

# EEN GERANDOMISEERDE, DUBBELBLINDE, FASE 3-VERGELIJKING VAN OP PLATINA GEBASEERDE THERAPIE MET TSR-042 EN NIRAPARIB VERSUS STANDAARDZORG MET OP PLATINA GEBASEERDE THERAPIE ALS EERSTELIJSBEHANDELING VAN NIET-MUCINEUZE EPITHELIALE EIERSTOKKANKER IN STADIUM III OF IV

Gepubliceerd: 02-10-2018 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510605-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling • De progressie-vrije overleving (PFS) vergelijken van geprogrammeerde dood-ligand 1 (programmed death-...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54558

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

FIRST

### Aandoening

- Ovarium- en eileideraandoeningen

### Synoniemen aandoening

1 - EEN GERANDOMISEERDE, DUBBELBLINDE, FASE 3-VERGELIJKING VAN OP PLATINA GEBASEERDE ...  
13-06-2025

adenocarcinoom; eierstokkanker

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** TESARO, Inc.

**Overige ondersteuning:** TESARO;Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Dostarlimab (TSR-042), eierstokkanker, Fase III, Niraparib

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheidsanalyse

Primair werkzaamheidseindpunt

Deze studie heeft tweevoudige primaire werkzaamheidseindpunten: PFS in PD-L1 positieve patiënten en PFS bij alle patiënten. Het primair eindpunt PFS is gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie naar behandeling tot de datum van eerste documentatie van progressie of overlijden door gelijk welke oorzaak zonder progressie, naargelang wat er eerst gebeurt, bepaald door de onderzoeker. Progressie wordt beoordeeld met de criteria van RECIST v.1.1, gebaseerd op beoordeling van de onderzoeker.

Verkenkend werkzaamheidseindpunt

Het volgende verkennende werkzaamheidseindpunt wordt geëvalueerd:

- DpOR, gedefinieerd als de maximale hoeveelheid tumorinkrimping die waargenomen is. DpOR wordt beoordeeld met de criteria van RECIST v.1.1 en irRECIST bij patiënten met meetbare ziekte.

- PFS in groep 1 en groep 2 met BRCAwt-patiënten die bevacizumab ontvangen, wordt beoordeeld volgens RECIST v1.1.
- PFS zoals beoordeeld door de onderzoeker met de criteria van RECIST v.1.1 bij patiënten met HRR/HRD status.

### Tussentijdse analyse

Er worden geplande periodieke veiligheidsanalyses uitgevoerd door de onafhankelijke datamonitoringcommissie (IDMC) wanneer 24 gerandomiseerde patiënten minstens 2 cycli behandeling hebben afgerond. Details van de veiligheidsanalyses staan in het IDMC-charter.

Een tweede veiligheidsanalyse vindt plaats wanneer er ongeveer 60 patiënten in groep 3 minstens 2 cycli onderhoudsbehandeling afgerond hebben. Daarna wordt de veiligheid om de 6 maanden periodiek beoordeeld, bepaald door de IDMC.

### Biomarkeranalyse

Biomarkers in verband met eierstokkanker, PARP-remmer, en PD-1-therapie kunnen geëvalueerd worden (bv. DNA reparatiedeficiëntie, expressie van PD-L1, en immuunbiomarkers).

### Immunogeniciteitsanalyse

Bloedstalen voor bepaling van ADA\*s tegen dostarlimab zijn onderdeel van dezelfde bloedafnames als die genomen voor de FK-beoordelingen. ADA\*s worden in een gelaagde benadering geanalyseerd met electro chemiluminescence (d.w.z.

screening, bevestiging, titer, en test voor neutralisering van antilichamen)

waar van toepassing.

## FK-analyse

Bloedstalen voor FK worden genomen op de tijdstippen gespecificeerd in het schema van staalafname.

Parameters van belang zijn minimaal waargenomen concentratie (Cmin) en maximaal waargenomen concentratie (Cmax) voor niraparib en dostarlimab.

## **Secundaire uitkomstmaten**

### Secundaire werkzaamheidseindpunten

Voor zowel PD-L1 positieve patiënten als alle patiënten worden de volgende secundaire werkzaamheidseindpunten geëvalueerd:

- OS, gemeten vanaf de datum van randomisatie tot de datum van overlijden door gelijk welke oorzaak
- PFS volgens RECIST v1.1 op basis van BICR
- De waargenomen verandering t.o.v. baseline en tijd tot verergering van symptomen in de HRQoL-beoordelingen EQ 5D 5L, EORTC QLQ C30, en EORTC QLQ OV28
- TFST, gedefinieerd als de datum van randomisatie in de huidige studie tot de opstartdatum van de eerstvolgende kankerbehandeling of overlijden
- TSST, gedefinieerd als de datum van randomisatie in de huidige studie tot de opstartdatum van de tweede volgende kankerbehandeling of overlijden
- PFS2, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de vroegste beoordelingsdatum van progressie bij de volgende kankerbehandeling na de studiebehandeling, of overlijden door gelijk welke oorzaak, beoordeeld door de

onderzoeker

- ORR, gedefinieerd als het percentage patiënten met volledige respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR) op de studiebehandeling, beoordeeld met de criteria van RECIST v.1.1 voor patiënten met meetbare ziekte.

- DCR, gedefinieerd als het percentage patiënten met een beste totale respons van CR, PR, of stabiele ziekte, beoordeeld met de criteria van RECIST v.1.1.

DCR wordt ook beoordeeld met de criteria van irRECIST.

- MPFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de eerste dosis in de onderhoudsperiode tot de datum van eerste documentatie van progressie of overlijden door gelijk welke oorzaak zonder progressie, naargelang wat er eerst gebeurt, bepaald door de onderzoeker. Progressie wordt beoordeeld met de criteria van RECIST v.1.1.

MPFS wordt ook beoordeeld met de criteria van irRECIST.

