

# Een open-label, gerandomiseerd fase 3 onderzoek ter evaluatie van enfortumab vedotin vs chemotherapie bij proefpersonen met eerder behandelde lokaal gevorderde of gemetastaseerde urotheelkanker (EV-301)

Gepubliceerd: 25-05-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Onderzoeksdoelstelling(en): Primair-De totale overleving (overall survival, OS) van proefpersonen met plaatselijk gevorderde of gemetastaseerde urotheelkanker die behandeld is met enfortumab vedotin (EV) vergelijken met de OS van proefpersonen die...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON52767

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

7465-CL-0301

### Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

overgangsepitheelcarcinoom, urotheelkanker

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Astellas Pharma

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische Industrie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Enfortumab Vedotin, Fase 3, Urotheel kanker

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primair

-Algemeen overleven (OS)

### Secundaire uitkomstmaten

Secundair

-PFS1 per RECIST V1.1

-ORR (complete reactie [CR] + PR) per RECIST V1.1

-DCR (CR + PR + stabiele ziekte [SD]) per RECIST V1.1

-DOR per RECIST V1.1

-Veiligheidsvariabelen (bijv. AE's, laboratoriumtests, metingen van het  
levensteken, 12-afleidingen ECG en ECOG PS)

-QOL en PRO-parameters (QLQ-C30 en EQ-5D-5L)

verkennende

-Exploratory genomic en / of andere biomarkers in tumorweefsel en in perifeer  
bloed dat

kan correleren met het behandelresultaat, inclusief expressie van Nectine-4

-geselecteerde plasma- of serum concentraties van TAb, ADC en MMAE

-Inval van ATA naar EV

-PFS2 per RECIST V1.1

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Volgens het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (International Agency for Research on Cancer, IARC) doodt urotheelkanker jaarlijks meer dan 165000 patiënten en is het de negende vaakst voorkomende kanker ter wereld. Jaarlijks worden er in Europa zo'n 151000 nieuwe gevallen van urotheelkanker gediagnosticeerd, en er zijn 52000 overlijdens per jaar. In Japan worden er jaarlijks meer dan 22000 nieuwe gevallen gediagnosticeerd, met 7600 overlijdens per jaar [Cancer Fact Sheets, 2017]. Volgens schattingen van het Nationaal Kankerinstituut (National Cancer Institute) zijn er in 2017 meer dan 79000 nieuwe gevallen van urotheelkanker gediagnosticeerd, en meer dan 16000 mensen overleden aan de ziekte in de Verenigde Staten (VS) [SEER Cancer Stat Facts, 2017].

Eerstelijns therapie voor gemetastaseerde urotheelkanker bij patiënten met voldoende nierfunctie bestaat uit combinaties op basis van cisplatine, zoals methotrexaat, vinblastine, doxorubicine en cisplatine (MVAC) en gemcitabine met cisplatine. Hiermee worden totale responsen tot 50% behaald, waarvan ongeveer 10 \* 15% volledige responsen (CRs) [Bellmunt et al, 2011]. Ondanks initiële gevoeligheid voor chemotherapie worden patiënten niet genezen en de afloop van gemetastaseerde urotheelkanker na deze schema's is slecht: mediane tijd tot progressie is slechts 7 maanden en mediane totale overleving (overall survival, OS) is 14 maanden. Ongeveer 15% van de patiënten overleeft minstens 5 jaar. De prognose is bijzonder slecht onder patiënten met viscerale metastasen. Voor hen is het 5-jarige OS-percentage 7% [von der Maase, 2005].

Voor tweedelijns behandeling is de klein-molecule tubulineremmer vinflunine (Javlor®) enkel in Europa goedgekeurd. De mediane OS is 6,9 maanden ten opzichte van een mediane OS van 4,6 maanden voor beste ondersteunende zorg [Bellmunt et al, 2009]. Decennialang waren er geen grote veranderingen in het behandelingslandschap. Enkel cytotoxische chemotherapie was beschikbaar tot de recente goedkeuringen van immuuncheckpointremmers (check point inhibitor, CPI) die zich richten op de geprogrammeerde dood 1/geprogrammeerde dood-ligand 1 (PD-1/PD-L1). Vanaf mei 2016 hebben verschillende CPI's, de PD-L1-remmer atezolizumab als eerste, in de Verenigde Staten goedkeuring van de FDA gekregen voor urotheelkanker bij patiënten die voorbehandeld zijn met platinum. De meeste goedkeuringen zijn gebaseerd op gegevens uit fase II-onderzoeken met één groep [Receptinformatie Tecentriq, Genentech, apr 2017], [Receptinformatie

Opdivo, Bristol-Myers Squibb, september 2017], [Receptinformatie Imfinzi, AstraZeneca, mei 2017] en [Receptinformatie Bavencio, EMD Serono, mrt 2017]. Maar in 2017 bleek uit resultaten van het fase III-onderzoek KEYNOTE-045 dat patiënten behandeld met pembrolizumab een aanzienlijk langere overleving hadden dan met de standaard tweedelijns-chemotherapie [Bellmunt et al, 2017]. Dat heeft tot regelgevende goedkeuring geleid van pembrolizumab als tweedelijnsbehandeling voor patiënten met plaatselijk gevorderde of gemetastaseerde urotheelkanker (metastatic urothelial cancer; mUC; [Receptinformatie Keytruda, Merck, sep 2017]).

