

# Een gerandomiseerde fase 3 studie naar fludarabine/cytarabine/gemtuzumab ozogamicin met of zonder venetoclax in kinderen met teruggekeerde Acute Myeloide Leukemie

Gepubliceerd: 08-12-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510160-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. In dit onderzoek kijken we of venetoclax gecombineerd met FLA+GO (fludarabine, high-dose cytarabine, en gemtuzumab ozogamicine)...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Leukemieën            |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON51670

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

VENPedAML, Venetoclax in kinderen met recidief AML, ITCC-101/APAL 2020D

### Aandoening

- Leukemieën

### Synoniemen aandoening

Acute myeloide leukemie, beenmerg kanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

**Overige ondersteuning:** AbbVie B.V.,AbbVie;Prinses Máxima centrum en Leukemia & Lymphoma Society

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Kinderen en jong volwassenen, Leukemie/AML, phase III, venetoclax

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is de totale overleving (OS). OS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot overlijden door welke oorzaak dan ook. Patiënten die nog in leven zijn op het moment van de klinische afsluitingsdatum, worden gecensureerd op de laatst bekende datum van leven.

### Secundaire uitkomstmaten

Morfologie en flow-based event-free survival (EFS): dagen vanaf de datum van randomisatie tot het eerste voorval (volgende terugval na ped-flow en ped-morph CR, overlijden door welke oorzaak dan ook, niet bereiken van remissie (ped-flow en ped-morph CR, CRp of CRi) na 2 behandelingscycli, of secundaire maligniteit) of tot de datum van de laatste follow-up, gecensureerd op de datum van de laatste follow-up voor degenen die gebeurtenisvrij zijn. Pediatric flow en morfologische behandelingsfalen (gedefinieerd door morfologie en flow als het niet bereiken van remissie na twee cycli in afzonderlijke analyses) wordt berekend als een gebeurtenis op dag 1.

Flow-based overall response rate (ORR)

## Morfologische ORR

Duur van de respons (DOR): tijd vanaf documentatie van ziekterespons (ped-flow CR/CRp/CRri of ped-morph CR/CRp/CRi) tot ziekteprogressie of overlijden van de ziekte, afhankelijk van wat zich eerder voordoet.

Cumulatieve incidentie van terugval (CIR): Schatting van het risico dat een patiënt een terugval krijgt gedurende een bepaalde periode.

Non-recidive mortaliteit (NRM): Overlijden zonder herhaling of progressie van de ziekte tijdens de behandeling.

Hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) percentage: Het aantal patiënten dat overgaat tot een volgende hematopoëtische stamceltransplantatie als consolidatietherapie wordt berekend als het aantal patiënten dat een hematopoëtische stamcelinfusie krijgt, gedeeld door het totale aantal patiënten.

## Veiligheid

Farmacokinetiek (PK) van venetoclax in bloed in combinatie met intensieve chemotherapie en GO.

Pediatric Minimal Residual Disease (Ped-MRD) negatieve ped-flow CR/CRp/Cri:

CR/CRp/Cri zonder detecteerbare resterende ziekte gedefinieerd als  $<0,1\%$

leukemische blasten in een cellulair BM door centrale flowcytometrie.

Het vergelijken van de morfologische volledige respons (IWG-CR) in patiënten die FLA+GO kregen met en zonder venetoclax.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Hoewel de prognose van kinderen met acute myeloïde leukemie (AML) de afgelopen decennia is verbeterd, met een totale overleving van bijna 70% als gevolg van intensieve eerstelijnsbehandeling, agressieve curatieve chemotherapie na recidief en verbeteringen in de ondersteunende zorg, blijft de overlevingskans na recidief slecht. De 4-jaars overlevingskans (pOS) van kinderen met AML bij het eerste recidief is 38%. De aanbevolen behandeling voor het eerste recidief omvat een op antracycline gebaseerde herinductie gevolgd door een tweede cyclus van chemotherapie en hematopoiëtische stamceltransplantatie (HSCT). Deze aanbevolen behandeling is bepaald op basis van de resultaten van de iBFM AML 2001/01 studie met FLAG-liposomale daunorubicine in de 1e cyclus en FLAG in de tweede cyclus, gevolgd door allogene transplantatie. In deze studie was de 1-jaars pOS bij vroege eerste recidief 52% en bij late recidief 66%. De mogelijkheden voor patiënten die antracyclines niet kunnen verdragen bij een eerste recidief zijn echter beperkt.