#### Veiligheidsanalyse (secundair eindpunt)

De kernveiligheidsanalyses worden gebaseerd op de veiligheidspopulatie van groep 2 en groep 3. Daarnaast wordt er ook een veiligheidsanalyse uitgevoerd op de veiligheidspopulatie van groep 1 als ondersteunende analyse.

De veiligheid wordt geëvalueerd op basis van incidentie van TEAE\*s, SAE\*s, stopzettingen van de behandeling of uitstel of verlagingen van de dosis omwille van AE\*s, irAEI\*s, veranderingen in ECOG performance status, veranderingen in klinische laboratoriumresultaten (hematologie en chemie), meting van vitale functies, waarnemingen tijdens lichamelijk onderzoek, en gebruik van concomitante medicatie. Alle AE\*s worden gecodeerd met de actuele versie van het coderingssysteem Medical Dictionary for Regulatory Activities.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Zie protocol, sectie 1. Introduction

## Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510605-28-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

### Primaire doelstelling

- De progressie-vrije overleving (PFS) vergelijken van geprogrammeerde dood-ligand 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) positieve patiënten met niet-mucineuze epitheliale eierstokkanker van hoge graad in stadium III of IV behandeld met combinatietherapie op basis van platinum, dostarlimab en niraparib, ten opzichte van standaardzorg (SOC) met combinatietherapie op basis van platinum. De primaire PFS-analyse wordt gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker volgens de criteria van Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v.1.1.
- De PFS vergelijken van alle patiënten met niet-mucineuze epitheliale eierstokkanker van hoge graad in stadium III of IV behandeld met combinatietherapie op basis van platinum, dostarlimab en niraparib, ten opzichte van SOC met combinatietherapie op basis van platinum.

### Secundaire doelstellingen

Voor PD-L1 positieve patiënten en alle patiënten beoordelen secundaire doelstellingen:

- PFS volgens RECIST v1.1 op basis van geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (Blinded Independent Central Review, BICR)
- PFS volgens de criteria van immune-related Response Criteria in Solid Tumors (irRECIST)
- Totale overleving (OS)
- Veiligheid en verdraagbaarheid van alle behandelingen
- Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)
- Tijd tot eerstvolgende therapie (TFST)
- Tijd tot tweede volgende therapie (TSST)
- Tijd vanaf randomisatie naar de behandeling tot de vroegste beoordelingsdatum van progressie, of de volgende kankerbehandeling na de studiebehandeling, of overlijden door gelijk welke oorzaak (PFS2)
- Objectieve respons (ORR) volgens de criteria van RECIST v.1.1 en irRECIST
- Percentage ziektecontrole (DCR) volgens de criteria van RECIST v.1.1
- Progressievrije overleving tijdens onderhoud (MPFS) volgens de criteria van RECIST v.1.1
- Farmacokinetiek (FK) en immunogeniciteit van dostarlimab

- FK van niraparib

#### Verkennde doelstellingen

- Biomarkers meten in verband met eierstokkanker, poly (adenosinedifosfaat [ADP]-ribose) polymerase (PARP) remming, en antigeprogrammeerde dood-1 (anti-PD-1) therapie, waaronder geleidingswegen voor reparatie van desoxyribonucleïnezuur (DNA) en immuuncheckpointremmers
- De PFS vergelijken, zoals beoordeeld door de onderzoeker met de criteria van RECIST v.1.1, van alle patiënten in groep 1 t.o.v. patiënten in groep 2 met wild-type gen vatbaar voor borstkanker (BRCAwt) die bevacizumab ontvangen
- De PFS beoordelen, zoals beoordeeld door de onderzoeker met de criteria van RECIST v.1.1, van patiënten met homologe recombinatiereparatie (homologous recombinant repair, HRR)/homologe recombinatiedeficiëntie (homologous recombinant deficiency, HRD) status

### Onderzoeksopzet

Dit is een globale, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde fase 3 studie bij patiënten met pas gediagnosticeerde hooggradige niet-mucineuze epitheliale eierstok-, eileider- of peritoneale kanker in stadium III of IV (samen \*eierstokkanker\* genoemd). De huidige aanbevolen SOC chemotherapie voor de eerstelijnsbehandeling van eierstokkanker in stadium III of IV is een combinatie paclitaxel-carboplatine met of zonder bevacizumab, gelijktijdig of als onderhoud. In dit document staat \*SOC\* voor paclitaxel-carboplatine ± bevacizumab. Het gebruik van bevacizumab moet worden bepaald vóór de randomisatie.

De studie staat open voor patiënten met niet-opereerbare eierstokkanker, patiënten die macroscopische residuele ziekte hebben aan het einde van de primaire debulking-operatie (PDS) en die hersteld zijn van PDS en patiënten voor wie combinatie neo-adjuvante chemotherapie op basis van platina (NACT) gepland staat. Patiënten met carcinoom stadium IIIC bij wie al het tumorweefsel is verwijderd (ook complete cytoreductie [CC0] genoemd) komen in aanmerking als een of meer van de volgende criteria aanwezig zijn: uitbreiding buiten het kleine bekken van in totaal >5 cm tijdens PDS, zoals beoordeeld door de onderzoeker. Bevacizumab is optioneel en toegestaan als het deel uitmaakt van de SOC overeenkomstig plaatselijke behandelingsrichtlijnen en/of praktijk.

Alle in aanmerking komende, geregistreerde patiënten worden behandeld met SOC tijdens de inlooperperiode met cyclus 1 van de chemotherapie, voordat ze worden gerandomiseerd naar de studiebehandeling van cyclus 2.

Behandelingsgroep 1 bestaat uit SOC en een intraveneuze (i.v.) dostarlimab-placebo, gevolgd door een orale niraparib-placebo en een i.v. dostarlimab/placebo in de onderhoudsfase van de behandeling. Groep 2 bestaat uit SOC en een i.v. dostarlimab-placebo, gevolgd door oraal niraparib en een i.v. dostarlimab/placebo als onderhoudstherapie. Groep 3 bestaat uit SOC en i.v. dostarlimab, gevolgd door oraal niraparib en i.v. dostarlimab als

onderhoudstherapie.

