

# Een fase 1 onderzoek naar de EZH2-remmer Tazemetostat in kinderen met gerecidiveerd/refractair INI1-negatieve tumoren of synoviaal sarcoom

Gepubliceerd: 11-10-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Primaire doelen:Dosis-escalatie:\* Het bepalen van de maximale tolereerbare dosis (MTD) of de aanbevolen fase II-dosis (RP2D) van tazemetostat, indien toegediend als een orale suspensie tweemaal daags (b.i.d.) aan pediatrische proefpersonen met...

|                             |                                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                      |
| <b>Status</b>               | Beëindigd                                            |
| <b>Type aandoening</b>      | Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON50516

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

EZH-102

### Aandoening

- Wekedellenneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

rhabdoide tumoren, Wekedelen kanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Epizyme, Inc.

**Overige ondersteuning:** Epizyme Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Diverse wekedelensarcomen, Kinderen, Rhabdoïde tumoren, Tazemetostat

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

Dosis-escalatie:

\* Incidentie en ernst van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen die kunnen worden beschouwd als in het protocol gedefinieerde dosislimiterende toxiciteiten (DLT's), en vaststelling van de in het protocol gedefinieerde RP2D en/of MTD.

Dosis-expansie:

\* Totale responsfrequentie (complete respons [CR] + partiële respons [PR]) voor tazemetostat bij pediatrische proefpersonen met gerecidiveerde of refractaire atypische rabdoïde tumoren (ATRT) (Cohort 1), non-ATRT rabdoïde tumoren (Cohort 2), INI1-negatieve tumoren (Cohort 3), en tumor types geschikt voor Cohorten 1 tot en met 3 of synoviaal sarcoma met SS18-SSX rearrangement (Cohort 4), middels voor de ziekte toepasselijke, gestandaardiseerde responscriteria.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

Dosis-escalatie:

\* Totale responsfrequentie (CR + PR) voor tazemetostat bij pediatrische proefpersonen met gerecidiveerde of refractaire CZS- en solide tumoren, middels voor de ziekte toepasselijke, gestandaardiseerde responscriteria

#### Dosis-expansie:

\* Progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) na 24 en 56 weken en in totaliteit, nadat proefpersonen tazemetostat hebben gekregen voor gerecidiveerde of refractaire atypische rabdoïde tumoren (ATRT) (Cohort 1), non-ATRT rabdoïde tumoren (Cohort 2), INI1-negatieve tumoren (Cohort 3), en tumor types geschikt voor Cohorten 1 tot en met 3 of synoviaal sarcoma met SS18-SSX rearrangement (Cohort 4), middels voor ziekte toepasselijke, gestandaardiseerde responscriteria.

#### Alle onderdelen en cohorten:

\* Veiligheids- en verdraagbaarheidsparameters, met inbegrip van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen ('treatment-emergent adverse events', TEAE's), klinisch-laboratoriumevaluaties en andere veiligheidsmaten

\* PK parameters, met inbegrip van C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, AUC(0-t), AUC(0-12), CL/F, V<sub>d</sub>/F, K<sub>a</sub> (als data dit toelaat)

\* Responsduur voor de subset van proefpersonen met een bevestigde CR of PR, gedefinieerd als het tijdstip van het eerste gedocumenteerde bewijs van CR of PR tot het tijdstip van de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook, middels voor de ziekte toepasselijke, gestandaardiseerde responscriteria

#### Verkennde eindpunten:

\* Expressie van het tumor-doelgen en fenotypische markers, met inbegrip van markers voor differentiatie, apoptose, ontsteking en celproliferatie, alsmede

hun correlatie met activiteit

\* H3K27-methylering in PBMC-populatie

\* Somatische mutatieanalyse van tumorweefsel en uit bloed afkomstig circulerend

DNA

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Tazemetostat (EPZ-6438) is een selectieve klein molecuul remmer van het histon-lysine methyltransferase EZH2 gen [Knutson, 2013]. Tazemetostat remt zowel wild-type EZH2 en gemuteerd EZH2 residue Y641, A677G en A687 met half-maximaal remmende concentraties (IC50) variërend van 2-38 nmol/L. Het construct toont een 35-voudige selectiviteit tegenover de meest dicht gerelateerde HMT, EZH1 en meer dan 4500-voudige selectiviteit tegenover andere HMTs. Het remt selectief intracellulair H3K27 methylering in een concentratie- en tijdsafhankelijke wijze, met als gevolg een selectieve celdodging van cellijnen. Tazemetostat remt specifiek humane lymfoom cellijnen met EZH2 puntmutaties en INI1-eenheid deficiente (ook bekend als SNF5, SMARCB1 of BAFT47) MRT cellijnen met een IC50 in de nanomolaire range. Ook heeft tazemetostat, in het geval van oraal toedienen, antitumor activiteit gedemonstreerd in vivo tegen verscheidene EZH2 mutante humane lymfoom xenograft murine modellen.

### Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

Dosis-escalatie:

\* Het bepalen van de maximale tolereerbare dosis (MTD) of de aanbevolen fase II-dosis (RP2D) van tazemetostat, indien toegediend als een orale suspensie tweemaal daags (b.i.d.) aan pediatrische proefpersonen met gerecidiveerde/refractaire rabdoïde tumoren, integrase-interactor 1 (INI1)-negatieve tumoren of synoviaal sarcoom

Dosis-expansie:

\* Het evalueren van de anti-tumorwerking van tazemetostat, beoordeeld op basis van de totale responsfrequentie ('overall response rate', ORR) bij pediatrische proefpersonen met gerecidiveerde of refractaire atypische rabdoïde tumoren (ATRT) (Cohort 1 - gesloten voor inclusie), non-ATRT rabdoïde tumoren (Cohort 2), INI1-negatieve tumoren (Cohort 3), en tumor types geschikt voor Cohorten 1

tot en met 3 of synoviaal sarcoma met SS18-SSX rearrangement (Cohort 4 - gesloten voor inclusie), middels voor ziekte toepasselijke, gestandaardiseerde responscriteria

Secundaire doelen:

Dosis-escalatie:

- \* Het evalueren van de preliminaire anti-tumorwerking van tazemetostat, beoordeeld op basis van de ORR middels voor de ziekte toepasselijke, gestandaardiseerde responscriteria

Dosis-expansie:

- \* Het bepalen van de progressievrije overleving ('progression-free survival', PFS) en totale overleving ('overall survival', OS) na 24 en 56 weken en in totaliteit bij geselecteerde pediatrische proefpersonen met gerecidiveerde of refractaire atypische rabdoïde tumoren (ATRT) (Cohort 1 - gesloten voor inclusie), non-ATRT rabdoïde tumoren (Cohort 2), INI1-negatieve tumoren (Cohort 3), en tumor types geschikt voor Cohorten 1 tot en met 3 of synoviaal sarcoma met SS18-SSX rearrangement (Cohort 4 - gesloten voor inclusie), middels voor ziekte toepasselijke, gestandaardiseerde responscriteria.

Alle proefpersonen:

- \* Het beoordelen van de veiligheid, de verdraagbaarheid en de farmacokinetiek (PK) van tazemetostat, toegediend als een orale suspensie b.i.d. en/of tabletten driemaal daags (TID), bij pediatrische proefpersonen
- \* Het evalueren van de duur van de respons van proefpersonen die een complete respons (CR) of een partiële respons (PR) bereiken volgens voor de ziekte toepasselijke, gestandaardiseerde responscriteria

Verkenkend doel (alle proefpersonen):

- \* Het beoordelen van de relatie tussen de PK en farmacodynamiek (PD) van tazemetostat bij pediatrische proefpersonen
- \* Het beoordelen van de effecten van tazemetostat op H3K27-methylering in subsets van mononucleaire cellen uit perifeer bloed (PBMC)
- \* Het beoordelen van tumorweefsel en/of bloed op somatische mutaties, messenger-ribonucleïnezuur (mRNA) en proteïnen als kandidaat-markers van klinische respons op tazemetostat

## Onderzoeksopzet

Dit is een fase I, open label, dosis-escalatie en dosis-expansie onderzoek met een b.i.d. (suspensie) en t.i.d. (tablet) orale dosis tazemetostat.

Proefpersonen worden binnen 14 dagen voor de geplande eerste dosis tazemetostat gescreend op geschiktheid. De respons wordt na 8 weken van behandeling geëvalueerd en vervolgens elke 8 weken voor de eerste 12 cycli. De respons wordt vanaf cyclus 13 iedere 12 weken geëvalueerd

Tazemetostat wordt continu gegeven, op voorwaarde dat de proefpersoon (en/of ouder/voogd) en de onderzoeker toestemmen/instemmen, totdat ziekteprogressie of unacceptable toxiciteit optreedt.

