 1 (5 dagen, van dag 1 tot dag 5), en periode 2 (17 dagen, van dag 6 tot dag 22). Na het afronden van de FK fase van het onderzoek gaan patiënten verder in het post-FK behandelingsdeel van het onderzoek, tenzij hun ziekte verslechtert, ze het onderzoeksmiddel niet verdragen, hun toestemming intrekken of niet beschikbaar zijn voor vervolfbezoeken. Binnen 7 dagen na laatste dosis van het onderzoeksmiddel vindt er een bezoek voor het eind van de behandeling plaats. Naar verwachting zal de duur van de screenings- en FK-fase ongeveer 52 dagen zijn.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deze studie onderzoekt het effect van trametinib eenmaal daags op de PK van dagelijkse dosering van NE en EE bevattende anticonceptie in vrouwelijke patiënten met solide tumoren.

Inschatting van belasting en risico

Op basis van preklinische veiligheidsbevindingen waren er geen klinisch relevante bevindingen in farmacologische veiligheidsonderzoeken met een enkele dosis trametinib bij ratten en honden waarbij het cardiovasculaire systeem, het ademhalingssysteem en het centrale zenuwstelsel werden beoordeeld. Trametinib kan de vrouwelijke vruchtbaarheid bij mensen verminderen op basis van de afname van corpora lutea bij ratten. Raadpleeg voor meer informatie over de preklinische en klinische veiligheidsgegevens respectievelijk paragraaf 1.2.1.1 en 1.2.1.2. Trametinib op zich of in combinatie met dabrafenib heeft klinisch voordeel getoond bij melanomen met BRAF-mutatie in fase 3-onderzoeken, en andere vormen van kanker. Monotherapie met trametinib wordt in het algemeen goed verdragen. De meest gemelde bijwerkingen (* 20%) met trametinib waren huiduitslag, diarree, vermoeidheid en oedeem. Er werden bekende effecten van middelen uit de klasse van MEK-remmers waargenomen, waaronder visuele stoornissen en een afname van de ejaculatiefractie.

Om de mogelijke risico's te ondervangen en de veiligheid van patiënten te garanderen, zijn in dit protocol gepaste inclusie- en exclusiecriteria opgenomen, en regels voor wijziging van de dosis en beëindiging van de behandeling. Het wordt sterk aanbevolen dat de behandelend arts de afdeling Drug Safety and Epidemiology (DS&E) van Novartis op de hoogte stelt indien er tijdens de behandeling tekenen of symptomen optreden die niet consistent zijn met de toxiciteiten die genoemd worden in de huidige Onderzoeksbrochure. Daarnaast omvat dit onderzoek routinematige veiligheidscontrole en regelmatige beoordelingen om eventuele bijwerkingen of mogelijke veiligheidskwesties te identificeren en melden. De veiligheid wordt gecontroleerd door de beoordeling van hematologie, bloedsamenstelling, coagulatie, zwangerschapstest en urine-analyse, oogheelkundige onderzoeken, hartonderzoek, de regelmatige controle van vitale functies, functionele status en lichamelijke conditie, en de registratie van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen en ernstige en niet ernstige bijwerkingen tijdens ieder bezoek. Alle patiënten dienen binnen 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel een nacontrolebezoek voor de veiligheid af te leggen.

Dit onderzoek is niet de eerste klinische ervaring met trametinib. Het voordeel-/risicoprofiel is dan ook al vastgesteld en wordt als gunstig gezien als het voorziene niveau van werkzaamheid wordt aangetoond. Het risico voor patiënten in dit onderzoek kan worden geminimaliseerd door de criteria voor aanwerving en de onderzoeksprocedures na te leven, patiënten goed te

controleren in de klinische setting, en de richtlijn met betrekking tot criteria voor beëindiging en bijwerkingen van speciaal belang te volgen. Trametinib kan ernstige onverwachte risico's hebben.