Randomisatie wordt gestratificeerd per gelijktijdig gebruik van bevacizumab, homologe recombinatiereparatie (HRR) mutatiestatus (nl. BRCA-gemuteerd [BRCAmut], BRCA wild type HRR positief [BRCAwt HRRpos], en BRCA wild type HRR negatief of niet bepaald [BRCAwt HRRneg/niet bepaald]), en ziektelast, gedefinieerd als kanker in stadium III met residuele ziekte <1 cm (nl. ja of nee). Om vooringenomenheid tot een minimum te beperken, worden patiënten, onderzoekers, en het studiepersoneel in het centrum geblindeerd voor de HRR-status en de behandelingstoewijzing.

Deze studie is opgezet om een snelle aanpassing mogelijk te maken enom onderzoekers de actuele SOC voor patiënten met gevorderde eierstokkanker te geven. Dit zorgt ervoor dat deelnemers aan de studie steeds toegang hebben tot actuele SOC of experimentele behandeling en blijft de integriteit van de studie toch behouden. Volledige details over aanpassingen aan de studie zijn te vinden in het protocol.

In amendement 3, d.d. 17 juli 2019, na de gegevens die zijn beschikbaar gemaakt uit de SOLO 1-studie (een gerandomiseerde fase 3 studie naar onderhoudsbehandeling met olaparib t.o.v. placebo na een eerstelijns SOC-therapie bij patiënten met BRCA-gemuteerde eierstokkanker in stadium III/IV), waarin werd gerapporteerd dat onderhoud met een PARP-remmer een belangrijk klinisch voordeel bood in deze populatie, werden nieuw geregistreerde patiënten met BRCAmut enkel gerandomiseerd naar groep 2 of groep 3. Er was geen verandering voor patiënten met BRCAwt status; deze werden verder gerandomiseerd naar groep 1, groep 2, of groep 3. Bij patiënten met BRCAmut in groep 1 die zich in de periode van behandeling met chemotherapie bevonden terwijl het amendement werd geïmplementeerd, werden de 6 chemotherapiecycli voltooid. Na afloop van de periode van behandeling met chemotherapie en bevestiging van adequate hematologische parameters volgens Sectie 3.1, mochten deze patiënten beginnen met onderhoudsbehandeling met niraparib als \*behandeling voor kanker na de studie\* naar het oordeel van de onderzoeker. Patiënten met BRCAmut in groep 1 die in de periode van onderhoudsbehandeling zijn wanneer het amendement wordt geïmplementeerd, kunnen beginnen met de onderhoudsbehandeling met niraparib als \*behandeling voor kanker na de studie\* als de tijd na cyclus 6 dag 1 van de behandelingsperiode met chemotherapie ≤12 weken was. Om deze aanpassing gemakkelijker te maken, werden onderzoekers gedeblindeerd voor patiënten met BRCAmut in groep 1 die vóór de implementatie van die amendement zijn geregistreerd.

Recentelijk werden de resultaten van PRIMA, een gerandomiseerde fase-3 studie naar onderhoudstherapie met niraparib of placebo na eerstelijns therapie met platina voor eierstokkanker in stadium III/IV, en PAOLA-1, een gerandomiseerde fase-3 studie naar onderhoudstherapie met olaparib of placebo, toegevoegd aan onderhoudstherapie met bevacizumab na eerstelijns therapie met platina voor eierstokkanker in stadium III/IV, beschikbaar. De hazard ratio (HR) van



respectievelijk 0,62 en 0,59 toonde aan dat een PARP-remmer met of zonder bevacizumab PFS verlengde bij alle patiënten met gevorderde eierstokkanker na respons voor eerstelijnschemotherapie op basis van platina. Daarom is de huidige aanbevolen SOC-therapie voor de onderhoudsbehandeling van eierstokkanker in stadium III of IV een combinatie van paclitaxel-carboplatine met of zonder bevacizumab, en een PARP-remmer.

Dit heeft tot gevolg dat, na overleg tussen de opdrachtgever en de stuurgroep, patiënten niet ingeschreven worden in groep 1 nadat amendement 4 door elk centrum is goedgekeurd. Patiënten in groep 1, behandelingsperiode met chemotherapie die geen bevacizumab ontvangen wanneer amendement 4 wordt geïmplementeerd, mogen de 6 chemotherapiecycli blijven ontvangen. Na voltooiing van de behandelingsperiode met chemotherapie en bevestiging van adequate hematologische parameters, mogen deze patiënten beginnen met behandelingstherapie met bevacizumab naar het oordeel van de onderzoeker. Patiënten in groep 1, behandelingsperiode met chemotherapie die onderhoudstherapie ontvangen wanneer amendement 4 wordt geïmplementeerd, mogen naar het oordeel van de onderzoeker de onderhoudstherapie met bevacizumab blijven ontvangen. Onderzoekers blijven geblindeerd voor die patiënten die ingeschreven zijn in groep 1 en die bevacizumab ontvangen ten tijde van amendement 4.

Patiënten in groep 1, behandelingsperiode met chemotherapie die geen bevacizumab ontvangen wanneer amendement 4 wordt geïmplementeerd, mogen de 6 chemotherapiecycli blijven ontvangen. Na voltooiing van de behandelingsperiode met chemotherapie en bevestiging van adequate hematologische parameters, mogen deze patiënten naar het oordeel van de onderzoeker beginnen met behandelingstherapie met niraparib als \*kankerbehandeling na de studie\*. Patiënten in groep 1, behandelingsperiode met chemotherapie die geen onderhoudstherapie met bevacizumab ontvangen wanneer amendement 4 wordt geïmplementeerd, mogen beginnen met onderhoudstherapie met niraparib als \*antikankerbehandeling na de studie\* als de tijdsperiode na cyclus 6 dag 1 van de chemotherapiebehandeling  $\leq 12$  weken is. Patiënten worden toegestaan in de studie te blijven tot ziekteprogressie, toxiciteit of terugtrekking uit de studie. Voor patiënten die er niet voor kiezen om onderhoudsbehandeling met niraparib of bevacizumab te ontvangen, wordt de onderzoeksbehandeling beëindigd en de optie aangeboden om in de studie te blijven voor opvolging. Onderzoekers worden gedeblindeerd voor die patiënten die zijn ingeschreven in groep 1 en die geen bevacizumab ontvangen ten tijde van de implementatie van amendement 4.