Proefpersonen worden doorlopend gedoseerd in cycli van 28 dagen voor de eerste 12 cycli. Vanaf cyclus 13 worden de proefpersonen doorlopend gedoseerd in cycle van 21 dagen. De proefpersonen kunnen tazemetostat voor ongeveer 2 jaar krijgen. (NB: Als de behandeling met het onderzoeksmiddel wordt stopgezet voor het volmaken van de 2 jaar, worden de proefpersonen gevolgd voor een maximale duratie van 2 jaar na het starten van de doses van het onderzoeksmiddel.

Het onderzoek bestaat uit twee delen: dosis-escalatie en dosis-expansie.

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

Proefpersonen krijgen dagelijks oral tazemetostat

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

Gezien de beschikbare gegevens van veiligheid en beginactiviteit van tazemetostat bij volwassen patiënten, niet-klinische veiligheidsprofiel, niet-klinische werkzaamheid gegevens in xenograft modellen en on vervulde behoefte bij pediatrie patiënten, is er gepaste potentiële benefit-to-risk overweging bij pediatrie patiënten met INI1-negatieve tumoren.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Epizyme, Inc.

Technology Square 400  
Cambridge, MA 02139  
US

### **Wetenschappelijk**

Epizyme, Inc.

Technology Square 400  
Cambridge, MA 02139  
US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

65 jaar en ouder

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

1. Leeftijd (op het moment van toestemming/instemming): \*6 maanden tot \*18 jaar  
Alleen Cohort 4: \*10 jaar tot \*18 jaar
2. Performancestatus:  
Indien <12 jaar oud: Lanksy-performancestatus >50%  
Indien \*12 jaar oud: Karnofsky-performancestatus >50%
3. Heeft een getekende geschreven geïnformeerde toestemming/instemming gegeven.
4. Heeft een levensverwachting van > 3 maanden
5. Heeft gerecidiveerde of refractaire ziekte en geen standaard behandelopties
6. Komt niet in aanmerking voor of is niet geschikt voor andere behandelregimes waarvan bekend is dat ze potentieel effectief zijn
7. Heeft gedocumenteerde, lokaal gediagnosticeerde pathologie van een oorspronkelijk biopt,
8. Heeft alle voorgaande aan behandeling gerelateerde toxiciteiten opgelost naar \* Graad 1 per CTCAE, versie 4.03, of deze zijn klinisch stabiel en niet klinisch significant, op het punt van deelname.
9. Voorgaande behandeling(en) moet(en) voltooid zijn, aangaande het protocol.
10. Heeft een toereikende hematologische (beenmerg en stollingsfactoren), renale en leverfunctie, zoals gedefinieerd in het protocol
11. Specifieke eisen voor proefpersonen met betrokkenheid van het CZS bv: stabiele gebreken binnen een bepaalde tijdsspanne, behandelde hersenmetastases zonder bewijs van progressie.
12. Heeft een LV verkortingsfractie van >27% of een LV ejectiefractie van \*50% op basis van een echocardiogram of een MUGA-scan, en New York Heart Association klasse \*2

13. Heeft een QT-interval, gecorrigeerd met de formule van Fridericia (QTcF), van  $\leq 450$  msec
14. Is in staat om te slikken en oraal toegediende medicatie binnen te houden, en heeft geen gastro-intestinale (GI) aandoening, die niet onder controle is, of die de absorptie kan veranderen
15. Heeft voldoende tumorweefsel beschikbaar voor centraal bevestigend onderzoek van de immunohistochemie en/of cytogenetica/fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH) en/of analyse van desoxyribonucleïnezuur
16. Is bereid en in staat om te voldoen aan alle aspecten van het protocol, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
- 17/18. Voor vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden en voor mannelijke proefpersonen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden: Proefpersoon moet zich houden aan de voorbehoedsmethoden zoals beschreven in het protocol.