Andere overwegingen voor patiënten die deelnemen aan dit onderzoek zijn dat ze een bijdrage kunnen leveren aan het doorlopende ontwikkelingsproces van een nieuwe behandeling. Samengevat kan uit de gegevens uit het klinische programma met trametinib worden opgemaakt dat de meeste bijwerkingen bij kankerpatiënten die trametinib ontvangen als enige geneesmiddel, mild of matig van aard waren. In dit onderzoek worden eventuele potentiële risico's tot een minimum beperkt door passende inclusie-/exclusiecriteria en afdoende klinische en laboratoriumcontrole en onderzoeksprocedures, zoals richtlijnen voor het aanpassen van doseringen en het beëindigen van de behandeling. Op basis van de beschikbare preklinische en klinische gegevens beschouwt Novartis de potentiële risico's die geïdentificeerd werden in verband met behandeling met trametinib als gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die patiënten ervan kunnen hebben.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 4056
CH

Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35
Basel 4056
CH

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)

(Onderstaande lijst is een vertaling van de ingekorte inclusiecriteria uit de protocol samenvatting)

* Is een vrouwelijke patiënt *18 jaar maar <59 jaar op het moment van ondertekening van het toestemmingsformulier.;

* Heeft een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van een maligne solide tumor (met uitzondering van de uitgesloten maligniteiten genoemd in de Exclusiecriteria) die niet reageert op standaardbehandeling(en) of waarvoor geen goedgekeurde behandeling bestaat.;

* Voldoet aan een van de volgende criteria:

- Gebruikt momenteel volgens een stabiel regime een oraal anticonceptiemiddel dat 1 mg NE en 0,035 mg EE bevat, of

- Is bereid over te stappen op een oraal anticonceptiemiddel dat 1 mg NE en 0,035 mg EE bevat in plaats van haar huidige stabiele regime van een ander oraal anticonceptiemiddel, of

- Is bereid om te beginnen met een regime van een oraal anticonceptiemiddel dat 1 mg NE en 0,035 mg EE bevat.;

* Voldoet aan een van de volgende criteria:

- Is post-menopausaal.

- Is in de vruchtbare leeftijd, dat wil zeggen alle vrouwen die lichamelijk in staat zijn om zwanger te worden, en moeten uiterst effectieve vormen van anticonceptie gebruiken tijdens de toediening en gedurende vier maanden na beëindiging van het gebruik van het geneesmiddel.

* Heeft geen eerdere aan behandeling gerelateerde toxiciteiten >Graad 1 (met uitzondering van alopecia) op het moment van aanwerving.

* Patiënt moet tijdens het screeningsbezoek voldoen aan de volgende laboratoriumwaarden:

- Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

- Trombocyten $\geq 75 \times 10^9/l$.

- Hemoglobine (Hb) ≥ 9 g/dl.

*Opmerking: hieraan moet worden voldaan zonder toediening van groeifactoren of transfusies gedurende ten minste één maand voor de screening.

- Serumcreatinine $<1,5$ mg/dl.

- Totaal bilirubine $\leq 1,5$ maal de bovengrens van normaal (ULN) (geïsoleerd verhoogd bilirubine $>1,5 \times$ ULN is acceptabel als het bilirubine gefractioneerd is en direct bilirubine $<35\%$).

- Aspartaat-aminotransferase (ASAT) $\leq 3,0 \times$ ULN, met uitzondering van patiënten met metastasen in de lever; deze mogen alleen worden opgenomen in het onderzoek indien ASAT $\leq 5,0 \times$ ULN.

- Alanine-aminotransferase (ALAT) $\leq 3,0 \times$ ULN, met uitzondering van patiënten met metastasen in de lever of tumorinfiltraat; deze mogen alleen worden opgenomen in het

onderzoek indien ALAT $\leq 5,0 \times \text{ULN}$.

- Protrombinetijd (PT)/International normalized ratio (INR) and partiële tromboplastinetijd (PTT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$.

Opmerking: patiënten die therapeutische anticoagulantia ontvangen vóór de screening, mogen worden opgenomen in het onderzoek.

- Albumine $\geq 2,5 \text{ g/dl}$.

* Patiënt heeft een functionele status van 0-1 op de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-schaal.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

(Onderstaande lijst is een vertaling van de ingekorte exclusiecriteria uit de protocol samenvatting);* Voorgeschiedenis of huidige diagnose van hartziekte die wijst op een significant veiligheidsrisico voor patiënten die deelnemen aan het onderzoek, bijvoorbeeld niet onder controle gebrachte of ernstige hartziekte, waaronder de volgende aandoeningen:

- Recent myocardiinfarct (in de voorgaande 6 maanden).

- Niet onder controle gebracht congestief hartfalen.

- Instabiele angina pectoris (in de voorgaande 6 maanden).