In totaal worden ongeveer 1333 patiënten gerandomiseerd. De studie begon met een 1:1:2 randomisatieverhouding. Registratie voor groep 1 van patiënten

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Prescreeningsperiode Tijdens de prescreeningsperiode kunnen patiënten een geïnformeerde toestemming voor de prescreening ondertekenen voor het geven van toestemming voor het

afnemen van het vereiste tumorweefselstaal (minimaal 1 in formaline gefixeerd, in paraffine ingebed [FFPE] blok of coupes) en het circulerende tumor desoxyribonucleïnezuur (ctDNA) HRR-bloedstaal dat nodig is voor de randomisatie. Het bloedstaal voor centrale gBRCA is verplicht. De prescreeningsperiode kan plaatsvinden binnen de 14 dagen vóór de screeningsperiode, gedefinieerd als de datum van het ondertekenen van het hoofdformulier voor geïnformeerde toestemming, maar hoeft niet de volledige periode te omvatten. Een patiënt kan naar de Screeningsperiode overstappen zodra dit mogelijk wordt geacht.

Screeningsperiode Tijdens de screeningsperiode ondertekenen de patiënten het algemene informatie- en toestemmingsformulier en voltooien zij alle beoordelingen die nodig zijn om te bepalen of zij in aanmerking komen voor de studie. De screeningsperiode vindt plaats binnen 28 dagen vóór dag 1 van cyclus 1 (C1D1) van de inlooperperiode voor chemotherapie.

Inlooperperiode voor chemotherapie (cyclus 1) Vóór randomisatie krijgen alle patiënten 1 cyclus paclitaxel-carboplatine in een inlooperperiode voor chemotherapie. Patiënten kunnen bij paclitaxel-carboplatine ook bevacizumab krijgen als onderdeel van SOC volgens lokale praktijk. Maar bevacizumab mag niet toegediend worden binnen minder dan 28 dagen vóór of 28 dagen na een grote operatie, en postoperatieve incisies moeten volledig genezen zijn. De bepaling om bevacizumab te gebruiken moet worden gemaakt vóór de randomisatie. Patiënten worden gerandomiseerd na cyclus 1, vóór behandeling in cyclus 2 in de behandelingsperiode met chemotherapie. Randomisatie kan plaatsvinden tot één week voorafgaand aan cyclus 2 dag 1. Intraperitoneale (IP) chemotherapie en wekelijkse paclitaxel zijn niet toegestaan. Behandelingsperiode met chemotherapie (cyclus 2 tot 6) Voorafgaand aan de toediening van chemotherapie van cyclus 2 moet aan alle volgende criteria worden voldaan: • Absoluut aantal neutrofielen (Absolute neutrophil count, ANC)  $\geq 1500$  cellen/ $\mu$ l of  $\geq 1000$  cellen/ $\mu$ l indien granulocyt-koloniestimulerende factor (G-CSF) moet worden toegediend • Aantal bloedplaatjes  $\geq 100.000$  cellen/ $\mu$ l • Hemoglobine  $\geq 8$  g.dl Daarna moeten de herbehandelingscriteria voor de resterende chemotherapie van cyclus 3 tot 6 in overeenstemming zijn met SOC volgens lokale praktijk. Na de randomisatie krijgen patiënten die niet-opereerbare ziekte hebben of een PDS ondergaan hebben, cycli 2 tot 6 van paclitaxel-carboplatine, voor een totaal van 6 cycli chemotherapie, cyclus 1 inbegrepen. Patiënten krijgen ook dostarlimab/placebo in combinatie met paclitaxel-carboplatine, opgestart samen met cyclus 2 van de chemotherapie gedurende in totaal 5 cycli. Bevacizumab mag doorgaan volgens lokale praktijk. Patiënten voor wie NACT gepland staat, krijgen 3 tot 4 cycli paclitaxel-carboplatine vóór de interval-debulkingoperatie (cyclus 1 inbegrepen) en 2 tot 3 extra cycli paclitaxel-carboplatine na de operatie. Ze krijgen dus maximaal 6 cycli chemotherapie, wat niet kan worden uitgebreid. Interval-debulkingchirurgie kan niet na 6 cycli chemotherapie worden uitgevoerd zonder dat dit vooraf met de sponsor is besproken. Deze patiënten krijgen ook dostarlimab/placebo, dat opgestart wordt samen met cyclus 2 van de chemotherapie voor in totaal 5 cycli. Chemotherapie en dostarlimab/placebo worden hervat na herstel van de operatie. Patiënten voor wie NACT gepland staat, kunnen bevacizumab krijgen bij paclitaxel-carboplatine als SOC volgens lokale praktijk; maar bevacizumab mag niet toegediend worden binnen minder dan 28 dagen vóór of 28 dagen na een grote operatie, en postoperatieve incisies moeten volledig genezen zijn. IP-chemotherapie en wekelijkse paclitaxel zijn niet toegestaan. Behandelingsperiode met onderhoud Patiënten die de behandelingsperiode met chemotherapie afronden zonder ziekteprogressie (progressive disease, PD) beginnen na cyclus 6 dag 1 aan de behandelingsperiode met onderhoud. Dostarlimab/placebo  $\pm$  bevacizumab wordt ook verdergezet in de behandelingsperiode met onderhoud in combinatie met orale

onderhoudsbehandeling volgens het studieschema. De start van niraparib wordt echter ten minste 6 weken na cyclus 6 dag 1 en tot 9 weken erna uitgesteld om de gelegenheid te geven om adequaat te herstellen van hematologische toxiciteit. Voordat ze met de eerste dosis van orale niraparib onderhoudsbehandeling beginnen, moeten patiënten een volledig bloedbeeld (CBC) hebben dat aantoont dat ze voldoende hersteld zijn van hematologische toxiciteit van de chemotherapie: • Absoluut aantal neutrofielen  $\geq 1.500$  cellen/ $\mu\text{l}$  • Aantal bloedplaatjes  $\geq 100.000/\mu\text{l}$  • Hemoglobine  $\geq 9$  g/dl • Bloeddruk  $< 150/100$  mmHg

