

Een fase III-onderzoek naar pembrolizumab (MK-3475) versus chemotherapie bij microsatellietinstabiliteit-hoog of mismatch-repair-deficiënt colorectaal carcinoom in stadium IV

Gepubliceerd: 13-01-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling en hypothesen
In proefpersonen met eerstelijns (1L) MSI-H of dMMR CRC in stadium IV die worden behandeld met pembrolizumab (MK-3475) versus chemotherapiebehandelingen volgens de zorgstandaard, Doelstelling: Het vergelijken van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54608

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-177

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

dikke darm kanker; rectum carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colectoraal carcinoom, Microsatelliet instabiliteit hoog, Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

In dit onderzoek wordt de PFS als primair eindpunt gebruikt. PFS is een aanvaardbare maatstaf voor klinisch voordeel voor een gerandomiseerd fase III-onderzoek waarin de superioriteit van een nieuwe antineoplastische therapie wordt aangetoond, vooral als het effect groot is en de behandeling een aanvaardbaar risico-batenprofiel heeft.

Secundaire uitkomstmaten

ORR per RECIST 1.1 door centrale beelvorming vendor

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de Verenigde Staten (VS) is CRC de op twee na vaakst gediagnosticeerde vorm van kanker en de op twee na meest dodelijke vorm van kanker bij mannen en vrouwen. Volgens een schatting van de American Cancer Society (Amerikaanse kankervereniging) zullen in 2015 132.640 personen met CRC worden gediagnosticeerd en zullen 49.700 personen aan deze ziekte overlijden. Ongeveer 4,5 procent van alle mannen en vrouwen zullen tijdens hun leven met colorectale kanker worden gediagnosticeerd.

Colorectale kankers (CRC's) kunnen door moleculaire fenotypering worden onderverdeeld in tumoren met een normaal DNA-mismatch-herstelmechanisme (Mismatch Repair, MMR) en tumoren met een deficiënt

DNA-mismatch-herstelmechanisme (MMR deficiency, MMR-D). Tumoren met microsatellietinstabiliteit (MSI) worden ingedeeld als MSI-H (hoog) naargelang de mate van instabiliteit van de geteste merkers. Tumoren zonder dit kenmerk worden ingedeeld als microsatellietstabiel (MSS). De schattingen van MSI-H-prevalentie bij alle CRC-patiënten waren over verschillende onderzoeken heen vergelijkbaar en varieerden van 14% tot 16%. In één bevolkinggebaseerd onderzoek bij 2.080 personen die met incidente invasieve CRC werden gediagnosticeerd tussen januari 1998 en juni 2002 en in een van de 3 counties van de staat Washington (VS) woonden, kwamen MSI-H-tumoren voor in ongeveer 16% van alle gevallen.

Kiembaanmutaties in MMR-genen veroorzaken een vatbaarheidssyndroom voor kanker dat het syndroom van Lynch wordt genoemd. Kiembaanmutaties in de MMR-genen MLH1, MSH2, MSH6 en/of PMS2 of EpCAM worden aangetroffen in personen met het syndroom van Lynch, dat de oorzaak is van 2% tot 4% van alle gevallen van colonkanker. [26] In veel onderzoeken werd vastgesteld dat sommige CRC's die voorkwamen bij patiënten zonder syndroom van Lynch ook MSI vertoonden (sporadische CRC's met MSI) en dat CRC's met MSI verschillende klinisch-pathologische kenmerken, prognose en respons op chemotherapeutische middelen vertoonden in vergelijking met microsatellietstabiele CRC's.

In ongeveer 15% van de gevallen van sporadische CRC en 5% van de gevallen van CRC in stadium IV gaat het om MSI-H CRC; in de rest van de gevallen gaat het om MSS CRC. De schattingen voor MSI-H CRC bij patiënten in stadium IV lopen uiteen van ~3,5% tot 5%.