De goedkeuring was gebaseerd op een mediane OS van 10,3 maanden voor pembrolizumab ten opzichte van 7,4 maanden met taxaanchemotherapie of vinflunine [Bellmunt et al, 2017]. Daarna zijn CPI's goedgekeurd voor marketing in Europa en goedkeuringen in Azië worden verwacht. In klinisch onderzoek worden er momenteel andere PD-1 en PD-L1 remmers geëvalueerd voor urotheelkanker, als eerste- en tweedelijns therapie [Mullane & Bellmunt, 2016]. Op dit moment is geen enkele therapie goedgekeurd voor patiënten met plaatselijk gevorderde of mUC die al behandeld is met een CPI.

## **Doel van het onderzoek**

Onderzoeksdoelstelling(en):

Primair

-De totale overleving (overall survival, OS) van proefpersonen met plaatselijk gevorderde of gemetastaseerde urotheelkanker die behandeld is met enfortumab vedotin (EV) vergelijken met de OS van proefpersonen die behandeld zijn met chemotherapie

Secundair

-Progressievrije overleving tijdens onderzoeksbehandeling (progression-free survival on study therapy, PFS1) volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) V1.1 bij proefpersonen behandeld met EV vergelijken met die bij proefpersonen behandeld met chemotherapie

-De objectieve responsratio (overall response rate, ORR) volgens RECIST V1.1 op EV vergelijken met die op chemotherapie

-De duur van respons (duration of response, DOR) volgens RECIST V1.1 met EV evalueren t.o.v. met chemotherapie

-Het ziektecontrolepercentage (disease control rate, DCR) volgens RECIST V1.1 van EV vergelijken met dat van chemotherapie

-De veiligheid en verdraagbaarheid van EV beoordelen

-Parameters beoordelen van kwaliteit van leven (quality of life, QOL) en door de patiënt gemelde resultaten (patient reported outcomes, PRO)

Verkenkend

-Verkenkende genomische en/of andere biomarkers in tumorweefsel en in perifeer bloed die een correlatie kunnen hebben met behandelingsresultaten, waaronder expressie van Nectin-4

-De farmacokinetiek van EV beoordelen

- De incidentie van antilichamen tegen het geneesmiddel (antitherapeutische antilichamen, ATA) beoordelen
- PFS in de volgende behandelingslijn (PFS2) evalueren bij EV t.o.v. chemotherapie
- Gebruik van gezondheidsmiddelen (healthcare resources utilization, HRU)

## Onderzoeksopzet

Dit is een globaal, open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek bij volwassen proefpersonen met plaatselijk gevorderde of gemetastaseerde urotheelkanker die chemotherapie met platinum gekregen hebben en ziekteprogressie of recidief ondervonden hebben tijdens of na behandeling met een immuuncheckpointremmer. Er worden ongeveer 550 proefpersonen gerandomiseerd naar EV (groep A) of naar chemotherapie (groep B) in een verhouding van 1:1. Proefpersonen worden gestratificeerd per de volgende: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), wereldregio en levermetastase.

OS is het primaire eindpunt. OS is gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de datum van overlijden.

Secundaire eindpunten zijn PFS1, ORR, DOR, DCR, veiligheid en QOL/PRO.

Proefpersonen in groep A krijgen EV op dag 1, 8 en 15 van elke 28-daagse cyclus. Proefpersonen in groep B krijgen ofwel docetaxel, ofwel paclitaxel ofwel vinflunine (de onderzoeker beslist hierover vóór de randomisatie: vinflunine is enkel een comparatorkeuze in landen waar dit middel goedgekeurd is voor urotheelkanker) op dag 1 van elke 21-daagse cyclus. In de controlegroep mag hoogstens 35% van de proefpersonen vinflunine krijgen. Proefpersonen gaan door met de onderzoeksbehandeling tot er radiologische ziekteprogressie vastgesteld wordt via beoordeling door de onderzoeker of tot andere criteria voor stopzetting van de behandeling van toepassing zijn. Er is geen cross-over toegestaan tijdens het onderzoek. Dit onderzoek bestaat uit drie fasen: screening, behandeling en opvolging.

Screening vindt plaats tot 28 dagen vóór randomisatie. Proefpersonen beginnen met cyclus 1 en gaan door met opeenvolgende cycli van 21 of 28 dagen totdat één van de stopzettingcriteria van toepassing is. Een behandelingscyclus is gedefinieerd als 28 dagen voor groep A en 21 dagen voor groep B. Proefpersonen die naar groep A (EV) gerandomiseerd worden, krijgen behandeling en evaluatie op dag 1, 8 en 15 van alle behandelingscycli. Proefpersonen die gerandomiseerd worden naar groep B (docetaxel, paclitaxel of vinflunine) krijgen behandeling en evaluatie op dag 1 van alle behandelingscycli.

Proefpersonen worden op respons geëvalueerd volgens RECIST V1.1. Beide groepen ondergaan beeldvorming voor uitgangswaarden en dan om de 56 dagen ( $\pm$  7 dagen) vanaf de eerste dosis onderzoeksbehandeling, het hele onderzoek lang, tot PFS1 gedocumenteerd wordt via radiologische ziekteprogressie of tot de proefpersoon niet meer te volgen is, dood, toestemming voor het onderzoek intrekt of met een volgende kankerbehandeling begint. Beeldvorming die als standaardzorg gedaan is vóór geïnformeerde toestemming mag als uitgangswaarde gebruikt worden zolang die binnen 28 dagen vóór de randomisatie gedaan is. Alle proefpersonen laten een botscan nemen (scintigrafie) bij screening/uitgangswaarde. Proefpersonen

met positieve botscans als uitgangswaarde moeten het hele onderzoek lang om de 56 dagen ( $\pm$  7 dagen) een botscan laten nemen, of vaker indien klinisch aangewezen.