Wekelijkse CBC (test van volledig bloedbeeld) moet worden gedaan gedurende de eerste 4 weken vanaf het opstarten van niraparib in de onderhoudsperiode. Zie hieronder voor de aanbevolen volgorde voor de SOC, tenzij de plaatselijke klinische praktijk of het beleid van de instelling anders is: • In de behandelingsperiode met chemotherapie wordt dostarlimab/placebo eerst toegediend, gevolgd door bevacizumab, daarna paclitaxel, en ten slotte carboplatine. • In de behandelingsperiode met onderhoud wordt dostarlimab/placebo eerst toegediend, gevolgd door bevacizumab, en dan niraparib.

## **Inschatting van belasting en risico**

### **NIRAPARIB**

De bijwerkingen van niraparib, ervaren door patiënten die niraparib nemen als enkelvoudige behandeling:

Deze bijwerkingen komen vaak voor (bij 1 van de 10 mensen of meer)

Afname van een type bloedcellen die bloedplaatjes worden genoemd en die helpen bij het stoppen van bloedingen; dit kan het risico op bloedingen vergroten (trombocytopenie)

Pijn of een brandend gevoel bij het plassen. Dit kan wijzen op een infectie (urineweginfectie).

Afname van rode bloedcellen die zuurstof bevatten; dit kan voor vermoeidheid of kortademigheid zorgen (anemie)

Moe gevoel, gebrek aan energie (asthenie/vermoeidheid)

Afname van een type witte bloedcellen die neutrofielen worden genoemd en die infectie tegengaan; dit kan het vermogen om infecties tegen te gaan verminderen en het kan in verband staan met koorts en kan ook leiden tot een mogelijk levensbedreigende aandoening veroorzaakt door de reactie van het lichaam op een infectie, wat leidt tot veranderingen die meerdere orgaansystemen kunnen beschadigen (neutropenie, neutropenische infectie, febriele neutropenie, neutropenische sepsis)

Hoofdpijn

Moeilijkheden met het legen van de darmen, vaak vanwege harde ontlasting (constipatie)

Rugpijn

Gevoel van misselijkheid (nausea)

Gewrichtspijn (artralgie)

Braken

Ademloosheid of moeite bij het ademen (dyspneu)

Verminderd verlangen naar eten (afnemende eetlust)

Gewone verkoudheid (nasofaryngitis)

Pijn in de maagstreek (buikpijn)

Verhoogde bloeddruk (hypertensie)  
Frequente waterige ontlasting (diarree)  
Licht gevoel in het hoofd of gevoel van bijna flauw te vallen (duizeligheid)  
Verstoorde spijsvertering (dyspepsie)  
Hoesten  
Slapeloosheid, slaapproblemen (insomnia)  
Merkbare snelle, sterke of onregelmatige hartslag (hartkloppingen)

Deze bijwerkingen komen voor, maar niet zo vaak (bij 1 van de 100 mensen of meer)

Veranderde smaakzin; dit betekent dat voedsel anders kan smaken dan de patiënt gewend is (dysgeusie)

Uitslag

Verminderd kaliumgehalte in het bloed (hypokaliëmie)

Spierpijn (myalgie)

Een abnormaal snelle hartslag (tachycardie)

Een ophoping van vocht dat zwelling van de ledematen veroorzaakt, zoals de onderbenen handen en voeten (perifeer oedeem)

Droge mond

Zwelling of irritatie van het slijmvlies van de mond, keel, slokdarm, maag of darmen (slijmvliesontsteking/mucositis/stomatitis)

Angstgevoel

Verhoogde leverenzymwaarden in het bloed, genaamd aspartaat-aminotransferase (\*AST\*), alanine-aminotransferase (\*ALT\*), verhoogde gamma-glutamyltransferase (\*GGT\*) of alkalinefosfatase (alkaline phosphatase, ALP); dit kan een teken zijn van schade aan levercellen

Verandering in stemming naar verdrietig/ontmoedigd, lusteloos (depressie)

Verhoogd creatininegehalte in het bloed; dit kan een teken zijn van nierschade (toegenomen bloedcreatinine)

Bloedneus (epistaxis)

Gewichtsverlies

Ontsteking van het slijmvlies van de luchtwegen (bronchitis)

Infectie van het wit van het oog (conjunctivitis)

Verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht (fotosensitiviteit)

Deze bijwerkingen komen soms voor (bij minder dan 1 van de 100 mensen):

Afname van het niveau van alle soorten bloedcellen (pancytopenie)

Deze bijwerkingen komen zelden voor (bij 1 of meer maar minder dan 10 van de 10.000 patiënten):

Een hersenaandoening met symptomen zoals epileptische aanvallen, hoofdpijn, verwardheid en veranderingen in het gezichtsvermogen (posterieur reversibel encefalopathiesyndroom [PRES])

Een ernstige stijging van de bloeddruk (hypertensieve crisis)

Naast de bovenstaande bijwerkingen werden de onderstaande bijwerkingen gemeld door patiënten aan wie door hun arts niraaparib werd voorgeschreven:

12 - EEN GERANDOMISEERDE, DUBBELBLINDE, FASE 3-VERGELIJKING VAN OP PLATINA GEBASEERDE ...

