

# Een fase 2-onderzoek naar poziotinib bij patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC), lokaal gevorderd of gemetastaseerd, met EGFR- of HER2-exon 20-insertiemutaties (ZENITH20)

Gepubliceerd: 29-08-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Doelstellingen: Het beoordelen van het volgende bij patiënten met NSCLC met EGFR- of HER2-exon 20-insertiemutaties (inclusief duplicatiemutaties) die worden behandeld met poziotinib: Primaire doelstelling • Het objectieve-responspercentage (ORR,...

|                             |                                                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                                               |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                                                               |
| <b>Type aandoening</b>      | Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                                         |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55568

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

SPI-POZ-202

### Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

### Synoniemen aandoening

longkanker, niet-kleincellig longcarcinoom, NSCLC

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Spectrum Pharmaceuticals, Inc.

**Overige ondersteuning:** Spectrum Pharmaceuticals;Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** EGFR- of HER2-exon 20-insertiemutaties, niet-kleincellig longcarcinoom, Pozitotinib

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

Objectieve-responspercentage (ORR, het percentage van complete en partiële respons)

### Secundaire uitkomstmaten

- Ziektebeheersingspercentage (DCR, complete respons + partiële respons + stabiele ziekte)
- Responsduur (DoR)
- Veiligheid (alleen Cohorts 1 t/m 4 only)
- Evalueren van alternatieve pozitotinib startdoses (alleen Cohort 5)
- Evalueren van pozitotinib bij patiënten die progressie lieten zien terwijl ze behandeld werden met eerstelijns osimertinib (alleen Cohort 6)
- Evalueren van pozitotinib bij patiënten met EGFR of HER2 activerende mutatie
- Algehele overleving

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Poziotinib (HM781-36B) is een nieuwe, orale, op quinazoline gebaseerde pan-HER-remmer die zorgt voor onomkeerbare blokkering van de signalisatie via de EGFR-familie van tyrosine-kinasereceptoren, waaronder humane epidermale groeifactorreceptor (HER1/ErbB1/EGFR), HER2 (ErbB2), en HER4 (ErbB4), evenals HER-receptormutaties. Dit leidt op zijn beurt tot de remming van de proliferatie van tumorcellen die deze receptoren tot overexpressie brengen. Het is voldoende aangetoond dat verschillende kankers, waaronder long-, borst-, maag-, colorectale, hoofd- en nekcarcinomen, verband houden met een mutatie in of een overexpressie van leden van de EGFR-receptorfamilie.

Tot op vandaag hebben meer dan 200 patiënten monotherapie met poziotinib gekregen in open-label klinische studies aan doses van 0,5 mg tot 32 mg volgens een intermitterend doseringsschema en van 12 mg tot 24 mg volgens een continu doseringsschema, of als combinatietherapie met trastuzumab en paclitaxel.

Klinische activiteit werd vastgesteld in patiënten die monotherapie met poziotinib kregen en in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker, zoals gedefinieerd door objectieve respons of langdurige stabilisatie van de ziekte. Klinisch voordeel werd vastgesteld in patiënten met verschillende vaste tumoren.

Op basis van de veelbelovende klinische gegevens en het aanvaardbaar veiligheidsprofiel uit studies van tumoren met HER-2-overexpressie en de preklinische gegevens die lijken te wijzen op activiteit tegen EGFR- en HER2-exon 20-insertiemutaties, werd een Fase 2-onderzoeker-geïnitieerde studie (IIS) in één centrum gestart om poziotinib te evalueren in patiënten met NSCLC en EGFR- of HER2-exon 20-insertiemutaties. Het opzet van deze studie is vergelijkbaar met de IIS en is bedoeld voor verdere evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van poziotinib in deze NSCLC-patiëntenpopulatie.

## **Doel van het onderzoek**

Doelstellingen:

Het beoordelen van het volgende bij patiënten met NSCLC met EGFR- of HER2-exon 20-insertiemutaties (inclusief duplicatiemutaties) die worden behandeld met poziotinib:

Primaire doelstelling

- Het objectieve-responspercentage (ORR, Objective Response Rate)

Secundaire doelstellingen

- Het ziektebeheersingspercentage (DCR, Disease Control Rate)
- De responsduur (DoR, Duration of Response)
- Veiligheid en verdraagbaarheid

Verkennde doelstellingen

- De progressievrije overleving (PFS, progression-free survival)
- De kwaliteit van leven (KvL) (Cohorts 1 to 4 only)
- Evalueren van alternatieve poziotinib startdoses and schedules\*
- Evalueren van poziotinib bij patiënten die progressie lieten zien terwijl ze behandeld werden met een eerstelijns osimertinib (alleen Cohort 6)