Proefpersonen moeten een botscan ter opvolging laten doen indien klinisch geïndiceerd, ongeacht de uitgangswaarde. Hersenscans (CT met contrast/magnetische kernresonantie [MRI]) worden in het onderzoek enkel genomen indien klinisch geïndiceerd bij screening/uitgangswaarde en herhaald wanneer klinisch geïndiceerd of volgens standaardzorg.

Beoordelingen van QOL en PRO worden bij alle gerandomiseerde proefpersonen op in het protocol gespecificeerde tijdstippen verzameld. Er zal gebruik gemaakt worden van de volgende gevalideerde hulpmiddelen: Vragenlijst over kwaliteit van leven (Quality of Life Questionnaire, QLQ-C30) van de Europese Organisatie voor Onderzoek naar en de Behandeling van Kanker (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) en EuroQOL 5-dimensie (EuroQOL 5-dimensions, EQ-5D-5L). Informatie over gebruik van gezondheidsmiddelen (HRU) wordt ingezameld op in het protocol gespecificeerde tijdstippen met bijzondere focus op het aantal proefpersonen die een ongepland gebruik van gezondheidsmiddelen hebben in verband met klinische voorvallen of AE's, en of deze proefpersonen in behandelingsgroep A of B zaten.

Het hele onderzoek door worden er bloedmonsters genomen voor farmacokinetiek en ATA bij proefpersonen gerandomiseerd naar groep A. Gevalideerde tests worden gebruikt om de concentraties antilichaam-conjugaat tegen EV (ADC) en monomethyl auristatine E (MMAE) te meten in serum of plasma, en om ATA te beoordelen.

Er worden geen farmacokinetiekmonsters genomen bij proefpersonen die naar groep B gerandomiseerd zijn. Monsters voor verkennende biomarkers worden op in het protocol gespecificeerde tijdstippen genomen. Biomarkerbeoordelingen zullen niet worden gebruikt voor de selectie van proefpersonen.

Na stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel leggen proefpersonen 30 dagen (+ 7 dagen) na hun laatste dosis geneesmiddel een opvolgingsbezoek af voor veiligheidsbeoordelingen. Als een proefpersoon met het onderzoeksgeneesmiddel stopt vóór radiografische ziekteprogressie (d.w.z. PFS-1), dan moet de proefpersoon verdergaan naar de opvolgingsperiode na behandeling en wordt er nog steeds om de 56 dagen ( $\pm$  7 dagen) beeldvorming gedaan tot PFS-1 gedocumenteerd wordt, of de proefpersoon met een andere kankerbehandeling begint, naargelang wat er eerst gebeurt.

Na PFS1 gaan proefpersonen door naar de opvolgingsperiode op lange termijn en worden ze gevolgd per de richtlijnen van de instelling, maar minstens om de 3 maanden, vanaf de datum van het opvolgingsbezoek. Dit wordt gedaan voor overlevingsstatus en progressiestatus bij de volgende behandeling (d.w.z. PFS2).

Proefpersonen worden gevolgd totdat PFS2 gedocumenteerd wordt of totdat de proefpersoon met een andere kankerbehandeling begint, naargelang wat er eerst gebeurt. Alle volgende kankerbehandelingen, inclusief datum en plaats van progressie voor PFS2, worden genoteerd op het casusformulier.

Na PFS2 gaan proefpersonen door naar de opvolgingsperiode voor overleving en worden ze om de 3 maanden gevolgd voor overlevingsstatus tot overlijden, niet meer te volgen, intrekking van toestemming voor het onderzoek, of beëindiging

van het onderzoek door de sponsor. Naar verwachting zal dit onderzoek eindigen zodra de definitieve analyse voor overleving gedaan is.

Er wordt een Onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (Independent Data Monitoring Committee, IDMC) opgesteld met een charter, om de veiligheid en de geplande tussentijdse analyse voor werkzaamheid te overzien. Die laatste vindt plaats wanneer er minstens 250 OS-voorvallen zijn waargenomen (zo'n 65% van het totaal aantal geplande voorvallen). De primaire analyse vindt plaats bij 384 OS-voorvallen. De IDMC kan de sponsor adviseren of het onderzoek beëindigd moet worden, gewijzigd of onveranderd door moet gaan op basis van doorlopende beoordelingen van veiligheidsgegevens en de tussentijdse analyse voor werkzaamheid. Verdere gegevens staan in het handvest van de IDMC.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Onderzoeksproduct: Enfortumab vedotin Dosis, toedieningswijze en dosiswijziging: EV 1,25 mg/kg wordt toegediend op dag 1, 8, en 15 van elke 28-daagse cyclus. Het onderzoeksproduct wordt intraveneus toegediend in een tijdspanne van 30 minuten. EV zal worden toegediend op basis van het werkelijke lichaamsgewicht van de proefpersoon op Dag 1 van elke cyclus, met uitzondering van proefpersonen die meer wegen dan 100 kg; in dergelijke gevallen wordt de dosis berekend op basis van een maximumgewicht van 100 kg. De dosis hoeft niet opnieuw te worden berekend op basis van het werkelijke gewicht op dag 8 en 15 van elke cyclus voor arm A, tenzij dit vereist is door institutionele normen.