13-06-2025

- allergische reactie (overgevoeligheid\*, waaronder anafylaxie\*\*)
- levensbedreigende allergische reactie (zoals ademhalingsproblemen, uitslag, lokale zwelling van bijvoorbeeld tong, keel of lippen) (anafylaxie\*)
- verwardheid (verwarde toestand\*: symptomen waardoor de patiënt het gevoel heeft dat hij/zij niet helder kunt denken. De patiënt kan zich gedesoriënteerd voelen en het moeilijk vinden om te focussen of beslissingen te nemen)
- dingen zien of horen die er niet werkelijk zijn (hallucinatie\*)
- belemmerende concentratie, begrip, geheugen\* en denken (cognitieve belemmering\*)
- ontsteking van de longen die kortademigheid en ademhalingsproblemen kan veroorzaken (niet-infectieuze pneumonitis\*)

\*de waargenomen frequentie in klinisch onderzoek is \*soms\* (kan optreden bij maximaal één van de 100 mensen).

\*\*Geen voorvallen gemeld bij klinisch onderzoek met monotherapie.

Een mogelijke nieuwe bloedkanker, myelodysplastisch syndroom en/of acute myeloïde leukemie (MDS/AML), een nieuwe primaire kanker, embolische en/of trombotische gebeurtenissen (bloedstollingen):

Niraparib behoort tot een groep geneesmiddelen genaamd PARP-remmers. Van deze groep geneesmiddelen wordt gedacht dat ze nieuwe bloedkankers veroorzaken, genaamd myelodysplastisch syndroom (MDS) en acute myeloïde leukemie (AML). Aangezien niraparib een PARP-remmer is, bestaat mogelijk risico op ontwikkeling van een nieuwe bloedkanker die tot leukemie leidt.

Als patiënten voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek MDS of leukemie hadden, lopen ze verhoogd risico op het opnieuw ontwikkelen van leukemie. Hoewel zeldzaam, hebben patiënten in klinisch onderzoek met niraparib MDS/AML ontwikkeld. In een ander onderzoek met patiënten met terugkerende eierstokkanker kwam MDS/AML niet vaker voor bij patiënten die niraparib kregen dan bij patiënten die placebo kregen.

PARP-remmers kunnen ook een nieuwe primaire kanker veroorzaken.

Bloedstolling (veneuze trombose) is opgemerkt bij patiënten met eierstokkanker met en zonder gebruik van niraparib. Dit kan symptomen veroorzaken zoals zwelling, pijn, een warm gevoel en roodheid in uw benen of elders.

Bloedstolling in de longen kan problemen met ademen, hoest en snelle hartslag veroorzaken.

De niraparib-capsules bevatten tartrazine, wat allergische reacties kan veroorzaken.

## DOSTARLIMAB

De bijwerkingen van dostarlimab, ervaren door patiënten die dostarlimab namen als enkelvoudige behandeling:

Deze bijwerkingen komen zeer vaak voor (bij 1 van de 10 mensen of meer)

Daling van het aantal rode bloedcellen die zuurstof vervoeren. Een laag aantal rode bloedcellen kan ertoe leiden dat u zich moe of kortademig voelt en deze symptomen (bloedarmoede) kunnen een bloedtransfusie vereisen

Last van de maag hebben (misselijkheid)

Braken

Dunne/vloeibare ontlasting (diarree)

Jeukende huid (jeuk)

Huiduitslag

Verhoogde hoeveelheden stoffen in het bloed die door de lever worden geproduceerd, wat een teken kan zijn van leverbeschadiging (verhoogde ASAT, verhoogde ALAT) (verhoogde transaminasen)

Deze bijwerkingen komen vaak voor (bij meer dan 1 van de 100 mensen, maar bij minder dan 10 van de 100 mensen)

Verminderde aanmaak van bijnierhormonen, wat leidt tot mogelijke zwakte en/of lage bloeddruk (bijnierinsufficiëntie)

Traagwerkende schildklier (hypothyreoïdie)

Te snel werkende schildklier (hyperthyreoïdie)

Ontsteking van de longen die kortademigheid en ademhalingsproblemen kan veroorzaken (pneumonie)

Ontsteking van het colon die maagpijn of diarree kan veroorzaken (colitis)

Sierpijn (myalgie)

Koude rillingen

Koorts (myalgie)

Infusiegerelateerde reactie die kan optreden binnen 24 uur na het krijgen van een intraveneuze infusie of die maximaal ongeveer 2 weken later kan optreden.

Infusiegerelateerde reacties kunnen zijn: duizeligheid of flauwvallen, opvliegers, uitslag, koorts, koude rillingen, kortademigheid, verhoogde of verlaagde bloeddruk, versnelde hartslag, zwelling van lippen, tong of gezicht, maagklachten, rugpijn of pijn op de plaats van de infusie. Hoewel infusiegerelateerde reacties meestal omkeerbaar zijn, kunnen deze ernstig of levensbedreigend zijn (infusiegerelateerde reacties).

Er zijn zeldzame maar ernstige immuungerelateerde bijwerkingen die zijn gezien bij gebruik van dostarlimab in c

## Contactpersonen

### Publiek

TESARO, Inc.

1000 Winter Street Suite 3300  
Waltham MA 02451  
US

### Wetenschappelijk

TESARO, Inc.

14 - EEN GERANDOMISEERDE, DUBBELBLINDE, FASE 3-VERGELIJKING VAN OP PLATINA GEBASEERDE ...  
13-06-2025

1000 Winter Street Suite 3300  
Waltham MA 02451  
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)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, dient aan alle volgende vereisten te worden voldaan:

1. Patiënten dienen vrouwen te zijn,  $\geq 18$  jaar, die in staat zijn om de onderzoeksprocedures te begrijpen en door de verstrekking van schriftelijke geïnformeerde toestemming akkoord gaan met deelname aan het onderzoek.
  2. Patiënten met een histologisch bevestigde diagnose van hooggradige niet-mucineuze epitheliale eierstok- (sereus, endometrioïde, clear-cell, carcinosarcom en gemengde pathologieën), eileider- of primaire peritoneale kanker in stadium III of IV volgens de International Federation of Gynecology and Obstetrics of tumor-, gezwel- en uitzaaiingscriteria [bijv. American Joint Committee on Cancer].
  3. Alle patiënten met ziekte in stadium IV komen in aanmerking. Dit is inclusief patiënten met inoperabele ziekte, patiënten die PDS ondergaan (CC0 of macroscopische ziekte) of patiënten voor wie NACT gepland is.
  4. Patiënten in stadium III komen in aanmerking als ze aan één of meer van de volgende criteria voldoen:
    - a. Patiënten in stadium III met CC0 resectie die voldoen aan de volgende criteria: ziekte van aggregaat  $\geq 5$  cm buiten het bekken tijdens PDS, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
    - b. Alle patiënten met inoperabele ziekte in stadium III.
    - c. Alle patiënten in stadium III met macroscopische resttumor (naar het oordeel van de onderzoeker) na PDS.
    - d. Alle patiënten in stadium III voor wie NACT gepland is.
- 15 - EEN GERANDOMISEERDE, DUBBELBLINDE, FASE 3-VERGELIJKING VAN OP PLATINA GEBASEERDE ...
- 13-06-2025

