

# Een open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek van nivolumab in combinatie met ipilimumab of met chemotherapie volgens de zorgstandaard versus chemotherapie in de standaardzorg bij deelnemers met niet eerder behandelde niet-reseceerbare of gemetastaseerde urotheelkanker

Gepubliceerd: 14-03-2017 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-501784-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van dit hoofdonderzoek is het aantonen dat behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab de werkzaamheid...

|                             |                                                |
|-----------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                |
| <b>Type aandoening</b>      | Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                          |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON56458

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CA209-901

### Aandoening

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

### Synoniemen aandoening

Blaaskanker, Urotheelcarcinoom

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Bristol-Myers Squibb

**Overige ondersteuning:** Pharmaceutical Industry

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Blaaskanker, Ipilimumab, Nivolumab, Urotheelcarcinoom

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het vergelijken van de overlevingskans van nivolumab met ipilimumab versus chemotherapie volgens de standaardzorg (standard of care, SOC) bij deelnemers die niet in aanmerking komen voor cisplatine en met niet eerder behandeld niet-reseceerbaar of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (UC). De werkzaamheid zal worden geëvalueerd aan de hand van de overlevingskans van alle deelnemers aan dit onderzoek die niet in aanmerking komen voor cisplatine.

Het vergelijken van de algehele overleving van nivolumab met ipilimumab versus chemotherapie volgens de standaardzorg bij PD-L1 positieve ( $\geq 1\%$ ) deelnemers met niet eerder behandeld niet-reseceerbaar of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (UC). De werkzaamheid zal worden geëvalueerd aan de hand van de overlevingskans van alle deelnemers aan dit onderzoek door middel van immunohistochemie.

### Secundaire uitkomstmaten

- Het vergelijken van algehele overleving van nivolumab in combinatie met ipilimumab versus chemotherapie volgens de SOC bij alle gerandomiseerde

deelnemers met niet eerder behandeld niet-reseceerbaar of gemetastaseerd UC

- Het evalueren van de progressive-vrije overleving van nivolumab in

combinatie met ipilimumab versus chemotherapie volgens de standaardzorg bij

deelnemers die niet in aanmerking komen voor cisplatine, bij PD-L1 positieve

gerandomiseerde deelnemers en in alle gerandomiseerde deelnemers met niet

eerder behandeld niet-reseceerbaar of gemetastaseerd UC.

- Het evalueren van de veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in

gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (quality of life, QoL) van

nivolumab in combinatie met ipilimumab versus chemotherapie volgens de SOC bij

alle gerandomiseerde deelnemers met niet eerder behandeld niet-reseceerbaar of

gemetastaseerd UC.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

CA209-901 is fase 3-onderzoek in meerdere centra met volwassen patiënten met niet eerder behandeld niet-reseceerbaar of gemetastaseerd urotheelcarcinoom. Het onderzoek vergelijkt nivolumab in combinatie met ipilimumab of met chemotherapie volgens de zorgstandaard, gevolgd door enkel nivolumab versus behandeling met een platinadoublet volgens de standaardzorg. Ongeveer 1792 patiënten zullen deelnemen aan dit onderzoek, waarvan ongeveer 70 uit Nederland.

Urotheelcarcinoom (UC) van de blaas is de op acht na meest voorkomende kankervorm ter wereld. Ongeveer 20% tot 25% van alle patiënten met UC van de blaas ontwikkelt gemetastaseerde ziekte, waarbij de gemiddelde overleving ongeveer 14 maanden is.

Cisplatine behoort tot de meest actieve middelen tegen UC en de doublet gemcitabine/cisplatine is uitgegroeid tot een standaardregime voor patiënten met gemetastaseerd UC. In de klinische praktijk heeft echter meer dan 50% van alle patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd UC contra-indicaties voor de behandeling met cisplatine. Hoewel er geen standaardbehandeling bepaald is voor patiënten bij wie cisplatine niet geschikt is, worden

carboplatinebevattende regimes als gepaste alternatieven beschouwd. Ondanks dat is van combinatieregimes die geen cisplatine bevatten nooit bewezen dat ze de overleving verlengen. Patiënten die geen kandidaat zijn voor cisplatinebevattende chemotherapieregimes hebben aanzienlijk slechtere resultaten met betrekking tot de behandelingsrespons en de algehele overleving (overall survival, OS).