Dosisverlaging naar 1 mg/kg (dosisniveau - 1) en naar 0,75 mg/kg (dosisniveau - 2) is toegestaan afhankelijk van het type en de ernst van toxiciteit. Bij proefpersonen voor wie de dosis verlaagd moest worden, mag die opnieuw verhoogd worden met 1 dosisniveau (d.w.z. proefpersonen verlaagd naar 0,75 mg/kg mogen enkel verhoogd worden naar 1 mg/kg) op voorwaarde dat het onderzoeksgeneesmiddel niet stopgezet moet worden voor de toxiciteit en dat die terug op de uitgangswaarde zit of > graad 1. Als de toxiciteit terugkeert, is herverhoging niet toegestaan. Proefpersonen met corneale AE's > graad 2 mogen niet herverhoogd worden. EV mag niet toegediend worden aan proefpersonen met CrCl < 30 ml/min. Aanbevelingen voor dosiswijzigingen voor toxiciteit door EV staan in [Tabel A] en [Tabel B] (zie de protocolsynopsis voor de tabellen). Dosisonderbrekingen voor andere toxiciteiten door EV zijn toegestaan. Hierover beslist de onderzoeker van het centrum. De dosis mag tot 8 weken lang onderbroken worden (2 cycli). Dosisonderbrekingen voor proefpersonen die geen klinisch voordeel halen uit de behandeling mogen meer dan 8 weken duren, als de toxiciteit van de proefpersoon verder geen definitieve stopzetting vereist. Proefpersonen mogen tijdens dosisonderbrekingen geen andere onderzoeksmiddelen krijgen, geen bestraling en geen systemische antineoplastische therapie. Als de dosis van een proefpersoon verlaagd wordt omwille van toxiciteit die daarna verdwijnt (keert terug naar de uitgangswaarde of > graad 1), dan mag de proefpersoon terug met de behandeling beginnen aan de originele dosis. Hierover beslist de onderzoeker in het centrum. Het schema voor responsbeoordelingen wordt niet aangepast voor dosisonderbrekingen. Vergelijkend(e) geneesmiddel(en): Docetaxel Dosis, toedieningswijze en dosiswijziging: Docetaxel wordt intraveneus toegediend op dag 1 van elke 21-daagse cyclus. De aanvangsdosis van docetaxel 75 mg / m<sup>2</sup> wordt toegediend 60 minuten of per lokale behoefte. Raadpleeg het lokale productlabel of de SmPC en instellingsrichtlijnen voor docetaxel voor verdere hulp bij de dosering van docetaxel. Docetaxel mag niet gegeven worden aan proefpersonen met

totaalbilirubine > ULN, of aan proefpersonen met AST en/of ALT > 1,5 x ULN met concomitante alkaline fosfatase > 2,5 x ULN. Proefpersonen met hogere bilirubine of afwijkingen in transaminase samen met alkaline fosfatase hebben een hoger risico op ontwikkeling van neutropenie van graad 4, febrile neutropenie, infecties, ernstige trombocytopenie, ernstige stomatitis, ernstige huidtoxiciteit, en toxisch overlijden. Docetaxel mag ook niet gegeven worden aan proefpersonen met een aantal neutrofielen < 1500 cellen/mm<sup>3</sup>. Ernstige vochtophoping is gemeld na behandeling met docetaxel. Proefpersonen moeten vóór elke toediening van docetaxel voorbehandeld worden met orale corticosteroïden per de richtlijnen van de instelling. Proefpersonen met reeds bestaande effusies moeten vanaf de eerste dosis nauwlettend gevolgd worden voor mogelijke exacerbatie van de effusies. Proefpersonen die perifeer oedeem ontwikkelen, mogen behandeld worden met standaard middelen, bv. beperking van zout, orale diuretica. De dosis mag tot 6 weken lang onderbroken worden (2 cycli). Dosisonderbrekingen voor proefpersonen die geen klinisch voordeel halen uit de behandeling mogen meer dan 6 weken duren, als de toxiciteit van de proefpersoon verder geen definitieve stopzetting vereist. Zie de protocolsynopsis voor de richtlijnen inzake aanbevolen dosiswijzigingen. Vergelijkend(e) geneesmiddel(en): Vinflunine Dosis, toedieningswijze en dosiswijziging: Vinflunine wordt intraveneus toegediend op dag 1 van elke 21-daagse cyclus. De startdosis van vinflunine 320 mg / m<sup>2</sup> wordt toegediend over een periode van 20 minuten (of per lokale eis) tenzij anders aangegeven hieronder. In geval van WHO/ECOG PS > 1 of ECOG PS 0 en eerdere bestraling van het bekken moet behandeling met vinflunine opgestart worden aan de dosis van 280 mg/m<sup>2</sup>. Als er in de eerste cyclus geen hematologische toxiciteit is waardoor de behandeling uitgesteld of de dosis verlaagd moet worden, mag de dosis voor de volgende cycli verhoogd worden naar 320 mg/m<sup>2</sup>, om de 21 dagen. Bij proefpersonen met matige nierstoornis (40 ml/min > CrCl > 60 ml/min) is de aanbevolen dosis 280 mg/m<sup>2</sup>, eenmaal gegeven in elke 21-daagse cyclus. Bij proefpersonen met nierstoornis (30 ml/min > CrCl > 40 ml/min) is de aanbevolen dosis 250 mg/m<sup>2</sup>, eenmaal gegeven in elke 21-daagse cyclus. De aanbevolen dosis vinflunine is 250 mg/m<sup>2</sup>, eenmaal gegeven in elke 21-daagse cyclus bij proefpersonen met lichte leverstoornis (Child-Pugh graad A). De aanbevolen doses voor proefpersonen > 75 jaar zijn als volgt: -bij proefpersonen van minstens 75 jaar maar minder dan 80 jaar is de dosis vinflunine die gegeven moet worden 280 mg/m<sup>2</sup> in elke 21-daagse cyclus. -bij proefpersonen van 80 jaar en ouder is de dosis vinflunine die gegeven moet worden 250 mg/m<sup>2</sup> in elke 21-daagse cyclus. De dosis mag tot 6 weken lang onderbroken worden (2 cycli). Dosisonderbrekingen voor proefpersonen die geen klinisch voordeel halen uit de behandeling mogen meer dan 6 weken duren, als de toxiciteit van de proefpersoon verder geen definitieve stopzetting vereist. Zie de goedgekeurde bijsluiter voor specifieke dosiswijzigingen voor proefpersonen die vinflunine krijgen. Vergelijkend(e) geneesmiddel(en): Paclitaxel Dosis, toedieningswijze en dosiswijziging: Onderzoeksbehandeling met paclitaxel moet toegediend worden op dag 1 van elke 21-daagse cyclus nadat alle procedures/beoordelingen afgerond zijn. De start-dosis van paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> wordt toegediend als een i.v. infuus dat over 3 uur gegeven wordt, of per lokale vereisten. Zie richtlijnen over aanpassing van de initiële dosis. Raadpleeg het lokale productlabel of SmPC en instellingsrichtlijnen voor paclitaxel voor verdere richtlijnen over paclitaxel-dosering. Alle proefpersonen moeten voorbehandeld worden vóór toediening van paclitaxel per de richtlijnen van de instelling om ernstige overgevoelighedsreacties te voorkomen. Die premedicatie kan bestaan uit 20 mg dexamethason, oraal toegediend ongeveer 12 en 6 uur vóór paclitaxel, 50 mg difenhydramine (of een equivalent ervan) i.v. 30 tot 60 minuten vóór