- Evalueren van poztotinib bij patiënten met EGFR of HER2 activerende mutaties
- Evalueren algehele overleving
- Karakteriseren van PK profiel van poztotinib

## Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicentrisch fase 2-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en de veiligheid/verdraagbaarheid van poztotinib bij maximaal 603 patiënten eerder met een systemische therapie behandelde patiënten en niet eerder behandelde patiënten met NSCLC met exon 20-insertiemutaties. De duur van de onderzoeksdeelname omvat de volgende onderdelen. Duur van de studie: de studie zal ongeveer 5 jaar lopen. De totale duur van de studie voor elke patiënt zal ongeveer 2 jaar zijn.

Screeningsperiode: tot 30 dagen.

Behandelperiode: 28 dagen per cyclus tot ziekteprogressie of maximaal 24 maanden na start van de onderzoeksbehandeling, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Veiligheids- follow-up bezoek: 35 ( $\pm$  5) dagen na de laatste dosis poztotinib.

Langetermijn Follow-up: na beëindiging van de studiemedicatie zullen patiënten die hiermee hebben ingestemd elke 3 maanden worden gecontacteerd tot maximaal 2 jaar na de eerste dosis poztotinib om overleving in kaart te brengen.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

De screeningsperiode (dag -30 tot dag -1) duurt tot ongeveer 30 dagen voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1. Patiënten moeten voldoen aan alle inclusiecriteria om aan het onderzoek te kunnen deelnemen en geen van de exclusiecriteria mag van toepassing zijn. In aanmerking komende patiënten geven voorafgaand aan de onderzoeksprocedures eerst schriftelijk geïnformeerde toestemming. Elke behandelingscyclus duurt 28 kalenderdagen. Er zullen 7 cohorten deelnemen en in aanmerking komende patiënten zullen in een van de cohorten worden ingedeeld op basis van de EGFR- of HER2-exon 20-status en voorgaande behandelingsstatus: • Cohort 1 (ZENITH20-1): eerder behandelde patiënten met NSCLC positief voor EGFR-exon 20-insertiemutaties • Cohort 2 (ZENITH20-2): eerder behandelde patiënten met NSCLC positief voor HER2-exon 20-insertiemutaties • Cohort 3 (ZENITH20-3): niet eerder behandelde patiënten met NSCLC positief voor EGFR-exon 20-insertiemutaties • Cohort 4 (ZENITH20-4): niet eerder behandelde patiënten met NSCLC positief voor HER2-exon 20-insertiemutaties • Cohort 5 (ZENITH20-5): Patiënten die voldoen aan de criteria voor inclusie in Cohort 1 t/m 4, maar de inclusie in het respectievelijke cohort is gesloten • Cohort 6 (ZENITH20-6): Patiënten met een verkregen EGFR mutatie die progressie lieten zien terwijl ze behandeld werden met eerstelijns osimertinib • Cohort 7 (ZENITH20-7): Patiënten met EGFR of HER2 activerende mutaties Toxiciteit zal worden beoordeeld op basis van de graad van de ongewenste voorvallen volgens CTCAE, versie 4.03. Alle behandelingen worden oraal,

eenmaal daags elke ochtend op ongeveer hetzelfde tijdstip ingenomen. Op dag 1 van elke 28 dagen durende cyclus moet bij de patiënt de absolute neutrofielentelling (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  en de trombocytentelling  $\geq 100 \times 10^9/l$  zijn alvorens poziotinib wordt toegediend. Alle patiënten worden maximaal 24 maanden behandeld tot ziekteprogressie, overlijden of ondraaglijke ongewenste voorvallen, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. (tekst verwijderd). Er zullen extra bloedmonsters worden afgenomen (nog ongeveer 4 theelepels) om farmacogenetische testen te kunnen doen. Bij elk bezoek voor beeldvorming gedurende het onderzoek (te beginnen bij Cyclus 3) zal bloedplasma worden afgenomen (ongeveer 4 extra theelepels) en verstuurd naar een centraal laboratorium voor het testen van biomarkers Het PK profiel van poziotinib en zijn metabolieten (M1 en M2) worden gekarakteriseerd. Van alle patiënten worden 1 uur voor dosering bloedmonsters afgenomen en 2 uren ( $\pm 15$  min) post-dosering in Cyclus 1, Dag 1, en Cyclus 2, Dag 1 voor een schaarse PK- en tijd-matched concentratie-ECG analyse. In geselecteerde centra zal van een minimum van 6 patiënten per doseringsschema specifiek toestemming worden verkregen voor intensieve PK in de 8 mg BID groepen in Cohort 5. Intensieve PK bloedafname zal schaarse PK bloedafname vervangen in Cyclus 1 en schaarse afname in Cyclus 2, Dag 1 is niet nodig bij deze patiënten. Het schema voor intensieve PK bloedafname zal pre-dosering zijn en 1, 2, 3, 4, 8, 12 en 24 uren post-dosis in Cyclus 1. Dag 1 en Cyclus 1, Dag 8 ( $\pm 2$  dagen). De 12-uur PK afname moet plaatsvinden voor de tweede dagelijkse dosis (12-uur dosis). De patiënt moet het medicijn in zich hebben op het moment van bloedafname.