In een recent onderzoek werd gemeld dat als de aandoening zich opnieuw voordoet, het prognostische voordeel van MSI-H CRC verloren is omdat de mediane OS na recidief in stadium II 1,6 bedraagt versus 2,2 jaar (respectievelijk MSI-H CRC versus MSS CRC; risicopercentage [hazard ratio, HR] 1,00, 95% betrouwbaarheidsinterval [confidence interval, CI], 0,68-1,48; $p > 0,99$), en na stadium III 1,2 versus 1,6 jaar bedraagt (respectievelijk MSI-H CRC versus MSS CRC; HR 1,00, 95% CI, 0,85-1,17; $p > 0,99$). Dezelfde groep meldde dat het hebben van MSI-H-status in feite nadelig is wanneer de aandoening gevorderd is. Vijf procent van de primaire tumoren van 3.063 patiënten die gepoold zijn uit vier eerstelijns fase III-onderzoeken naar CRC, bleek MSI-H te zijn. De mediane PFS en OS waren aanzienlijk slechter voor patiënten met MSI-H CRC in vergelijking met proficiënte MSS-tumoren (PFS: 6,2 versus 7,6 maanden; HR 1,33, 95% CI, 1,12-1,57; $p = 0,001$; OS: 13,6 versus 16,8; HR 1,35, 95% CI, 1,13-1,61; $p = 0,001$). Uit deze gegevens blijkt duidelijk dat de prognose voor patiënten met gemetastaseerde MSI-H CRC ondanks de huidige behandelingsopties slecht is. Daarom vormen patiënten met gevorderde of gemetastaseerde MSI-H CRC een patiëntengroep met een sterk on vervulde medische behoefte.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling en hypothese

3 - Een fase III-onderzoek naar pembrolizumab (MK-3475) versus chemotherapie bij mic ... 2-05-2025

In proefpersonen met eerstelijns (1L) MSI-H of dMMR CRC in stadium IV die worden behandeld met pembrolizumab (MK-3475) versus chemotherapiebehandelingen volgens de zorgstandaard,

Doelstelling: Het vergelijken van de progressievrije overleving (Progression Free Survival, PFS) volgens RECIST 1.1 door een centraal laboratorium voor beeldvorming.

Hypothese (H1): Pembrolizumab (MK-3475) verlengt de PFS volgens RECIST 1.1 door een centraal laboratorium voor beeldvorming vergeleken met chemotherapiebehandelingen volgens de zorgstandaard.

Doelstelling: Het vergelijken van de totale overleving (Overall Survival, OS).

Hypothese (H2): Pembrolizumab (MK-3475) verlengt de OS vergeleken met chemotherapiebehandelingen volgens de zorgstandaard.

Secundaire doelstelling(en) en hypothese(n)

In proefpersonen met 1L MSI-H of dMMR CRC in stadium IV die worden behandeld met pembrolizumab (MK-3475) versus chemotherapiebehandelingen volgens de zorgstandaard,

1) Doelstelling: Het vergelijken van de totale respons (Overall Response Rate, ORR) volgens RECIST 1.1 door een centraal laboratorium voor beeldvorming.

Hypothese (H3): Pembrolizumab (MK-3475) verbetert de ORR vergeleken met chemotherapiebehandelingen volgens de zorgstandaard

2) Doelstelling: Het evalueren van de veiligheids- en verdraagbaarheidsprofielen.