paclitaxel, en cimetidine (300 mg) of ranitidine (50 mg) i.v. 30 tot 60 minuten vóór paclitaxel. Het gepaste premedicatieschema kan bepaald worden door de onderzoeker. Paclitaxel mag niet toegediend worden aan proefpersonen met een uitgangswaarde-aantal neutrofielen van minder dan 1500 cellen/mm<sup>3</sup>. Proefpersonen mogen geen volgende cycli paclitaxel meer krijgen tot de neutrofielen terug op een niveau van > 1500 cellen/mm<sup>3</sup> zitten en bloedplaatjes herstellen tot een niveau > 100000 / mm<sup>3</sup>. Er zijn ernstige geleidingsafwijkingen gedocumenteerd bij < 1% van de proefpersonen tijdens behandeling met paclitaxel. In sommige gevallen moest een pacemaker geplaatst worden. Als proefpersonen belangrijke geleidingsafwijkingen krijgen tijdens het infuus met paclitaxel, moet gepaste behandeling toegediend worden en moet de hartfunctie continu gevolgd worden bij volgende behandelingen met paclitaxel. In geval van lichte leverstoornis (totaal bilirubine > 1,25 ULN) moet paclitaxel opgestart worden aan een dosis van 135 mg/m<sup>2</sup>. De specifieke richtlijnen voor aanbevolen dosismwijzigingen voor proefpersonen die paclitaxel krijgen, staan hieronder. Dosisaanpassingen moeten ook worden overwogen volgens het lokale product label of SmPC en institutionele richtlijnen. De dosis mag tot 6 weken lang onderbroken worden (2 cycli). Dosisonderbrekingen voor proefpersonen die geen klinisch voordeel halen uit de behandeling mogen meer dan 6 weken duren, als de toxiciteit van de proefpersoon verder geen definitieve stopzetting vereist. Zie de protocolsynopsis voor de dosismwijzigingen die aanbevolen zijn voor proefpersonen die paclitaxel krijgen.

## **Inschatting van belasting en risico**

- Bloed afname
- Studie visites
- Vragenlijsten: Quality of Life en Healthcare Resource Utilization
- Scans: Borst, buik, bekken tijdens baseline en elke 56 dagen.
- Bijwerkingen (zie vraag E9)
- Risico's gerelateerd aan de onderzoeksprocedures:

### **Bloedmonsters:**

De bloedafname kan pijn, bloeding en/of blauwe plekken veroorzaken. U kunt flauwvallen en/of een infectie krijgen met roodheid en irritatie op de plaats waar de naald in uw ader wordt ingebracht.

### **Elektrocardiogram (ecg):**

De ecg-test is een pijnloze opname van de elektrische activiteit van uw hart.

De gebruikte plakkers kunnen koud zijn bij het aanbrengen en soms ongemak als roodheid of jeuk veroorzaken. Als het haar onder de plakkers afgeschoren moet worden, kan er ook irritatie door het scheren optreden.

### **CT-scan:**

Bij CT-scans worden er röntgenstralen door het lichaam heen gestuurd vanuit verschillende hoeken. U zult blootgesteld worden aan kleine doses straling.

Deze dosis straling zou mogelijk schadelijk kunnen zijn, maar de risico's zijn zo klein dat ze moeilijk te meten zijn. De hoeveelheid straling is evenveel als de hoeveelheid die u zou krijgen in ongeveer 3 extra jaren van natuurlijke achtergrondstraling, oftewel de straling die van nature voorkomt in de dampkring en in stenen in de bodem. Alle straling stapelt zich op in de loop van het leven. Sommige mensen kunnen zich \*ingesloten\* voelen terwijl ze in de

scanner liggen. De scanner is echter open aan de twee uiteinden, en u kunt via een intercom met de artsen en het personeel praten. Als u tijdens de scan angstgevoelens heeft, kan het medisch personeel u op uw gemak stellen of kan de scan stopgezet worden. Als er een CT-scan van de buik gemaakt wordt, krijgt u meestal een vloeibaar contrastmiddel te drinken, zodat diverse organen in de buik beter omlijnd kunnen worden. Door deze vloeistof kunt u last krijgen van netelroos, jeuk of andere allergische symptomen, misselijkheid en/of braken en/of diarree. U kunt ook intraveneus een contrastmiddel toegediend krijgen, zodat de röntgenbeelden preciezer worden. Mogelijke gevolgen van deze intraveneuze oplossing zijn rood aanlopen, misselijkheid en/of heel weinig voorkomende ernstige allergische reacties, die in zeldzame gevallen tot de dood kunnen leiden. Terwijl u zich klaarmaakt voor de CT-scan, dient u het de onderzoeksarts te zeggen als u hierbij al eens allergische reacties gekregen heeft.