## **Inschatting van belasting en risico**

Van patiënten wordt verwacht dat ze: poziotinib innemen via de mond tweemaal per dag startende bij het ontbijt op ongeveer hetzelfde tijdstip elke morgen tijdens elke behandelingscyclus van 28 dagen; naar het ziekenhuis komen voor studiemedicatiebezoeken, testen en procedures, een doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken terwijl ze de studiemedicatie nemen en tot minimum 30 dagen na de laatste dosis van de studiemedicatie; een zwangerschapstest ondergaan bij screening; dagboeken en vragenlijsten invullen. De meest gemelde risico's van poziotinib zijn: losse stoelgang of diarree wat uitdroging kan veroorzaken, huiduitslag, zweren en letsels in de mond, een verminderde eetlust, droge huid en jeuk, een ontstelde maag en buikpijn, misselijkheid, braken, vermoeidheid, een lopende neus, infectie van de hand of de voet inclusief nagel infectie, hand-voetsyndroom (roodheid, zwelling en gevoelloosheid van handen en voeten)

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Spectrum Pharmaceuticals, Inc.

Technology Drive 157  
Irvine 92618  
US

## Wetenschappelijk

Spectrum Pharmaceuticals, Inc.

Technology Drive 157  
Irvine 92618  
US

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

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

1. De patient is minimaal 18 jaar oud.
2. De patiënt moet bereid en in staat zijn schriftelijke geïnformeerde toestemming te verlenen en zich te houden aan de toedienings- en bezoekschema's en moet voldoen aan alle onderzoeksvereisten.
3. De patiënt heeft histologisch of cytologisch bevestigd, lokaal gevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) dat niet in aanmerking komt voor curatieve behandeling.
4. Voorgaande behandelingsstatus:
  - \* cohort 1 en 2: de patiënt heeft minimaal één eerdere systemische behandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC ontvangen.
  - \* cohort 3 en 4: de patiënt is nooit eerder behandeld voor lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC en komt in aanmerking voor eerstelijns behandeling met poziotinib zoals bepaald door de onderzoeker. Adjuvante/neoadjuvante behandelingen (chemotherapie, radiotherapie of middelen in het kader van onderzoek) zijn toelaatbaar mits ze minimaal 15 dagen voorafgaand aan het

onderzoek worden gestopt. • Cohort 5: Patiënten die voldoen aan de inclusiecriteria van Cohort 1 t/m 4, maar de inclusie in het respectievelijke cohort is gesloten • Cohort 6: Patiënten met EGFR mutatie-positieve NSCLC die verslechterden terwijl ze behandeld werden met 1e-lijns osimertinib. • Cohort 7: Patiënt had minstens één voorafgaande systemische behandeling voor lokaal voortgeschreden of metastatische NSCLC.

5. Weefsel en plasmamonsters ter mutatiebevestiging: • Cohorts 1 tot 5: van de patiënt is een adequate hoeveelheid tumorweefsel verwijderd bij een biopsie of operatieve ingreep om moleculaire profilering mogelijk te maken voor retrospectieve bevestiging van de mutatie in het centraal laboratorium. Als er geen weefsel voorhanden is, moet de patiënt een biopsietoegankelijke ziekte hebben en bereid zijn een biopsie te ondergaan om een geschikt weefselmonster te verkrijgen voordat met de behandeling van het onderzoek wordt gestart. Cohort 6: Either tissue or plasma samples after osimertinib progression. • Cohort 7: Either tissue or plasma samples.

