

Een multicenter, dubbel blind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd, fase III onderzoek van Idasanutlin, een MDM2 antagonist, met cytarabine versus cytarabine met placebo in patiënten met gerecidiveerde of refractaire acute myeloïde leukemie (AML)

Gepubliceerd: 04-01-2016 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doel: Het primaire doel van de studie is als volgt: In de TP53 wild-type populatie: - Het vergelijken van de overall survival (OS) in patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML die gerandomiseerd zijn voor idasanutlin in combinatie met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47508

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WO29519, MIRROS

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

bloedkanker, Gerecidiveerde of refractaire acute myeloïde leukemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase III, Idasanutlin, MDM2 antagonist, R/R Acute myeloïde leukemie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De effectiviteits eindpunten voor deze studie zijn:

- Algehele overleving (OS)
- Event vrije overleving (EFS)
- Leukemie vrije overleving (LFS)
- Complete remissie (CR)
- Complete remissie met onvolledig herstel van bloedplaatjes (CRp)
- Complete remissie met onvolledig herstel van het bloedbeeld (CRi)
- Snelheid van algehele remissie (ORR) (CR, CRp en Cri)
- Verhouding van allogene HSCT volgend op respons.

In deze studie zullen CR en CRp bevestigd moeten worden met de interim analyse als doel. Bevestigde CR is gedefinieerd als CR, CRp met een duur van tenminste 28 dagen na hematologic malignancy response assessment (HMRA) aan het einde van cyclus 1. Voor alle patiënten in remissie die niet verder gaan met cyclus 2 is een additionele visite gepland op 30($\pm$ 3) dagen na de HMRA aan het einde van cyclus 1. In het geval een patiënt direct doorgaat naar HSCT in aplasie na cyclus 1, of voorafgaand aan de HMRA, wordt dit gezien als bevestigde CR

behalve als de HSCT duidelijk is uitgevoerd bij ziekte progressie/recidief.

Secundaire uitkomstmaten

VEILIGHEID UITKOMSTMATEN:

De veiligheid uitkomstmaten voor deze studie zijn:

- Incidentie en ernst van adverse events en serious adverse events
- Incidentie van klinisch significante laboratoriumafwijkingen
- ECG*s
- Vital signs
- 30- en 60- dagen sterftcijfers

FARMACODYNAMIEK/BIOMARKER UITKOMSTMATEN:

De farmacodynamiek/biomarker uitkomstmaten voor deze studie zijn:

- P53 mutatie analyse door middel van next generation sequencing
- Serum MIC-1 profiel (ruw en/of aangepast ten opzichte van baseline als percentage van de verandering)
- MDM2 expressie door middel van qRT-PCR en flow cytometrie evenals genprofielen door middel van qRT-PCR en/of RNA sequencing.

FARMACOKINETIEK UITKOMSTMATEN:

De PK uitkomstmaten van deze studie zijn:

- Apparent clearance (CL/F) en apparent volume of distribution (Vd/F) evenals C_{max}, steady-state concentration aan het einde van een doseringsinterval (bijvoorbeeld net voor de volgende medicatie toediening [C_{trough}]), area under

the concentration*time curve gedurende één doseringsinterval (AUC_{0-*}), AUC_{24h}, en t_{1/2} van idasanutlin (en M4 metabolite RO6802287)

- Totale klaring (CL) en verdelingsvolume (Vd) van cytarabine.
- Effect van idasanutlin op de cytarabine PK
- Effect van cytarabine op de idasanutlin PK

DOOR PATIENT GERAPPORTEERDE UITKOMSTMATEN:

De door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten voor deze studie zijn:

* European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)

* EuroQol 5 Dimension 5-Level (EQ-5D-5L) Questionnaire

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De jaarlijkse incidentie van AML in Europese volwassenen is vijf tot acht per 100.000 individuen met een sterke stijging in de populatie ouder dan 70 jaar waarbij de incidentie 15-25/100.000 per jaar kan bereiken. Ongeveer 20.000 patiënten zullen met AML gediagnosticeerd worden in de Verenigde Staten in 2015 met meer dan 10.000 sterfgevallen. Bij een intensieve initiële behandeling van AML, met gebruik van cytarabine en op anthracycline gebaseerde chemotherapie, kan een complete remissie van 50% tot 80% bereikt worden. Niettemin recidiveert de meerderheid van de patiënten in de leeftijd onder de 60 die op de behandeling reageren (60%-70%) en de resultaten in oudere patiënten zijn nog slechter, met minder dan 20% van de oudere patiënten die het op langer termijn het overleven.