Er is derhalve een duidelijke behoefte om de bestaande standaardzorg te verbeteren voor alle patiënten met gemetastaseerd UC, en dan vooral voor hen bij wie een cisplatinegebaseerde behandeling niet geschikt is.

Kankerimmunotherapie is gebaseerd op de wetenschap dat tumoren kunnen worden herkend als lichaamsvreemd in plaats van lichaamseigen, en als zodanig effectief kunnen worden aangevallen door een geactiveerd immuunsysteem. Nivolumab en ipilimumab zijn immunotherapeutische geneesmiddelen die monoklonale antilichamen worden genoemd. Deze blokkeren de remmende werking van kankercellen op de immuunrespons. Dit resulteert in de stimulatie van het lichaamseigen immuunsysteem om te helpen de kankercellen aan te vallen. Nivolumab heeft klinische activiteit aangetoond en is goedgekeurd voor de behandeling van verschillende soorten tumoren, waaronder melanoom, gevorderd renaal celcarcinoom en gevorderde niet-kleincellige longkanker (non-small cell lung cancer, NSCLC). Ipilimumab is goedgekeurd voor de behandeling van melanoom (alleen of in combinatie met nivolumab). Er is een goede biologische reden voor de combinatie van nivolumab en ipilimumab, met bestaande preklinische gegevens die duiden op een synergie-effect. Verder werd in onderzoeken naar eerstelijns gemetastaseerd NSCLC indrukwekkende algehele overleving aangetoond voor het combinatieregime, met een acceptabel veiligheidsprofiel.

Het doel van dit onderzoek is het bepalen of de combinaties van nivolumab en ipilimumab en nivolumab en chemotherapie volgens de zorgstandaard tot een verbetering leiden in de overleving (progressievrij en algeheel) ten opzichte van chemotherapie met een platinadoublet (gemcitabine/carboplatine) als standaardzorg bij deelnemers met niet eerder behandeld niet-reseceerbaar of gemetastaseerd urotheelcarcinoom die niet in aanmerking komen voor behandeling met cisplatine. Het onderzoek zal eveneens dezelfde werking bij alle gerandomiseerde patiënten onderzoeken, d.w.z. bij patiënten die wel en niet in aanmerking komen voor cisplatine. De verandering in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven ten opzichte van de uitgangswaarde zal ook worden vergeleken tussen de groep met immunotherapie en de groep met chemotherapie volgens de standaardzorg.

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-501784-40-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van dit hoofdonderzoek is het aantonen dat behandeling met nivolumab in combinatie met ipilimumab de werkzaamheid verbetert bij

deelnemers met niet eerder behandeld niet-reseceerbaar of gemetastaseerd urotheelcarcinoom die niet in aanmerking komen voor cisplatine.

Het doel van het deelonderzoek is om aan te tonen dat de behandeling met nivolumab in combinatie met chemotherapie volgens standaardzorg de werkzaamheid verbetert bij deelnemers met niet eerder behandeld niet-reseceerbaar of gemetastaseerd urotheelcarcinoom die wel in aanmerking komen voor cisplatine.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een open-label, gerandomiseerd, fase 3-onderzoek naar combinatie-immunotherapie in vergelijking met platinadoubletbehandeling volgens de standaardzorg voor eerstelijns behandeling van volwassen deelnemers met niet eerder behandeld niet-reseceerbaar of gemetastaseerd urotheelcarcinoom.