6. Uit weefselonderzoek blijkt dat de patiënt positief is voor EGFR- of HER2-exon 20-mutaties:

\* cohort 1 en 3:

EGFR-exon 20-insertiemutatie (inclusief duplicatiemutaties) gedocumenteerd met een diagnostische \*next generation sequencing\*(NGS)-test zoals OncoMine Comprehensive Assay (OCA) of FoundationOne Assay, of een door de FDA goedgekeurde test (d.w.z. cobas ® EGFR-mutatietest v2 of theascreen EGFR RGQ PCR-set), uitgevoerd door een US CLIA-gecertificeerd en lokaal bevoegd klinisch laboratorium of een gelijkwaardig geaccrediteerd lab voor ex-VS-onderzoekscentra die gebruik maken van weefselmonsters.

\* cohort 2 en 4: gedocumenteerde HER2-exon 20-insertiemutatie (inclusief duplicatiemutaties) gebruikmakend van een \*next generation sequencing\* diagnostische test, zoals OncoMine Comprehensive Assay (OCA) of FoundationOne Assay, uitgevoerd door een US CLIA-gecertificeerd en lokaal bevoegd klinisch laboratorium of een gelijkwaardig geaccrediteerd lab voor ex-VS-onderzoekscentra die gebruik maken van weefselmonsters. • Cohort 6: gedocumenteerde verkregen EGFR mutatie (getest na osimertinib progressie) die verslechterden terwijl ze een eerstelijns osimertinib behandeling hadden gebruik makende van weefsel of plasma getest met een nieuwe generatie sequencing assay. • Cohort 7: gedocumenteerde EGFR of HER2 activerende mutaties die weefsel of plasma gebruiken getest met een nieuwe generatie sequencing assay.

7. De patiënt heeft meetbare NSCLC-ziekte, overeenkomstig met de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST, versie 1.1). (Tekst verwijderd).

8. Hersenmetastasen kunnen worden toegestaan mits de conditie van de patiënt stabiel is, gedefinieerd als klinisch asymptomatisch, er geen vereiste is voor een hoge dosis of een toenemende dosis van systemische corticosteroïden, en geen behoefte nodig is voor de behandeling met anti-epileptica wegens metastatische hersenziekte. Voor de patiënten die radiotherapie ontvingen, opeenvolgende nabehandeling MRI-scans, met minimaal 4-6 weken na elkaar, mogen geen toename in hersenlaesies tonen grootte/volume van binnen 4 weken voorafgaand aan het onderzoek.

9. De patiënt heeft een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus van 0 of 1 en heeft een levensverwachting van meer dan 6 maanden.

10. De patiënt is hersteld van eerdere systemische behandeling voor metastatische ziekte naar graad  $\leq 1$  voor niet-hematologische toxiciteiten (met uitzondering van graad  $\leq 2$  perifere neuropathie) en heeft een hematologische, lever- en nierfunctie bij baseline die voldoende is, gedefinieerd als:

- leukocyten  $\geq 3,0 \times 10^9/l$
- absolute neutrofielentelling (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- trombocytentelling  $\geq 100 \times 10^9/l$
- hemoglobine  $\geq 9,0 \text{ g/dl}$
- totaal bilirubine  $\leq 2 \text{ mg/dl}$ ; in geval van levermetastasen  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$
- SGOT (ASAT) en SGPT (ALAT)  $\leq 2,5 \times$  bovengrens van normaal (ULN) met de volgende uitzondering: patiënten met levermetastasen: ASAT, ALAT  $\leq 5 \times \text{ULN}$
- creatinineklaring  $\geq 50 \text{ ml/minuut}$ .

11. De patiënt is bereid twee vormen van anticonceptie toe te passen, waarvan één barrièremethode, vanaf opname in het onderzoek tot ten minste 30 dagen na de laatste dosis poziotinib.

12. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve zwangerschapstest hebben binnen 30 dagen voorafgaand aan opname in het onderzoek. Deze test is niet nodig bij vrouwen die ten minste 1 jaar postmenopauzaal zijn (gedefinieerd als meer dan 12 maanden sinds de laatste menstruatie) of die operatief zijn gesteriliseerd

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

1. Patiënt heeft:

- Alle Cohorten: EGFR T790M
- Cohorten 1 tot 5: EGFR exon 20 punt mutatie
- Cohort 7: EGFR Exon 19 verwijdering en L858R of HER2 T798I mutaties, EGFR en HER2 Exon 20 invoeging mutatie

2. De patiënt is eerder behandeld geweest met poziotinib of een andere tyrosinekinaseremmer (TKI) selectief voor EGFR of HER2 met exon 20-insertiemutatie voorafgaand aan de onderzoeksdeelname. De huidige goedgekeurde TKI's (d.w.z. erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib) worden niet beschouwd als selectief voor exon 20-insertie en zijn toegestaan (Cohorts 1 en 2).