Voor patiënten na de eerste recidief zijn er beperkte gegevens. De AML-BFM-studiegroep meldde dat de overleving van kinderen met AML bij een tweede recidief slecht was, met een 5-jaars pOS van ongeveer 15 % en ongeveer 31 % na HSCT (n=25/73). Een vroege tweede recidief I (binnen een jaar na de eerste terugval) was geassocieerd met een slechte uitkomst (pOS ongeveer 2%, n=44 vs. Ongeveer 33%, n=29;  $p < 0,0001$ ). Er is geen consensus over de aanbevolen therapie bij kinderen met een 2e recidief van AML. Daarom is er een duidelijke medische noodzaak voor aanvullende therapeutische opties voor kinderen met een tweede recidiverende AML en kinderen met een eerste recidief die antracyclines niet kunnen verdragen.

Op basis van de veelbelovende resultaten van de fase I/II VENAML-studie komt off-label gebruik van venetoclax bij kinderen met recidiverende AML in de Verenigde Staten steeds vaker voor. De hierbij ingediende gerandomiseerde studie van venetoclax in combinatie met intensieve chemotherapie bij kinderen met 2e recidief AML en 1e recidief AML die geen aanvullende antracycline kunnen krijgen, informeert en evalueert of venetoclax een effectieve optie is voor

deze populatie om de slechte prognose te verbeteren.

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510160-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

In dit onderzoek kijken we of venetoclax gecombineerd met FLA+GO (fludarabine, high-dose cytarabine, en gemtuzumab ozogamicine) tot een betere totale overleving (OS) leidt voor kinderen met een recidief (teruggekomen) AML dan alleen FLA+GO.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een open-label, fase 3, gerandomiseerde multicentrum internationale studie in kinderen met recidief acute myeloïde leukemie (AML), ontworpen om te bepalen of venetoclax in combinatie met FLA+GO (fludarabine, hoge-dosis cytarabine, en gemtuzumab ozogamicine) tot een beter overleving leidt voor kinderen met recidief AML ten opzichte van behandeling met FLA+GO zonder venetoclax.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Dit is een open-label gerandomiseerde fase 3-studie. Patiënten die venetoclax krijgen, zullen equivalente doseringen voor volwassenen krijgen, op basis van leeftijd (minder dan 2 jaar) of gewicht (2 jaar en ouder), tenzij dosisverlagingen vereist zijn door toxiciteit. Patiënten zullen venetoclax gedurende 21 dagen in twee cycli gebruiken. In de eerste cyclus wordt voor venetoclax een dosisverhoging toegepast en in overbruggings-/onderhoudskuren wordt de dosis venetoclax aangepast bij gebruik in combinatie met azacitidine. Venetoclax zal door AbbVie worden geleverd als tabletten van 10 mg, 50 mg en 100 mg, en sachets van 3 mg, 10 mg, 25 mg, 100 mg en 600 mg poeder voor orale suspensie die zullen worden gebruikt om PO 300 mg equivalente dosis voor volwassenen toe te dienen op cyclus 1 dag 1 en 600 mg equivalente dosis voor volwassenen op de volgende dagen. Bij onderhoud wordt een lagere dosis venetoclax wordt toegepast in combinatie met azacitidine, d.w.z. een equivalente dosis van 400 mg voor volwassenen. In deze studie wordt een 2-daagse ramp-up voorgesteld, gebaseerd op de waargenomen lage tumor lysis syndroom (TLS)-percentages in zowel de M13-833- als de VENAML-onderzoeken, en het gebruik van een 2-daagse ramp-up in de VENAML-studie, waarbij de ramp-up up goed werd verdragen. Bovendien kunnen patiënten dankzij de kortere aanlooptijd sneller profiteren van de beoogde dosis Venetoclax door de tijd waarin AML kan vorderen te minimaliseren. FLA/GO zal op reguliere doseringen worden gegeven, derhalve is er geen sprake van undertreatment qua chemotherapie, en Venetoclax wordt hier eventueel aan toegevoegd.

## **Inschatting van belasting en risico**

Deelname aan dit onderzoek kan reguliere bijwerkingen van AML-chemotherapie

veroorzaken, inclusief toegevoegde bijwerkingen van venetoclax, inclusief mogelijk onbekende bijwerkingen. Aangezien er geen gevalideerde biomarker is die respons kan voorspellen, is er gekozen voor een gerandomiseerde studie zonder toepassing van een selectiebiomarker. De dosering van venetoclax werd getest en als veilig beschouwd in een eerdere pediatrische studie in combinatie met hoge dosis chemotherapie bij een vergelijkbare populatie van recidiverende pediatrische AML-patiënten.