#### Botscan:

Een radioactieve kleurstof wordt in uw ader geïnjecteerd om te zien of kanker zich heeft verspreid naar uw botten. Een zeer kleine hoeveelheid straling wordt gebruikt in de kleurstof, en bijna alles wordt binnen twee of drie dagen uit uw lichaam verwijderd.

#### Magnetische resonantiebeeldvorming (Magnetic Resonance Imaging, MRI):

Bij bepaalde personen kan er geen MRI-scan worden uitgevoerd, zoals degenen die cardiale pacemakers of bepaalde andere metalen implantaten in het lichaam hebben. Als u metalen voorwerpen in uw lichaam heeft, kan het magnetisch veld gevaarlijke interacties veroorzaken. Het is heel belangrijk dat u de arts of het personeel van de kliniek informeert over alle eerdere operaties, implantaten als pacemakers, kogels of wonden door granaatscherven. U zult wel 1 uur lang plat moeten liggen in een vrij kleine ruimte. De scanner kan wat angstgevoelens en claustrofobie (angst voor gesloten ruimtes) veroorzaken. Als u denkt dat dit een probleem voor u kan zijn, bespreek dit dan met de arts voordat de test gepland wordt. Bij deelnemers die te angstig zijn bij het vooruitzicht van de MRI kan wat verdoving nodig zijn. De risico's van verdoving zijn: irritatie of ontsteking van aderen, soezerigheid; verminderde ademhaling, luchtwegvernauwing, hoge of lage bloeddruk, ongewone hartritmes, misselijkheid, braken en rillen.

#### Tumorbiopsie voor biomarkeronderzoeken:

Als u geen tumorweefselmonster beschikbaar heeft voor bevestiging door het centraal laboratorium, wordt dit monster verkregen via een biopsie.

Risico's van tumorbiopsies zijn bloeding op de plek van de biopsie, pijn, plaatselijke reactie op de verdoving, infectie en littekenvorming. Uw onderzoeksarts zal de risico's van deze biopsies verder met u bespreken als u een monster van uw tumorweefsel geeft.

#### Oogonderzoek:

Een oogarts zal een oogonderzoek doen als u problemen met uw ogen en zicht heeft gehad binnen drie maanden voorafgaand aan de screeningsperiode of tijdens het onderzoek. Voor dit oogonderzoek zal de oogarts uw pupillen verwijden, waardoor u gedurende een korte periode wazig zult zien. U bent mogelijk niet in

staat om direct na het onderzoek te rijden.

## Contactpersonen

### Publiek

Astellas Pharma

Astellas Way 1  
Northbrook IL 60062  
US

### Wetenschappelijk

Astellas Pharma

Astellas Way 1  
Northbrook IL 60062  
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. Institutional Review Board (IRB) / Independent Ethics Committee (IEC)  
goedgekeurde schriftelijke geïnformeerde toestemming en privacytaal volgens de  
nationale regelgeving moet worden verkregen van de deelnemer voorafgaand aan  
eventuele onderzoek-gerelateerde procedures (met inbegrip van intrekking van

verboden medicatie, indien van toepassing)., 2. De deelnemer is wettelijk een volwassene volgens lokale regelgeving op het moment van ondertekening van de informed consent., 3. Deelnemer heeft histologisch of cytologisch bevestigd urotheelcarcinoom. Deelnemers met urotheelcarcinoom (transitionele cel) met squameuze differentiatie of gemengde celtypen komen in aanmerking., 4. De deelnemer moet een radiografische progressie hebben ervaren of terugvallen tijdens of na CPI (anti-PD1 of anti-PD-L1) voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Personen die de CPI-behandeling staken vanwege toxiciteit komen in aanmerking. De CPI is niet de meest recente therapie. De meest recente therapie is niet op CPI gebaseerd regime komen in aanmerking als ze zijn gevorderd / terugvallen tijdens of na hun meest recente therapie., Lokaal gevorderde ziekte moet niet vatbaar zijn voor resectie met curatieve intentie per behandelende arts., 5. De deelnemer moet een platina bevattend regime (cisplatine of carboplatine) hebben gekregen in de gemetastaseerde / lokaal gevorderde, neoadjuvante of adjuvante setting. Als platina werd toegediend in de adjuvante / neoadjuvante setting, moet de deelnemer binnen twaalf maanden na voltooiing zijn gevorderd., 6. De deelnemer heeft bij de uitgangswaarde radiologisch gedocumenteerde metastatische of lokaal gevorderde ziekte., 7. Een archivalisch tumorweefselmonster moet beschikbaar zijn voor indiening bij het centrale laboratorium voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling. Als er geen archiefmonster van tumorweefsel beschikbaar is, moet een nieuw weefselmonster worden verstrekt. Als een vers weefselmonster vanwege veiligheidsredenen niet kan worden verstrekt, moet de inschrijving in het onderzoek worden besproken met de medische toezichthouder., 8. Deelnemer heeft ECOG PS van 0 of 1, 9. De Deelnemer heeft de volgende basislijnlaboratoriumgegevens: \* absoluut aantal neutrofielen (ANC) \* 1500 / mm<sup>3</sup>, \* aantal bloedplaatjes \* 100 × 10<sup>9</sup> / L, \* hemoglobine \* 9 g / dL, \* totaal serumbilirubine \* 1,5x bovengrens van normaal (ULN) of \* 3x ULN voor personen met de ziekte van Gilbert, \* creatinineklaring (CrCl) \* 30 ml / min zoals geschat volgens institutionele normen of zoals gemeten door 24 uur urinecollectie (glomerulaire filtratiesnelheid [GFR] kan ook worden gebruikt in plaats van CrCl), \* alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaataminotransferase (AST) \* 2,5 x ULN of \* 3 x ULN voor patiënten met levermetastasen, 10. Vrouwelijke proefpersoon moet: \* non childbearing potentieel zijn: \* Postmenopauzaal (gedefinieerd als ten minste 1 jaar zonder enige menstruatie waarvoor geen andere voor de hand liggende pathologische of fysiologische oorzaak is) voorafgaand aan screening, of, \* Gedocumenteerd operatief steriel (bijv. Hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale oöforectomie)., \* Of, indien van vruchtbare leeftijd: \* ermee in te stemmen niet zwanger te worden tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 6 maanden na de definitieve toediening van het studiegeneesmiddel; \* en een negatieve urine- of serumzwangerschapstest hebben binnen 7 dagen voorafgaand aan dag 1 (vrouwen met vals positieve resultaten en gedocumenteerde verificatie van de negatieve zwangerschapstoestand komen in aanmerking voor deelname), \* En als heteroseksueel actief, ga akkoord om consequent gebruik te maken van een condoom plus 1 vorm van zeer effectieve anticonceptie \* volgens lokaal geaccepteerde standaarden vanaf de screening en gedurende de gehele