3. Patient is concurrently receiving chemotherapy, biologics, immunotherapy for cancer treatment; systemic anti-cancer treatment or investigational treatment should not be used within 2 weeks or 5 halflives, whichever is longer;; local radiation therapy for bone pain may be allowed.

4. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van congestief hartfalen (CHF) functionele NYHA-klasse III/IV (New York Heart Association) of ernstige hartritmestoornissen met noodzaak van behandeling.



5. De patiënt heeft een hoog risico van hartziekte, zoals vastgesteld door de onderzoeker (er kan dan een echocardiogram (dopplerechocardiografie) of \*multigated blood pool imaging\* (MUGA-scan) worden uitgevoerd bij screening) en de patiënt heeft een ejectiefractie < 50%. • Cohort 6: Een weefselmonster moet verstrekt worden na osimertinib progressie. • Cohort 7: Beiden, weefsel of plasmamonsters zijn acceptabel voor inclusie.
6. De patiënt heeft andere maligniteiten gehad binnen de voorgaande 3 jaar, met uitzondering van stabiele non-melanoma huidkanker, volledig behandelde, stabiele en in een vroeg stadium ontdekte prostaatkanker, of carcinoma in situ van de baarmoederhals of mamma zonder noodzaak van behandeling.
7. De patiënt heeft bevestigde klinisch significante of recente acute maag-darmziekte die zich presenteert als diarree en/of enterocolitis als voornaamste verschijnsel (d.w.z. acute enteritis, malabsorptie of diarree graad 2 of hoger volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, versie 4.03) met andere oorzaken).
8. De patiënt heeft een actieve huidaandoening graad  $\geq 2$ , huiduitslag, slijmvliesontsteking of huidinfectie waarvoor medicatie of behandeling nodig is, bestaande huidtoxiciteit graad  $\geq 2$  door voorgaande behandelingen, neuropathie graad  $\geq 2$  of pneumonitis graad  $\geq 2$ .
9. De patiënt is niet in staat geneesmiddelen oraal in te nemen vanwege stoornissen of aandoeningen die de maag-darmfunctie aantasten, zoals inflammatoire darmziekte (bijv. ziekte van Crohn, colitis ulcerosa) of malabsorptiesyndroom, of procedures die de maag-darmfunctie aantasten, zoals gastrectomie, enterectomie of colectomie.
10. De patiënt heeft een actieve leveraandoening of aandoening van de galwegen (met uitzondering van syndroom van Gilbert, asymptomatische galstenen, levermetastasen of gestabiliseerde chronische leveraandoeningen).
11. De patiënt heeft een bekende overgevoeligheid voor poziotinib of een voorgeschiedenis van allergische reacties toegeschreven aan middelen met een chemische samenstelling die vergelijkbaar is met die van poziotinib of andere tyrosinekinaseremmers (TKI\*s).
12. De patiënt heeft een actieve, niet onder controle gebrachte infectie, een onderliggende aandoening of andere ernstige ziekte waardoor de patiënt niet geschikt zou zijn voor dit onderzoek.
13. De patiënt heeft actieve, instabiele, niet onder controle gebrachte stollingsstoornissen, waardoor de onderzoeker het risico voor de patiënt te hoog acht of de patiënt als ongeschikt beschouwt voor dit onderzoek.
14. De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding.
15. Cohort 5 alleen: Patiënt is geschikt voor behandeling in een open cohort (Cohorts 1 t/m 4)

## Onderzoeksopzet

## Opzet

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

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 04-01-2019            |
| Aantal proefpersonen:   | 80                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                          |
|-----------------|--------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel             |
| Merknaam:       | Poziotinib Hydrochloride |
| Generieke naam: | Poziotinib               |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 29-08-2018                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 18-12-2018                                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 07-02-2019                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam             |

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-05-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-07-2020

|                           |                                                                     |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 13-07-2020                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 12-08-2020                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 08-10-2020                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 23-10-2020                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 14-06-2021                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 03-09-2021                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO<br>Datum: | 28-09-2021                                                          |
| Soort:                    | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie:       | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 13-12-2021                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 01-03-2022                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 11-03-2022                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 10-06-2022                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 01-08-2022                                                          |
| 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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

### ID

EUCTR2018-001868-36-NL

NCT03318939

NL66741.078.18