Gezien de slechte uitkomsten bij patiënten met een tweede recidief en de verbeteringen in stamceltransplantatie (met de mogelijkheid om bijvoorbeeld een 2e of zelfs 3e HSCT te geven waar nodig), biedt het een nieuwe optie voor patiënten die een curatieve behandeling wensen, die anders waarschijnlijk chemotherapie zoals FLA of FLA/GO als reguliere zorg aangeboden zouden krijgen. De studie zal beoordelen of venetoclax toegevoegde waarde heeft bovenop de achtergrondchemotherapie, en zal de grootste tweede recidief studie zijn die tot nu toe is uitgevoerd, en zal daarom ook een belangrijk referentiepunt zijn voor toekomstige studies, op een vergelijkbare manier als de studie AML 2001/01 door Kaspers et al in 1e terugval. Voor sommige patiënten is het niet haalbaar om nog een intensieve behandeling te ondergaan vanwege bestaande orgaantoxiciteit, en dergelijke patiënten zullen worden behandeld volgens de voorkeur van de patiënt en de arts, inclusief de mogelijkheid van palliatieve zorg of 'palliatieve chemotherapie'.

Patiënten zullen enkele aanvullende tests ondergaan zoals vereist in het protocol, bijvoorbeeld zwangerschapstesten (indien van toepassing). Bovendien zullen de patiënt en/of ouders of wettelijke voogden worden gevraagd om deel te nemen aan aanvullende onderzoeken, met name PK- en sommige PD-onderzoeken. Hiervoor is extra bloedafname nodig, ofwel via de beschikbare centrale lijn, die al voor alle patiënten aanwezig is, of via venapunctie alleen als er geen centrale lijn beschikbaar is, en alleen in de venetoclax-arm. Gezien de intensiteit van de AML-behandeling en de noodzaak van regelmatige transfusies wordt de last met betrekking tot het extra bloedvolume als beperkt beschouwd, en in overeenstemming met de EMA-richtlijnen voor bloedafnamevolumes. De meeste ziekenhuisopnames en poliklinische bezoeken en monitoring van de respons op de behandeling zijn volgens de standaard van zorg in deze populatie en zouden ook buiten dit onderzoek hebben plaatsgevonden. Niettemin worden onderzoekers op de locaties aangemoedigd om de invasieve procedures (bijv. beenmergaspiraats, lumbaalpunctie, bloedafname, het inbrengen van een neussonde) uit te voeren op een manier die het ongemak en de pijn voor de patiënten minimaliseert.

In deze studie zal next-generation sequencing (NGS) worden uitgevoerd met behulp van beenmergmonsters om genetische variatie van AML te identificeren. Bij vermoeden van kiembaanvarianten wordt dit gemeld aan de behandelend arts en kunnen patiënten en/of ouders of voogd(en) in overleg met een klinisch geneticus beslissen of zij nader onderzoek willen.

Gezien de SARS-CoV-2- of COVID-19-pandemie zijn de voordelen en risico's voor patiënten die aan deze studie deelnemen, in overweging genomen. Op basis van de populatie en de ziekte die wordt bestudeerd, wordt verwacht dat de COVID-19-gerelateerde risico's naar verwachting niet substantieel zullen

verschillen tussen deelnemers aan de studie en de bredere populatie van pediatrische patiënten die worden behandeld voor AML. Daarom wordt er geen verandering in de baten/risicoverhouding voor studiedeelnemers aan deze studie verwacht, sectie 1.4.3 van het protocol.

Er is een stopregel opgenomen in de studie, gebaseerd op toxische mortaliteit en de incidentie van graad 3-4 of hogere gerichte toxiciteiten (bijv. nierfalen, hepatotoxiciteit). Voor dit onderzoek wordt een externe Data Safety Monitoring Board (DSMB) geïnstalleerd, bestaande uit een volwassen hematoloog, een kinderoncoloog en een onafhankelijke statisticus, om de veiligheid te bewaken.

Alles bij elkaar genomen zijn we van mening dat de baten-risicoverhouding voor patiënten die aan deze studie deelnemen gunstig is voor patiënten die een curatieve behandeling zoeken.