Patiënten zullen een screeningtest en beoordelingen ondergaan om te bepalen of zij in aanmerking komen, en zij die in aanmerking komen voor het onderzoek zullen worden gerandomiseerd naar een behandelingsgroep. Randomisatie zal plaatsvinden door een geautomatiseerd sorteerproces met IVRS (een computergestuurde telefonische toepassing), dat patiënten zal toewijzen aan een behandeling op basis van PD-L1-status, geschiktheid voor cisplatine en aanwezigheid van levermetastasen. Dit zorgt ervoor dat alle behandelingsgroepen een gelijk aantal patiënten hebben voor vergelijking ten tijde van de analyse, en zorgt tegelijkertijd voor de integriteit van de randomisatie zelf.

De behandelde deelnemers zullen worden geëvalueerd op terugval vanaf week 9 en vervolgens om de 8 weken ( $\pm 1$  week) gedurende 48 weken, gevolgd door evaluaties om de 12 weken, tot progressie, onacceptabele toxiciteit, intrekking van toestemming of het einde van de behandeling, dat wat het eerst optreedt.

Er zal een commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC) worden gevormd, die regelmatig zal samenkomen tijdens het onderzoek om zorgvuldig toe te zien op patiëntveiligheid en toezicht te houden op de regels m.b.t. veiligheid en werkzaamheid.

Dit onderzoek zal twee definitieve analyses bevatten voor de co-primaire eindpunten (progressievrije overleving (Progression Free Survival, PFS) en algehele overleving (Overall Survival, OS)), die elk plaatsvinden zodra het vereiste aantal voorvallen plaatsgevonden heeft:

- De definitieve PFS-analyse zal plaatsvinden als er ten minste 278 voorvallen hebben plaatsgevonden bij de 345 gerandomiseerde deelnemers die in aanmerking komen voor cisplatine. Dit wordt ongeveer 41 maanden na de randomisatie van de eerste deelnemer verwacht. Op dat moment zal een tussentijdse analyse van OS plaatsvinden (ongeveer 208 sterfgevallen in dezelfde populatie).
- De definitieve OS-analyse vindt naar verwachting plaats als er ten minste 348 sterfgevallen plaatsvinden onder de ongeveer 445 gerandomiseerde deelnemers die niet in aanmerking komen voor cisplatine, ongeveer 55 maanden na de

randomisatiedatum van de eerste deelnemer.

Follow-up voor overleving kan worden voortgezet tot het einde van het onderzoek, dat gedefinieerd wordt als de definitieve datum waarop de gegevens voor het primair eindpunt worden verzameld of verwacht worden.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

deelnemers zullen willekeurig worden toegewezen aan een van de onderstaande behandelingsgroepen. De deelnemers en hun onderzoeksartsen krijgen te horen aan welke groep ze toegewezen zijn. Groep A: Deel 1: nivolumab 1 mg/kg plus ipilimumab 3 mg/kg, op dezelfde dag toegediend, om de 3 weken gedurende 4 cycli. Deel 2: nivolumab 480 mg om de 4 weken, te beginnen 6 weken na de laatste dosis combinatietherapie, en doorgaand tot bevestigde ziekteprogressie, onacceptabele toxiciteit, intrekking van de toestemming door de deelnemer of na 24 maanden, afhankelijk van wat zich het eerste voordoet. Groep B: Tot 6 chemotherapiecycli volgens de standaardzorg met een platinadoublet: cisplatine en gemcitabine of carboplatine en gemcitabine (alleen voor deelnemers die in aanmerking komen voor cisplatine) toegediend in 3-wekelijks cycli. Deelnemers die worden toegewezen aan cisplatine-gemcitabine kunnen na minimaal 1 cyclus met cisplatine-gemcitabine in aanmerking komen voor een overstap naar carboplatine-gemcitabine, na overleg met de medische monitor. Groep C: Deel 1: nivolumab (360 mg + gemcitabine-cisplatine) om de 3 weken gedurende maximaal 6 cycli. Deel 2: nivolumab als monotherapie (480 mg) om de 4 weken beginnend 3 weken na de laatste dosis van de combinatietherapie en doorgaand tot bevestigde ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming door de deelnemer of na 24 maanden, afhankelijk van wat zich het eerste voordoet. Groep D: gemcitabine - cisplatine gedurende 6 cycli.