5. Patiënten dienen bij de prescreening of de screening een bloedmonster af te staan voor het testen van ctDNA HRR.
6. Patiënten moeten bij prescreening of screening voldoende tumorweefselstalen (minimaal 1 FFPE-blok of -coupe) afstaan voor onderzoek op PD-L1, homologe recombinatiedeficiëntie HRD testing.
7. Vruchtbare patiënten dienen binnen 3 dagen voorafgaand aan ontvangst van de eerste dosis onderzoeksbehandeling een negatieve zwangerschapstest op serum of urine (bèta humaan choriongonadotrofine) voor te leggen.
8. Patiënten dienen menopauzaal, zonder menstruatie gedurende >1 jaar, chirurgisch gesteriliseerd te zijn of bereid te zijn om zeer effectieve anticonceptie te gebruiken ter voorkoming van zwangerschap, of dienen van inschrijving tot en met 180 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling akkoord te gaan met het zich gedurende het gehele onderzoek te onthouden van activiteiten die tot zwangerschap kunnen leiden.
9. Patiënten dienen een adequate orgaanfunctie te hebben, als volgt gedefinieerd (opmerking: CBC-testen dienen binnen 2 weken voorafgaand aan de afname van het bloedmonster bij screening te worden verkregen, zonder transfusie of ontvangst van stimulerende factoren):
  - a. Absoluut aantal neutrofielen  $\geq 1.500/\mu\text{l}$
  - b. Bloedplaatjes  $\geq 100.000/\mu\text{l}$
  - c. Hemoglobine  $\geq 9 \text{ g/dl}$
  - d. Serumcreatinine  $\leq 1,5 \times$  bovengrens van de normale waarde (upper limit of normal, ULN) of berekende creatinineklaring  $\geq 60 \text{ ml/min}$  aan de hand van de Cockcroft-Gault-vergelijking
  - e. Totaal bilirubine  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  of direct bilirubine  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$
  - f. Aspartaataminotransferase en alanine-aminotransferase (ALT)  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$  tenzij er sprake is van aanwezigheid van leveruitzaaiingen, waarbij de waarden  $\leq 5 \times \text{ULN}$  dienen te zijn
10. Patiënten dienen een ECOG-score van 0 of 1 te hebben.
11. Patiënten dienen normale bloeddruk (BD) of adequaat behandelde en beheerste hypertensie te hebben (systolische BD  $\leq 140 \text{ mmHg}$  en/of diastolische BD  $\leq 90 \text{ mmHg}$ ).
12. Patiënten dienen akkoord te gaan met het invullen van HRQoL-vragenlijsten gedurende het gehele onderzoek.
13. Patiënten dienen in staat te zijn om orale medicatie in te nemen.

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

Patiënten zullen niet in aanmerking komen voor inschrijving in het onderzoek als aan een of meer van de volgende criteria wordt voldaan:

1. Patiënt heeft mucineuze, kiemcel-, transitionele cel- of niet-gedifferentieerde tumor.
2. Patiënt heeft epitheliale eierstokkanker met lage graad of graad 1.
3. Patiënt in stadium III met R0-resectie na PDS (d.w.z. geen macroscopische restziekte, tenzij aan inclusiecriterium 4a wordt voldaan).



4. Patiënt is onvoldoende hersteld van eerdere grote chirurgische ingreep.
5. Patiënt heeft een bekende aandoening, therapie of afwijkende laboratoriumwaarde die de onderzoeksresultaten zou kunnen verwarren of de deelname van de patiënt gedurende de complete onderzoeksbehandeling zou kunnen verstoren, naar het oordeel van de onderzoeker.
6. Patiënt is zwanger of verwacht kinderen te verwekken tijdens ontvangst van het onderzoeksmiddel of tot 180 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Patiënt geeft borstvoeding of verwacht borstvoeding te geven binnen 30 dagen na ontvangst van de laatste dosis onderzoeksmiddel (vrouwen dienen geen borstvoeding te geven of moedermelk voor gebruik te bewaren tijdens de behandeling met niraparib en gedurende 30 dagen na ontvangst van de laatste dosis onderzoeksbehandeling).
7. Patiënt heeft bekende actieve uitzaaiingen in het centraal zenuwstelsel, carcinomateuze meningitis of beide.
8. Patiënt heeft klinisch belangrijke cardiovasculaire aandoening (bijv. belangrijke hartgeleidingsafwijkingen, onbeheerste hypertensie, myocardinfarct, onbeheerste hartritmestoornissen of instabiele angina <6 maanden voorafgaand aan inschrijving, congestief hartfalen van graad 2 of hoger volgens de New York Heart Association, ernstige hartritmestoornissen waarvoor medicatie vereist is, perifere vasculaire aandoening van graad 2 of hoger, en voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident in de laatste 6 maanden).
9. Patiënt heeft darmobstructie aan de hand van klinische symptomen of CT-scan, subocclusieve aandoening van het mesenterium, buik- of maagdarmfistel, maagdarmperforatie of intra-abdominaal abces.
10. Patiënt die begint met bevacizumab als SOC heeft proteïnurie, aangetoond door ratio urineproteïne:creatinine  $\geq 1,0$  bij screening of urinedipsticktest voor proteïnurie  $\geq 2$  (patiënten bij wie proteïnurie  $\geq 2$  wordt ontdekt in dipsticktest aan de uitgangswaarde dienen een 24-uurs urineverzameling te ondergaan en  $< 2$  g proteïne te laten zien in 24 uur om in aanmerking te komen).
11. Patiënt heeft enige bekende voorgeschiedenis of actuele diagnose van MDS of AML.
12. Patiënt is gediagnosticeerd en/of behandeld met enige therapie voor invasieve kanker <5 jaar voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek, rondde minder dan 3 jaar voorafgaand aan inschrijving adjuvante chemotherapie en/of gerichte therapie (bijv. trastuzumab) af of rondde minder dan 4 weken voorafgaand aan inschrijving adjuvante hormonale therapie af. Patiënten met definitief behandelde, niet-invasieve kwaadaardigheden, zoals cervixcarcinoom in situ, ductaal carcinoom in situ, graad 1 of 2, endometriumkanker in stadium I of niet-melanomateuze huidkanker, komen in aanmerking.
13. Patiënt loopt verhoogd risico op bloeding vanwege gelijktijdige aandoeningen (bijv. ernstig letsel of grote chirurgische ingreep in de laatste 28 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling en/of voorgeschiedenis van hemorragische beroerte, transiënte ischemische aanval, subarachnoïdale bloeding of klinisch belangrijke hemorragie in de laatste 3 maanden).
14. Patiënt met verzwakt immuunsysteem. Patiënten met splenectomie komen in aanmerking. Patiënten met bekend humaan immunodeficiëntievirus (hiv) komen in