onderzoeksperiode en gedurende ten minste 6 maanden na de definitieve toediening van het studiegeneesmiddel., 11. Vrouwelijke proefpersonen moeten ermee akkoord gaan geen eicellen te geven of borstvoeding te geven vanaf de screening en gedurende de gehele onderzoeksperiode, en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel., 12. Een seksueel actief mannelijke proefpersoon met vrouwelijke partner (s) die zwanger kan worden, komt in aanmerking indien:., \* stemt ermee in om een \*\*mannelijk condoom te gebruiken dat begint bij screening en gedurende de hele onderzoeksbehandeling en gedurende minstens zes maanden na de definitieve toediening van het geneesmiddel voor de studie voort te zetten. Als de mannelijke patiënt geen vasectomie heeft gehad of niet steriel is, zoals hieronder wordt gedefinieerd, gebruikt zijn vrouwelijke partner (s) 1 vorm van zeer effectieve anticonceptie \* per lokaal geaccepteerde standaarden die begint bij screening en die gedurende de gehele onderzoeksbehandeling wordt voortgezet en gedurende minstens 6 maanden nadat de mannelijke proefpersoon zijn laatste behandeling heeft gekregen studie drug administratie., 13. Mannelijke proefpersonen mogen geen sperma doneren vanaf de screening en gedurende de gehele onderzoeksperiode, en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel., 14. Een mannelijke patiënt met een zwangere partner of een partner die borstvoeding geeft, moet akkoord gaan met onthouding of een condoom gebruiken tijdens de duur van de zwangerschap of tijdens het geven van borstvoeding gedurende de onderzoeksperiode en gedurende ten minste 6 maanden na de definitieve toediening van het studiegeneesmiddel., 15. De proefpersoon stemt ermee in om niet deel te nemen aan een ander interventioneel onderzoek tijdens behandeling in het huidige onderzoek., Het is NIET toegestaan om af te zien van de inclusiecriteria.

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

1. De proefpersoon heeft al bestaande sensorische of motorische neuropathie Graad \* 2., 2. De proefpersoon heeft actieve CZS-metastasen (centraal zenuwstelsel). Personen met behandelde CZS-metastasen zijn toegestaan \*\*bij onderzoek als alle volgende punten waar zijn:., \* CZS-metastasen zijn klinisch stabiel gedurende ten minste 6 weken voorafgaand aan screening, \* Als steroïdebehandeling vereist is voor CZS-metastasen, heeft de proefpersoon een stabiele dosis \* 20 mg / dag prednison of equivalent gedurende ten minste 2 weken, \* Baseline-scans tonen geen bewijs van nieuwe of uitgebreide hersenmetastasen, \* proefpersoon heeft geen leptomeningeale ziekte, 3. De proefpersoon heeft aanhoudende klinisch significante toxiciteit (graad 2 of hoger met uitzondering van alopecia) geassocieerd met eerdere behandeling (inclusief systemische therapie, radiotherapie of chirurgie). Proefpersoon met \* Graad 2 immunotherapie-gerelateerde hypothyreoïdie of panhypopituitarisme kan worden geïnccludeerd wanneer goed onderhouden / gecontroleerd op een stabiele dosis hormoonvervangingstherapie (indien geïndiceerd). Patiënten met