## Contactpersonen

### Publiek

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25  
Utrecht 3584 CS  
NL

### Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25  
Utrecht 3584 CS  
NL

## 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)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

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

De patiënt moet het volgende hebben:

a. Kinderen, adolescenten en jongvolwassenen met acute myeloïde leukemie zonder aangetoonde FLT3/ITD-mutatie. Idealiter is de status van de mutatie bewezen in het huidige recidief. Desondanks kunnen patiënten met een eerdere FLT3/ITD negatieve test van eerdere lijnen worden geïncludeerd gebaseerd op lokale resultaten om de start van de behandeling niet te vertragen.

b. en patiënten moeten AML hebben en voldoen aan een van de volgende omschrijvingen:

- Onbehandelde tweede recidief in patiënten die voldoende fit zijn om nog een ronde intensieve chemotherapie te ondergaan, of
- Onbehandelde eerste recidief in patiënten die naar goeddunken van de onderzoeker geen aanvullende chemotherapie met anthracycline kunnen verdragen.

Patiënten moeten een prestatiestatus hebben die overeenkomt met ECOG-scores van 0, 1 of 2 ( $\geq 50\%$  Lansky- of Karnofsky-score).

Patiënten moeten volledig hersteld zijn van de acute toxische effecten van alle voorafgaande antikankertherapie en moet voldoen aan de minimum duur van eerdere op kanker gerichte therapie voorafgaand aan inschrijving (meer details in het protocol)

Cytotoxische chemotherapie: Mag geen cytotoxische chemotherapie hebben gekregen binnen 14 dagen voorafgaand aan de start van de protocolbehandeling, met uitzondering van corticosteroïden, een lage dosis cytarabine of hydroxyurea (zie hieronder) die tot 24 uur voorafgaand aan de start van de protocolbehandeling kunnen worden gegeven.

Antilichamen: er moeten  $\geq 21$  dagen verstreken zijn vanaf de infusie van de laatste dosis van een antilichaam-geneesmiddelconjugaat vóór aanvang van de protocolbehandeling.

Interleukinen, interferonen en cytokines:  $\geq 21$  dagen na voltooiing van interleukinen, interferon of cytokines.

Hematopoëtische groeifactoren:  $\geq 14$  dagen na de laatste dosis van een langwerkende groeifactor of  $\geq 7$  dagen voor kortwerkende groeifactor vóór



aanvang van de protocolbehandeling.

Bestralingstherapie (RT): tussen 14 en 84 dagen, afhankelijk van de omvang van de stralingsvelden

Stamcelinfusies:  $\geq 84$  dagen na allogene beenmerg- of stamceltransplantatie of boostinfusie. Geen bewijs van actieve graft-versus-

hostziekte. Patiënten moeten gedurende ten minste 14 dagen geen medicijnen gebruiken om graft-versus-host-ziekte na

beenmergtransplantatie of orgaanafstoting na transplantatie te behandelen of te voorkomen.

Cellulaire therapie:  $\geq 42$  dagen na voltooiing van elk type cellulaire therapie.

Adequate orgaanfunctie (meer details in het protocol)

A. Adequate nierfunctie gedefinieerd als:

- berekende eGFR (gebaseerd op Schwartz-formule) of radio-isotoop GFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, OF

- een serumcreatinine gebaseerd op leeftijd/geslacht

B. Adequate leverfunctie gedefinieerd als:

- Totaal of direct (geconjugeerd) bilirubine  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ , EN

- Alkalische fosfatase  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ , EN

- SGPT (ALT)  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ . Als de leverafwijking het gevolg is van radiografisch identificeerbaar leukemie-infiltraat, blijft de patiënt in aanmerking komend.

C. Hartfunctie: Minimale hartfunctie gedefinieerd als:

- Geen voorgeschiedenis van congestief hartfalen waarvoor medische behandeling nodig is

- Geen voorbehandeling verminderde linkerventrikelfunctie op echocardiografie (FS  $< 25\%$  of EF  $< 40\%$ )

- Geen tekenen van congestief hartfalen bij presentatie van terugval.

Patiënt, ouder of wettelijke voogd moet de geïnformeerde toestemming en instemming van kinderen (indien vereist) ondertekenen en dateren voordat screening- of onderzoeksspecifieke procedures worden gestart, in overeenstemming met de lokale wet en wetgeving

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

### **1) Algemene exclusie criteria**

a. Patiënten die naar de mening van de onderzoeker mogelijk niet aan de onderzoeksvereisten van het onderzoek kunnen voldoen, komen niet in aanmerking.

b. Patiënten met het syndroom van Down.

c. Patiënten met acute promyelocytische leukemie (APL) of juveniele

myelomonocytische leukemie (JMML).

d. Patiënten met geïsoleerde CNS3-ziekte of symptomatische CNS3-ziekte.

e. Patiënten met malabsorptiesyndroom of een andere aandoening die enterale toediening van venetoclax uitsluit.