aanmerking als ze aan elk van de volgende criteria voldoen:

- a. Differentiatie-cluster 4  $\geq 350/\mu\text{l}$  en viruslast  $< 400$  eenheden/ml
  - b. Geen voorgeschiedenis van opportunistische infecties in 12 maanden voorafgaand aan inschrijving die verworven immuundeficiëntie-syndroom definiëren
  - c. Geen voorgeschiedenis van hiv-geassocieerde kwaadaardigheid in de afgelopen 5 jaar
  - d. Gelijktijdige antiretrovirale therapie volgens de meest actuele richtlijnen voor het gebruik van antiretrovirale middelen bij volwassenen en adolescenten met hiv van het National Institute of Health (NIH), gestart  $> 4$  weken voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek
15. Patiënt heeft bekende actieve hepatitis B (bijv. hepatitis B-oppervlakteantigeen reactief) of hepatitis C (bijv. hepatitis C-virus ribonucleïnezuur [kwalitatief] gedetecteerd).
16. Het medisch risico voor de patiënt wordt als hoog beschouwd vanwege een ernstige, onbeheerste medische aandoening, niet-maligne systemische ziekte of onbeheerste infectie. Specifieke voorbeelden omvatten, maar zijn niet beperkt tot, voorgeschiedenis van niet-infectieve pneumonitis waarvoor steroïden nodig zijn, huidige pneumonitis, onbeheerste auto-immuunziekte, onbeheerste ventriculaire aritmie, recent myocard infarct binnen 90 dagen van de toestemming, onbeheerste ernstige epileptische aandoening, onstabiele compressie van het ruggenmerg, superieur vena cava-syndroom of een psychiatrische stoornis of middelenmisbruik die de samenwerking met de vereisten van het onderzoek zouden verstoren (inclusief het verkrijgen van geïnformeerde toestemming).
17. Patiënt kreeg een onderzoekstherapie toegediend in de laatste 4 weken voorafgaand aan de eerste geplande dosis in dit onderzoek of binnen een tijdinterval dat kleiner is dan ten minste 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel, dat wat als eerste optreedt.
18. Patiënt ontving een levend vaccin binnen 14 dagen voorafgaand aan de geplande start van de onderzoekstherapie. Seizoensvaccins voor griep die geen levend vaccin bevatten, zijn toegestaan.
19. Patiënt heeft een bekende contra-indicatie of onbeheerste overgevoeligheid voor de componenten van paclitaxel, carboplatine, niraparib, bevacizumab, dostarlimab of bestanddelen ervan.
20. Eerdere behandeling voor hooggradige non-mucineuze epitheliale eierstok-, eileider- of peritoneale kanker (immunotherapie, antikankertherapie, bestralingstherapie).
21. Patiënt heeft een actieve auto-immuunziekte die in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereiste. Vervangingstherapie wordt niet als een vorm van systemische therapie (bv. schildklierhormoon of insuline) beschouwd.
22. Patiënt heeft een diagnose van immunodeficiëntie of ontvangt systemische therapie met steroïden of elke willekeurige andere vorm van systemische therapie met immunosuppressiva binnen de 7 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling.

# Onderzoeksopzet

## Opzet

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                      |
| Type:            | Interventie onderzoek  |
| Onderzoeksmodel: | Parallel               |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd         |
| Blindering:      | Dubbelblind            |
| Controle:        | Placebo                |
| Doel:            | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 17-01-2020            |
| Aantal proefpersonen:   | 38                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Registratie:    | Geen registratie                                 |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Dostarlimab                                      |
| Generieke naam: | TSR-042                                          |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Zejula                                           |
| Generieke naam: | Niraparib                                        |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                 |                  |
|-----------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO |                  |
| Datum:          | 02-10-2018       |
| Soort:          | Eerste indiening |

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 20-02-2019                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 23-10-2019                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 22-11-2019                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 20-02-2020                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 08-04-2020                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 30-06-2020                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 19-08-2020                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 07-09-2020                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 05-11-2020                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 24-11-2020                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 25-01-2021                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 18-06-2021                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 27-08-2021                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 28-09-2021                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 30-06-2022                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 22-08-2022                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 10-03-2023                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 06-04-2023                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 19-10-2023                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 21-11-2023                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 25-01-2024                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |

## 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     | CTIS2024-510605-28-00  |
| EudraCT  | EUCTR2018-000413-20-NL |
| CCMO     | NL66122.042.18         |