### **Inschatting van belasting en risico**

Als onderdeel van het onderzoek wordt van de patiënten verwacht dat zij meermaals de kliniek bezoeken, waar zij lichamelijk onderzoek, metingen van de vitale functies, bloedtesten voor de beoordeling van de veiligheid, zwangerschapstesten (voor vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden) en monitoring van ongewenste voorvallen zullen ondergaan. Patiënten dienen vragenlijsten in te vullen over de kwaliteit van leven. Bij bepaalde bezoeken zal ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (onderzoek naar farmacokinetiek en biomarkers).

Als er geen gearriveerd tumorweefsel beschikbaar is of het monster te lang geleden (meer dan 2 jaar geleden) werd afgenomen, dan worden patiënten verplicht om een biopsie te ondergaan om deel te nemen.

Patiënten zullen bij screening een radiografische beoordeling van hun tumoren ondergaan met CT- of MRI-scan, en vervolgens om de 8 weken in het eerste jaar en daarna om de 12 weken tot ziekteprogressie of stopzetting van de behandeling. De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens

dit onderzoek wordt uitgevoerd, worden over het algemeen beschouwd als hoger dan in de standaardzorg. De procedures worden uitgevoerd door getraind medisch personeel en alles zal in het werk worden gesteld om eventuele risico's of ongemakken voor de patiënt tot een minimum te beperken.

Behandelingen tegen kanker hebben vaak bijwerkingen, die soms levensbedreigend zijn. Om een doorgaand gunstige risico-batenbeoordeling te garanderen voor deelnemers aan het onderzoek, zal er een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC) worden gevormd om toezicht te houden op de regels m.b.t. veiligheid en werkzaamheid. Bovendien zal de DMC de sponsor van advies voorzien over maatregelen die de commissie noodzakelijk acht voor de voortdurende bescherming van deelnemers aan het onderzoek.

Nieuwe immuunsysteemgerichte behandelingen (immunotherapieën), zoals nivolumab en ipilimumab, kunnen mogelijk klinisch voordeel bieden en het resultaat voor patiënten met deze ziekte verbeteren (verbetering van progressievrije en algehele overleving). Er zijn echter, net als bij alle experimentele geneesmiddelen en klinische onderzoeken, bekende en onbekende risico's. Onderzoeksgeneesmiddelen en proceduregerelateerde risico's worden in de deelnemersinformatie tot in detail beschreven om ervoor te zorgen dat de patiënten volledig op de hoogte zijn alvorens zij akkoord gaan met deelname aan het onderzoek.

## Contactpersonen

### Publiek

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge Business Park, Sanderson Road Unit 2  
Uxbridge - Middlesex UB8 1DH  
GB

### Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Uxbridge Business Park, Sanderson Road Unit 2  
Uxbridge - Middlesex UB8 1DH  
GB

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Histologisch of cytologisch bevestigd gemetastaseerd of chirurgisch niet-operabel transitioneel celcarcinoom (TCC) van het urotheel, dat zich voordoet in het nierbekken, de urineleider, de blaas of de urinebuis. Minder ernstige histologische varianten (< 50% van het totaal) worden toegestaan (TCC moet de dominante histologie zijn).
- Meetbare ziekte volgens een CT- of MRI-scan overeenkomstig de RECIST 1.1-criteria.
- Geen eerdere systemische chemotherapie voor gemetastaseerde of chirurgisch niet-reseceerbaar urotheelcarcinoom (UC), met uitzondering van eerdere intravesicale behandeling die meer dan 4 weken voorafgaand aan de start van het onderzoek werd afgerond of eerdere neoadjuvante chemotherapie, bestraling of eerdere adjuvante platinagebaseerde chemotherapie of bestraling na radicale cystectomie met terugval  $\geq 12$  maanden na beëindiging van de behandeling.
- Deelnemers die niet in aanmerking komen voor cisplatine moeten voldoen aan een van de volgende criteria: verstoorde nierfunctie, gehoorverlies of perifere neuropathie
- Deelnemers dienen een vers tumorbipt (<3 maanden) af te geven van de ziektelocatie. Als de primaire locatie niet beschikbaar is (d.w.z. radicale cystectomie), dan dient een vers bipt uit een gemetastaseerde locatie te worden ingediend.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus (PS) 0 of 1.
- Adequate hematologische en leverfunctie
- Eerder palliatieve radiotherapie dient ten minste 2 weken vooraf de toediening van de studiemedicatie te zijn afgerond. Deelnemers dienen buiten het bestralingsgebied meetbare ziekte te hebben om in aanmerking te komen en de tumorsample dient voor (en niet na) de palliatieve radiotherapie verkregen te zijn indien het uit het bestraalde gebied is. Deelnemers met progressie in een eerder bestraald gebied komen ook in aanmerking.