Alleen voor dosis-escalatie:

Alle bovenstaande criteria en het volgende:

1. Heeft evalueerbare ziekte, gedefinieerd als laesies die in minstens één dimensie nauwkeurig kunnen worden gemeten met radiografisch onderzoek of lichamelijk onderzoek, of andere laesies, zoals botlaesies, leptomeningeaal lijden, ascites, pleurale/pericardiale effusies, lymfangitis cutis/pulmonitis of hepatosplenomegalie als gevolg van de ziekte
2. Heeft een van de volgende, histologisch bevestigde tumoren:
  - \* Rabdoïde tumor:
  - \* ATRT
  - \* MRT
  - \* RTK
  - \* Geselecteerde tumoren met rabdoïde kenmerken
  - \* INI1-negatieve tumor:
  - \* Epitheloïd sarcoom
  - \* Epitheloïde maligne tumor van perifere-zenuwschede
  - \* Extrasketaal myxoïd chondrosarcoom
  - \* Myo-epitheliaal carcinoom
  - \* Renaal medullair carcinoom
  - \* Andere INI1-negatieve maligne tumoren (bijv. gededifferentieerd chordoom) met goedkeuring van de sponsor
  - \* Synoviaal sarcoom met herschikking van SS18-SSX
3. Alleen voor proefpersonen met ATRT, MRT, RTK, of tumoren met rabdoïde kenmerken:

De volgende testuitslagen moeten beschikbaar zijn:

  - \* Morfologie en immunofenotypisch panel consistent met rabdoïde tumor, en
  - \* Verlies van INI1 of SMARCA4 bevestigd door middel van IHC, of
  - \* Moleculaire bevestiging van verlies of mutatie van bi-allelisch INI1 of SMARCA4 in de tumor, indien IHC van SMARCA4 twijfelachtig of niet beschikbaar is
4. Alleen voor proefpersonen met INI1-negatieve tumor: De volgende testuitslagen moeten beschikbaar zijn:
  - \* Morfologie en immunofenotypisch panel consistent met INI1-negatieve tumoren,

en

- \* Verlies van INI1 bevestigd door middel van IHC, of

- \* Moleculaire bevestiging van verlies of mutatie van bi-allelisch INI1 in de tumor, indien IHC van INI1 twijfelachtig of niet beschikbaar is

5. Alleen voor proefpersonen met synoviaal sarcoom: De volgende testuitslagen moeten beschikbaar zijn:

- \* Morfologie consistent met synoviaal sarcoom, en, \* Cytogenetische, FISH-en/of moleculaire bevestiging (bijv. sequentiebepaling van desoxyribonucleïnezuur [DNA]) van SS18-herschikking t(X;18)(p11;q11), Alleen voor dosis-expansie:

Om in aanmerking te komen voor inclusie in de dosis-expansie moet een proefpersoon aan ALLE onderstaande criteria voldoen, naast de inclusiecriteria die hierboven voor ALLE proefpersonen zijn genoemd:

1. Heeft meetbare ziekte

2. Heeft een van de volgende tumoren: Cohort 1: ATRT, Cohort 2: MRT, RTK, geselecteerde tumoren met rabdoïde kenmerken, Cohort 3: INI1-negatieve tumoren of synoviaal sarcoom: epitheloïd sarcoom, epitheloïde maligne tumor van perifere-zenuwschede, extraskeletaal myxoïd chondrosarcoom, myo-epitheliaal carcinoom, renaal medullair carcinoom, gededifferentieerd of slecht gedifferentieerd chordoom, andere INI1-negatieve maligne tumoren, Cohort 4: een van de tumor types zoals aangegeven voor Cohorten 1 tot en met 3 of een synoviaal sarcoom met SS18-SSX rearrangement. , 3. Alleen voor proefpersonen met ATRT/MRT/RTK: Heeft de volgende testuitslagen beschikbaar:

- \* Morfologie en immunofenotypisch panel consistent met rabdoïde tumor, en

- \* Verlies van INI1 of SMARCA4 bevestigd door middel van IHC, of

- \* Moleculaire bevestiging van verlies/mutatie van bi-allelisch INI1 of SMARCA4 in de tumor

4. Alleen voor proefpersonen in Cohort 4 met Synoviaal sarcoma met SS18-SSX arrangement:

- \* Morfologie en immunofenotypisch panel consistent met INI1 -negatieve tumoren en

- \* Verlies van INI1 bevestigd door middel van IHC, of

- \* Moleculaire bevestiging van verlies/mutatie van bi-allelisch INI1 in de tumor

5. Voor proefpersonen in Cohort 4 met Synoviaal sarcoma met SS18-SSX arrangement:

- \* Morfologie consistent met synoviaal sarcoma en cytogenetica of FISH

- \* Moleculaire bevestiging van SS18 arrangement (X;18)(p11;q11)