F. Patiënten die momenteel een geneesmiddel voor onderzoek krijgen anders dan gespecificeerd in deze studie (venetoclax en GO worden in dit onderzoek als geneesmiddel voor onderzoek beschouwd).

G. Patiënten met Fanconi-anemie, Kostmann-syndroom, Shwachman-syndroom of een ander bekend congenitaal beenmergfalen-syndroom.

H. Patiënten met bekende eerdere allergie voor een van de medicijnen die worden gebruikt in protocoltherapie.

I. Patiënten met gedocumenteerde actieve, ongecontroleerde infectie op het moment van deelname aan het onderzoek.

j. Bekende infectie met hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV) (bekend positief hepatitis B virus (HBV) oppervlakte antigen (HBsAg) resultaat) of het humaan immunodeficiëntievirus (HIV). Opmerking: voor landen onder EU CTR zijn deze testen verplicht bij screening. Voor andere landen is HCV, HBV, en HIV testen niet nodig bij screening, tenzij dit vereist is volgens de lokale richtlijnen of de lokale regulaties.

## 2) Gelijktijdige medicatie

ctie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Opmerking: er hoeven geen hiv-tests te worden uitgevoerd bij de screening, tenzij dit vereist is volgens de lokale richtlijnen of de institutionele norm.

a. Patiënten die binnen 7 dagen na de start van de protocolbehandeling sterke en matige CYP3A-inductoren hebben gekregen, zoals rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint-janskruid.

b. Patiënten die binnen 3 dagen na het begin van de protocolbehandeling grapefruit, grapefruitproducten, Sevilla-sinaasappels (inclusief marmelade met Sevilla-sinaasappels) of stervrucht hebben geconsumeerd.

c. Patiënten die overgevoelig zijn voor de werkzame stof of voor één van de hulpstoffen die worden vermeld in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) of Amerikaanse voorschrijfinformatie per lokaal etiket.

## 3) Zwangerschap of borstvoeding:

a. Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

b. Reproductieve patiënten mogen niet deelnemen tenzij ze ermee hebben ingestemd een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken volgens de richtlijnen van de Clinical Trial Facilitation Group (CTFG) voor de duur van de onderzoekstherapie en tenminste 30 dagen na de laatste dosis van venetoclax, of 8 maanden na GO behandeling, of gedurende 6 maanden na voltooiing van alle onderzoekstherapie, welke langer is.

c. Mannelijke patiënten moeten een condoom gebruiken tijdens geslachtsgemeenschap en ermee instemmen geen kind te verwekken of sperma te doneren tijdens de therapie en voor de duur van de studietherapie en tenminste 30 dagen na de laatste dosis venetoclax of 4 maanden na de laatste dosis GO of 6 maanden na de laatste dosis cytarabine, of 90 dagen na de laatste blootstelling aan elke andere chemotherapie, welke langer is.

Gemtuzumab ozogamicine mag niet worden gegeven:

- aan patiënten met een voorgeschiedenis van veno-occlusieve ziekte (VOD)/sinusoïdaal obstructiesyndroom (SOS) graad 3 of 4
- aan patiënten met CD33-negatieve leukemische blasten (bepaald in lokaal laboratorium)

Deze patiënten komen wel in aanmerking komen voor het onderzoek, maar zullen niet worden behandeld met gemtuzumab ozogamicine.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                 |
|-------------------------|-----------------|
| Nederland               |                 |
| Status:                 | Werving gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 08-02-2023      |

Aantal proefpersonen: 5  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Mylotarg  
Generieke naam: Gemtuzumab ozogamicine  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Venclyxto  
Generieke naam: Venetoclax  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 08-12-2021  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC NedMec  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 17-02-2022  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC NedMec  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 01-05-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC NedMec  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 22-06-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC NedMec  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-05-2023  
Soort: Amendement

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 24-05-2023  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 07-12-2023  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 18-01-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |

## 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               | CTIS2023-510160-12-00  |
| EudraCT            | EUCTR2021-003212-11-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT05183035            |
| CCMO               | NL79147.041.21         |