aanhoudende \* graad 3 immunotherapie-gerelateerde hypothyreoïdie of panhypopituïnisisme zijn uitgesloten. Proefpersoon met hypothyreoïdie of panhypopituïnisisme gerelateerd aan de behandeling met PD-1 en PD-L1-remmers kan worden geïnccludeerd. Patiënten die hormonale substitutietherapie ondergaan, kunnen deelnemen aan een stabiele dosis. Patiënten met aanhoudende immunotherapie-gerelateerde colitis, uveïtis of pneumonitis of patiënten met andere immunotherapie gerelateerde bijwerkingen die hoge doses steroïden vereisen (> 20 mg / dag prednison of equivalent) zijn uitgesloten., 4. De deelnemer heeft een eerdere behandeling met EV of andere op monomethyl auristatine E (MMAE) gebaseerde ADC's., 5. De patiënt heeft voorafgaande chemotherapie voor urotheelkanker gekregen met alle beschikbare onderzoekstherapieën in de controlearm (dwz zowel voorafgaand paclitaxel als docetaxel in gebieden waar vinflunine geen goedgekeurde therapie is, of eerder paclitaxel, docetaxel en vinflunine in gebieden waar vinflunine een goedgekeurde therapie)., Opmerking: nadat de vinflunine-limiet is bereikt, worden patiënten die zowel docetaxel als paclitaxel hebben gekregen uitgesloten., 6. De proefpersoon heeft meer dan 1 voorafgaand chemotherapie-regime ontvangen voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde urotheelkanker, inclusief chemotherapie voor adjuvante of neo-adjuvante ziekte als een recidief optrad binnen 12 maanden na voltooiing van de behandeling. De vervanging van carboplatine door cisplatine vormt geen nieuw regime op voorwaarde dat er geen nieuwe chemotherapeutische middelen aan het regime worden toegevoegd., 7. De proefpersoon heeft een anamnese van een andere maligniteit binnen 3 jaar vóór de eerste dosis van het onderzoeksmedicijn, of enig bewijs van resterende ziekte van een eerder gediagnosticeerde maligniteit. Personen met niet-melanoma huidkanker, gelokaliseerde prostaatkanker behandeld met curatieve intentie zonder bewijs van progressie, laag risico of zeer laag risico (per standaardrichtlijnen) gelokaliseerde prostaatkanker onder actieve bewaking / waakzaam wachten zonder de bedoeling om te behandelen, of carcinoma in situ van elk type (indien volledige resectie werd uitgevoerd) zijn toegestaan., 8. De proefpersoon ontvangt momenteel systemische antimicrobiële behandeling voor virale, bacteriële of schimmelinfectie op het moment van de eerste dosis EV. Routine antimicrobiële profylaxe is toegestaan., 9. Het individu heeft actieve hepatitis B gekend (bijvoorbeeld, HBsAg reactief) of actieve hepatitis C (bijv. HCV RNA [kwalitatief] wordt gedetecteerd)., 10. De patiënt heeft een voorgeschiedenis van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) (HIV 1 of 2)., 11. De proefpersoon heeft de geschiedenis van een hersenvaataandoening (beroerte of voorbijgaande ischemische aanval), instabiele angina, myocardiaal infarct of cardiale symptomen (inclusief congestief hartfalen) consistent met New York Heart Association Klasse III-IV binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel., 12. De proefpersoon heeft radiotherapie of een grote operatie binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel., 13. De proefpersoon heeft chemotherapie, biologische geneesmiddelen, onderzoeksmiddelen en / of antitumorbehandeling met immunotherapie ondergaan die niet 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel voltooid is., 14. De proefpersoon heeft een

overgevoeligheid voor EV of een excipiëns in de formulering van EV (inclusief histidine, trehalose dihydraat en polysorbaat 20); OF proefpersoon heeft een overgevoeligheid voor biofarmaceutica die in CHO-cellen (ovarium van de Chinese hamster) wordt geproduceerd., 15. De proefpersoon heeft overgevoeligheid voor het volgende: docetaxel, Paclitaxel, vinflunine of voor één van de andere hulpstoffen die op het etiket staan vermeld., 16. Het individu heeft actieve keratitis of corneale ulceraties gekend. Proefpersoon met oppervlakkige punctate keratitis is toegestaan als de aandoening naar de mening van de onderzoeker adequaat wordt behandeld., 17. De proefpersoon heeft andere onderliggende medische aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen van de proefpersoon om de geplande behandeling en follow-up te ontvangen of te tolereren, schaden., 18. Voorgeschiedenis van ongecontroleerde diabetes mellitus binnen 3 maanden na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Ongecontroleerde diabetes wordt gedefinieerd als hemoglobine A1C (HbA1c)  $\geq 8\%$  of HbA1c tussen 7 en  $< 8\%$  met bijbehorende diabetes symptomen (polyurie of polydipsie) die niet op een andere manier worden verklaard., Vrijstellingen voor de uitsluitingscriteria zijn NIET toegestaan.

## 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 gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 06-02-2019            |
| Aantal proefpersonen:   | 18                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Abraxane                                               |
| Generieke naam: | paclitaxel                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | ASG-22ME                                               |
| Generieke naam: | Enfortumab Vedotin                                     |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Javlor                                                 |
| Generieke naam: | vinflunine                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Taxotere                                               |
| Generieke naam: | Dpcetaxel                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 25-05-2018                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 26-11-2018                           |
| Soort:              | Eerste indiening                     |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 02-01-2019                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 29-01-2019                           |
| Soort:              | Amendement                           |

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 20-02-2019                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 20-03-2019                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 17-06-2019                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 18-06-2019                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 22-07-2019                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 29-07-2019                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 11-02-2020                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 23-03-2020                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 06-07-2020                           |
| Soort:              | Amendement                           |

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 08-07-2020                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 05-08-2020                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 30-10-2020                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 21-12-2020                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 28-05-2021                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 01-06-2021                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 02-07-2021                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 20-07-2021                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 15-04-2022                           |
| Soort:              | Amendement                           |

|                     |                                      |
|---------------------|--------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                      |
| Datum:              | 04-05-2022                           |
| Soort:              | Amendement                           |
| Toetsingscommissie: | CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen) |

## 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            | EUCTR2017-003344-21-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT03474107            |
| CCMO               | NL65968.091.18         |