6. Voor proefpersonen in Cohort 4: In staat zijn om te slikken en oraal toegediende tabletten binnen te houden.

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

Proefpersonen die aan EEN OF MEER van onderstaande criteria voldoen mogen NIET in dit onderzoek worden opgenomen:

1. Is eerder blootgesteld aan tazemetostat of (een) andere remmer(s) van enhancer of zeste homologue-2' (EZH2)
2. Wordt actief behandeld voor een andere, gelijktijdige maligniteit of de behandeling voor een andere maligniteit is minder dan vijf jaar geleden voltooid
3. Heeft aan een ander interventioneel klinisch onderzoek deelgenomen en heeft binnen 30 dagen of 5 halveringstijden (wat het langste is) het onderzoeksgeneesmiddel gekregen, voorafgaand aan de geplande eerste dosis tazemetostat
4. Heeft een grote operatie ondergaan binnen 2 weken voor de inclusie  
LET WEL: Een kleine ingreep (bijv. een kleine biopsie van een extracraniële locatie, plaatsing van een centraalveneuze katheter, revisie van shunt) is toegestaan binnen 2 weken voor de inclusie.
5. Heeft klinisch actief hartlijden, met inbegrip van een verlengd, gecorrigeerd QT-interval
6. Gebruikt momenteel een of meer verboden geneesmiddelen zoals beschreven in sectie 7.3
7. Is niet bereid om grapefruitsap, bittere sinaasappels, grapefruit en alle voedingsmiddelen die dit fruit bevatten uit het dieet weg te laten vanaf het moment van de inclusie tijdens de hele deelname aan het onderzoek
8. Heeft een actieve infectie waarvoor systemische behandeling nodig is
9. Is immuungecompromitteerd (d.w.z. congenitale immunodeficiëntie), met inbegrip van proefpersonen met een bekende geschiedenis van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus
10. Heeft een bekende geschiedenis van chronische infectie met het hepatitis B-virus (positief voor hepatitis B-oppervlakteantigeen) of het hepatitis C-virus (detecteerbaar HCV-RNA)
11. Heeft een symptomatische veneuze trombose binnen 14 dagen voorafgaand aan de inclusie in het onderzoek gehad.  
LET WEL: Proefpersonen met een geschiedenis van diepe veneuze trombose >3 maanden voor de inclusie in het onderzoek, die een antistollingsbehandeling met laagmoleculaire heparine krijgen zijn geschikt voor opname in dit onderzoek.
12. Voor proefpersonen met betrokkenheid van het CZS (primaire tumor of gemetastaseerde ziekte):  
Heeft enige actieve bloedingen, of een nieuwe intratumorale bloeding van meer dan een punctate grootte op de Screening MRI verkregen binnen 14 dagen bij het starten van het onderzoeksmiddel, of een bekende hemorragische diathese of behandeling met antiplaatjes- of antitrombotische middelen.
13. Heeft een bekende hypersensitiviteit voor enig bestanddeel van tazemetostat of andere inhibitoren van EZH2, of hypersensitiviteit voor Ora-sweet of methylparabeen.
14. Heeft een onbeheerde doorlopende ziekte inclusief, maar niet beperkt tot, onbeheerde infectie, of psychiatrische ziekte/sociale situaties die de nakoming van de studie-eisen zou beperken.
15. Voor vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd: Is zwanger of geeft borstvoeding.
16. Voor mannelijke proefpersonen: Is niet bereid zich te houden aan de voorbehoeds criteria vanaf de tijd van deelname in de studie tot minstens 3

maanden na de laatste dosis tazemetostat.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Beëindigd             |
| (Verwachte) startdatum: | 10-10-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 5                     |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| Soort:          | Geneesmiddel |
| Merknaam:       | Tazemetostat |
| Generieke naam: | Tazemetostat |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 11-10-2016                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 15-02-2017                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 09-06-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 12-07-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 13-10-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 05-12-2017                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 26-04-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 23-05-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 11-06-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 27-06-2018                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 18-06-2019                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 07-08-2019                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 02-01-2020                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 22-01-2020                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 07-07-2020                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 11-08-2020                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

## 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  | EUCTR2015-002468-18-NL |
| CCMO     | NL57333.078.16         |

## Resultaten

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Einddatum onderzoek:      | 26-04-2021 |
| Datum resultaten gemeld:  | 11-07-2022 |
| Totaal aantal deelnemers: | 2          |

**Datum eerste publicatie onderzoek**  
14-06-2022