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal, gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd onderzoek in twee subgroepen en in meerdere centra naar monotherapie met pembrolizumab (MK-3475) versus standaardchemotherapie bij proefpersonen met microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) of mismatch-repair-deficiënt (dMMR) colorectaal carcinoom (CRC) in stadium IV.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Subgroep 1: Pembrolizumab (MK-3475) 200 mg IV elke 3 weken (q3w) OF Subgroep 2: Zorgstandaard (Standard of Care, SOC): Keuze van de onderzoeker uit het volgende: mFOLFOX6, of mFOLFOX6 + bevacizumab, of mFOLFOX6 + cetuximab, of FOLFIRI, of FOLFIRI+ bevacizumab, of FOLFIRI + cetuximab

Inschatting van belasting en risico

De patient zal de arts elke week of 3 weken bezoeken. De eerste visits zal (indien nodig) een tumorbiopsie plaatsvinden. Elke visite zal een lichamelijk

onderzoek plaatsvinden en zal er bloed worden afgenomen. Tevens zal de patient elke visite drie vragenlijsten invullen betreffende de kwaliteit van leven, te weten de EORTC QLQ-C30, de EORTC QLQ-CR29, de EQ5D-3L.

De patient kan mogelijk lichamelijk en/of psychisch ongemak ervaren bij de handelingen die worden uitgevoerd tijdens een visite, zoals bloedafname, het aanleggen van een infuus, ecg, CT-scan, MRI, en tumorbiopsie.

De belangrijkste bijwerking die gemeld zijn bij het gebruik van MK3475 zijn vermoeidheid, jeuk, huiduitslag, frequents of overmatige ontlasting, gewrichtspijn en misselijkheid.

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. Gedocumenteerde geïnformeerde toestemming voor het onderzoek geven.
2. Man of vrouw zijn met een leeftijd ≥ 18 jaar op de datum van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
3. Lokaal bevestigd MMR-deficiënt (dMMR) of microsatellietinstabiliteit-hoog (MSI-H) colorectaal carcinoom in stadium IV hebben (raadpleeg paragraaf 4.2.4.4 voor details)
4. ECOG-performancestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) van 0 of 1 hebben voorafgaande in de 10 dagen van start van behandeling
5. Een levensverwachting van ten minste 3 maanden hebben
6. Meetbare ziekte hebben bij de basislijn gebaseerd op RECIST 1.1 zoals bepaald door de onderzoeker/radiologische beoordeling van het lokale centrum.
7. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben binnen 72 uur voorafgaand aan het krijgen van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
8. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten instemmen met het gebruik van een adequate anticonceptiemethode zoals vermeld in paragraaf 5.7.2 - 'Anticonceptie', gedurende het onderzoek vanaf de eerste dosis onderzoeksbehandeling tot en met 180 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling voor de chemotherapiesubgroep en 120 dagen voor de subgroep voor pembrolizumab (MK-3475), naargelang wat het langste duurt.
9. Mannelijke proefpersonen die een kind kunnen verwekken, moeten instemmen met het gebruik van een adequate anticonceptiemethode zoals vermeld in paragraaf 5.7.2 - 'Anticonceptie', vanaf de eerste dosis onderzoeksbehandeling tot en met 180 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling voor de chemotherapiesubgroep (geen anticonceptie eisen voor pembrolizumab MK-3475 arm).
10. Een toereikende orgaanfunctie laten zien. Alle laboratoriumonderzoeken van de screening moeten binnen 10 dagen vóór het begin van de behandeling worden uitgevoerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft eerdere systemische behandeling voor CRC in stadium IV gekregen. Proefpersonen mogen eerdere adjuvante chemotherapie voor CRC hebben gekregen, als deze maar ten minste 6 maanden vóór de randomisatie werd voltooid.
2. Neemt momenteel deel aan een ander onderzoek en krijgt daar een onderzoeksbehandeling, of heeft deelgenomen aan een onderzoek naar een experimenteel middel en een onderzoeksbehandeling gekregen, of heeft een experimenteel hulpmiddel gebruikt binnen 4 weken vóór randomisatie.

3. Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling nodig is geweest (d.w.z. met gebruik van ziekteverloopbeïnvloedende middelen, corticosteroïden of immunosuppressieve geneesmiddelen). Vervangingstherapie (bijv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie, etc.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling.
4. Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of krijgt systemische behandeling met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve behandeling binnen 7 dagen vóór randomisatie.
5. Heeft bestralingstherapie gekregen binnen 4 weken vóór randomisatie voor de onderzoeksbehandeling en is bij de basislijn nog niet hersteld van bijwerkingen van bestralingstherapie. Proefpersonen die palliatieve bestralingstherapie hebben gekregen op perifere plaatsen (bijv. botmetastase) mogen aan het onderzoek deelnemen voordat 4 weken zijn verstreken, maar moeten hersteld zijn van eventuele acute bijwerkingen.
6. Heeft gekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis. Proefpersonen met eerder behandelde hersenmetastasen mogen deelnemen, op voorwaarde dat de hersenmetastasen stabiel zijn [zonder aanwijzingen voor progressie die door beeldvorming is vastgesteld, zoals bevestigd door magnetischerezonantiebeeldvorming (magnetic resonance imaging, MRI) als MRI werd gebruikt bij eerdere beeldvorming, of zoals bevestigd door computertomografie [CT] als CT werd gebruikt bij eerdere beeldvorming] gedurende ten minste vier weken vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling; bovendien moeten eventuele neurologische symptomen naar de basislijnstatus zijn teruggekeerd, en mogen ze geen steroïden hebben gebruikt voor hersenmetastasen gedurende ten minste 28 dagen vóór begin van het onderzoek. Carcinomateuze meningitis valt niet onder deze uitzondering omdat proefpersonen met carcinomateuze meningitis worden uitgesloten, ongeacht de klinische stabiliteit.
7. Heeft een grote chirurgische procedure, biopsie of aanzienlijk traumatisch letsel ondergaan binnen 28 dagen vóór randomisatie.
8. Heeft voorafgaande behandeling gekregen met een immuuncheckpointremmer (bijv. anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2-middel of anti-CTLA-4-middel, etc).
9. Heeft een andere maligniteit die zich ontwikkelt of actieve behandeling nodig heeft. Uitzonderingen zijn niet-melanomateuze huidkanker die mogelijk curatieve behandeling heeft ondergaan en cervixcarcinoom in situ.
10. Heeft een levend vaccin toegediend gekregen binnen 30 dagen vóór de geplande aanvang van de onderzoeksbehandeling (zie paragraaf 5.5.2).
11. Heeft een voorgeschiedenis van, of huidige aanwijzingen voor, een aandoening, behandeling, of afwijkende laboratoriumwaarde die de interpretatie van de resultaten van het onderzoek zou kunnen bemoeilijken, van invloed zou kunnen zijn op de deelname van de proefpersoon aan het volledige onderzoek, of die, naar de mening van de behandelend onderzoeker, maakt dat deelname niet in het belang van de proefpersoon is.
12. Heeft een gekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (hiv 1/2-antilichamen), actieve chronische of acute hepatitis B (bijv. HBsAg-reactief) of hepatitis C (bijv. detectie van HCV-RNA [kwalitatief]).

13. Heeft een gekende voorgeschiedenis van of aanwijzingen voor interstitiële longziekte of actieve, niet-infectieuze longontsteking.
14. Heeft een bekende historie van actieve tuberculose.
15. Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist.
16. Heeft gekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden bemoeilijken.
17. Is zwanger of geeft borstvoeding of verwacht een kind te krijgen of te verwekken binnen de verwachte duur van het onderzoek, vanaf het screeningsbezoek tot en met 180 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling voor de subgroep voor de zorgstandaard (voor zowel mannelijke en vrouwelijke deelnemers) of 120 dagen na de laatste dosis voor de subgroep voor pembrolizumab (MK-3475) (alleen voor vrouwelijke deelnemers).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-06-2016
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Erbitux
Generieke naam:	Cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Calcium Folinaat
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Irinotecan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Oxaliplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2016
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:	27-01-2017
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:	13-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2017
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:	08-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-01-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2018

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: 02-01-2019

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: 18-11-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2023
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	EUCTR2015-002024-89-NL
CCMO	NL56051.056.15