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

- Ziekte die geschikt is voor plaatselijke behandeling, toegediend met curatieve intentie.
  - Aanwezigheid van actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen
  - Patiënten die hiv-positief zijn
  - Patiënten die hepatitis B- of C-positief zijn
  - Eerdere maligniteit in de afgelopen 3 jaar, met uitzondering van plaatselijk geneesbare kankers
  - Deelnemers dienen hersteld te zijn van de effecten van een zware operatie die algehele anesthesie vereiste of aanzienlijk traumatisch letsel dat ten minste 14 dagen voorafgaand aan randomisatie of toewijzing aan de behandeling plaatsvond.
  - Ongecontroleerde bijnierinsufficiëntie.
  - Enige ernstige of niet-gecontroleerde medische stoornis of ziekte die het risico kan verhogen dat gepaard gaat met deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksgeneesmiddel en die zou verhinderen dat de deelnemer de behandeling volgens dit protocol kan ontvangen of die een obstakel zou vormen voor het interpreteren van de onderzoeksresultaten.
  - Deelnemers dienen verzwakt-levend vaccin te hebben gehad binnen 30 dagen van toediening van de studiemedicatie.
  - Gebruik van plantaardige middelen ter ondersteuning van de algemene gezondheid of ter behandeling van de ziekte tijdens de studie en binnen 2 weken voor het gebruik van de studiemedicatie is niet toegestaan.
- Andere exclusiecriteria worden genoemd in het onderzoeksprotocol

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestart  
(Verwachte) startdatum: 29-05-2017  
Aantal proefpersonen: 70  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Abiplatin  
Generieke naam: Cisplatin  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Gemzar  
Generieke naam: Gemcitabine  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Opdivo  
Generieke naam: Nivolumab  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Paraplatin  
Generieke naam: Cisplatin  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Yervoy  
Generieke naam: Ipilimumab  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 14-03-2017  
Soort: Eerste indiening

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 18-04-2017                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 27-07-2017                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 08-09-2017                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Afgewezen           |                                                                  |
| Datum:              | 06-10-2017                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 13-12-2017                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 06-03-2018                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 18-03-2018                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 23-04-2018                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 18-05-2018                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 16-07-2018                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 04-10-2018                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 29-11-2018                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 10-05-2019                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 22-05-2019                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 02-08-2019                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek         |

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-05-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-09-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2021

|                           |                                                                  |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Soort:                    | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie:       | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 13-06-2022                                                       |
| Soort:                    | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie:       | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 01-10-2022                                                       |
| Soort:                    | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie:       | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 10-03-2023                                                       |
| Soort:                    | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie:       | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 02-06-2023                                                       |
| Soort:                    | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie:       | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 04-09-2023                                                       |
| Soort:                    | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie:       | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 13-09-2023                                                       |
| 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                     |
|--------------------|------------------------|
| CTIS               | CTIS2022-501784-40-00  |
| EudraCT            | EUCTR2016-003881-14-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT03036098            |
| CCMO               | NL60354.056.17         |