- Klinisch significante (symptomatische) hartritmestoornissen (bijv. aanhoudende ventriculaire tachycardie en klinisch significant tweede- of derdegraads AV-blok zonder pacemaker). Opmerking: Patiënten met onder controle gebrachte atriumfibrillatie gedurende >30 dagen voorafgaand aan aanwerving komen in aanmerking.

- Voorgeschiedenis van coronaire angioplastie of plaatsing van een stent in de voorgaande 6 maanden.

- Voorgeschiedenis of bewijs van huidig * klasse II congestief hartfalen zoals gedefinieerd door de New York Heart Association (NYHA).

- Heeft een intracardiale defibrillator.

- Heeft een volgens de methode van Fridericia gecorrigeerd QT (QTcF)-interval $\leq 460 \text{ msec}$ tijdens screening.

- Heeft een door middel van een echo (voorkeur) of MUGA-scan gemeten LVEF lager dan de institutionele LLN, of als een instituut geen LLN heeft, $<50\%$.

* Heeft een ingrijpende operatie, uitgebreide radiotherapie of behandeling tegen kanker (bijv. chemotherapie met late toxiciteit, biologische therapie of immunotherapie) ondergaan in de 21 dagen voorafgaand aan de aanwerving en/of dagelijkse of wekelijkse chemotherapie zonder potentieel voor late toxiciteit in de 14 dagen voorafgaand aan de opname. Langdurige immobilisatie moet zijn beëindigd vóór aanwerving.

* Heeft bevestigd of vermoedelijk een van de onderstaande carcinomen die zijn uitgesloten aangezien toediening van een oraal anticonceptiemiddel gecontra-indiceerd zou zijn:

- Mammacarcinoom.

- Endometriumcarcinoom.

- BRCA+ ovariumcarcinoom.

- Andere bekende of vermoede oestrogeenafhankelijke neoplasieën.

- Hepatocellulair carcinoom.

* Voorgeschiedenis van andere maligne tumoren.

Uitzondering:Een patiënt die ten minste één van de onderstaande kenmerken heeft:

- 3 jaar ziektevrij geweest.
 - Een voorgeschiedenis van volledig geresecteerde huidkanker anders dan melanoom.
 - Een indolente tweede maligniteit, anders dan de bovenstaande uitgesloten maligniteiten.
 - * Voorgeschiedenis van interstitiële longziekten of pneumonitis.
 - * Voorgeschiedenis van RVO.
 - * Voorgeschiedenis van één of meer van de onderstaande aandoeningen waarbij toediening van een oraal anticonceptivum gecontra-indiceerd is:
 - Niet onder controle gebrachte of behandelingsrefractaire hypertensie.
- Opmerking:Behandelingsrefractaire hypertensie wordt gedefinieerd als een bloeddruk van systolisch >140 mmHg en/of diastolisch >90 mmHg die niet onder controle kan worden gebracht door middel van behandeling met antihypertensiva.
- Diabetes mellitus (type 1 en 2) met vaataandoeningen (neuropathie/retinopathie/nefropathie).
 - Beroerte.
 - Acute, of voorgeschiedenis van, veneuze trombo-embolie of bevestigde trombofilie waaronder factor V Leiden-mutatie, protrombine-mutatie, proteïne S-, proteïne C-en antitrombinetekorten, of antifosfolipidesyndroom.
 - Migraine (hoofdpijnen met focale neurologische symptomen).
 - Niet-gediagnostiseerde abnormale bloedingen uit de uterus.
 - * Symptomatische of onbehandelde leptomeningeale metastasen of metastasen naar de hersenen, of compressie van het ruggenmerg.;Opmerking:Patiënten die eerder voor deze aandoeningen behandeld zijn en bij wie de aandoening aan het centraal zenuwstelsel >3 maanden stabiel is (bevestigd door middel van herhaaldelijk beeldvormingsonderzoek), die asymptomatisch zijn en momenteel geen corticosteroïden nemen of gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan dag 1 een stabiele dosis corticosteroïden gebruiken, kunnen worden opgenomen in het onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 20-10-2016

Aantal proefpersonen: 2
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Mekinist
Generieke naam: Trametinib
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Ovysmen (0.035mg EE, 1mg NE)
Generieke naam: Norethisteron / ethinylestradiol

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-04-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-05-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-08-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-10-2016
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:	20-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2019
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	EUCTR2015-004621-14-NL
CCMO	NL56240.056.16