Prognostische factoren voor AML omvatten leeftijd, aantal witte bloedcellen, percentage van CD34 positieve blasten, cytogenetische en moleculaire risicofactoren en secundaire of therapiegerelateerde AML. Verbeteringen zijn gemaakt met prognostische subclassificatie van patiënten- inclusief degenen met

normale cytogenetica-door het testen op moleculaire abnormaliteiten (FLT3, NPM1, CEBPalpha, MLL, WT1, en EVI1) wat er voor zorgt vroegtijdig patiënten te identificeren met een hoog risico op een recidief die behandeld zouden moeten worden met een intensievere therapie (bijv. HSCT) of voor wie een experimentele therapie gerechtvaardigd zou zijn. Patiënten die niet reageren op standaard therapie of die recidiveren binnen een jaar na de initiële behandeling hebben een mediane overleving gemeten in maanden. Er bestaat geen standaard regime voor de behandeling van patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML, vooral voor patiënten met remissie tijdens of binnen 1 jaar van hun initiële reductie regime. Deze patiënten zijn kandidaten voor nieuwe therapeutische interventies met ziekte remissie als doel, waarbij potentiële curatieve transplantaten beschikbaar worden voor geschikte patiënten. Dit zal de populatie zijn in deze klinische studie.

Doel van het onderzoek

Primaire doel:

Het primaire doel van de studie is als volgt:

In de TP53 wild-type populatie:

-Het vergelijken van de overall survival (OS) in patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML die gerandomiseerd zijn voor idasanutlin in combinatie met cytarabine versus patiënten die gerandomiseerd zijn voor cytarabine met placebo.

Voor de secundaire doelen en exploratieve doelen verwijzen wij u naar protocol paragraaf 2.2 en 2.3.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase III multicenter, dubbel blind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerde studie van idasanutlin in combinatie met cytarabine vergeleken met cytarabine met placebo.

Een totaal aantal van 440 patiënten met gerecidiveerde of refractaire AML tijdens een cytarabine bevattende standaard inductie chemotherapie na ten minste 1 en niet meer dan 2 voorafgaande cytarabine bevattende inductie chemotherapie regimes zijn gepland te worden ingesloten. Gerecidiveerde patiënten zijn gedefinieerd als patiënten met een eerste of tweede recidief; echter patiënten die jong zijn en die een goede respons hadden op de initiële therapie (d.w.z. leeftijd < 60 jaar met eerste CR (CR1) duur >1 jaar) zijn uitgesloten. Refractaire patiënten zijn gedefinieerd als patiënten met aanhoudende leukemie na 1 of 2 inductie cycli, of patiënten met een CR1 duur < 90 dagen. Patiënten mogen voorafgaande HSCT ontvangen hebben in remissie. Patiënten met allogene HSCT binnen 90 dagen voorafgaand aan de randomisatie zijn niet geschikt voor deze studie. De TP53 wild type populatie zal bestaan uit wild type TP53, centraal vastgesteld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënt krijgt additioneel aan de standaard behandeling op de eerste 5 dagen van de cyclus 2 maal daags een orale dosering van Idasanutlin/placebo. De patiënt wordt gevraagd om meerdere malen per cyclus via een elektronisch apparaat 2 QoL vragenlijsten in te vullen. Na de behandeling zal de patiënt terugkomen voor een follow-up visite en er zal maandelijks bloed worden afgenomen en 3 maandelijks een beenmergaspiraats worden afgenomen om de status van de leukemie te beoordelen.

Inschatting van belasting en risico

Het aantal keren dat de patient het ziekenhuis zal bezoeken, het aantal bloedafnames en andere studiegerelateerde handelingen is afhankelijk van de duur van een cyclus en het aantal cycli dat de patient in de studie zal zitten. Studiespecifieke handelingen zijn: ICF, QoL vragenlijsten, orale dosering van Idasanutlin/placebo. Daarnaast kan de patiënt apart toestemming geven voor afname van bloedmonsters voor het RCR

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

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)

- Leeftijd * 18 jaar,
- Gedocumenteerde/bevestigde 1ste/2de gerecidiveerde/refractaire AML volgens de World Health Organization classificatie met uitzondering van acute promyelocytische leukemie, en patienten met een eerste recidief met een CR1 duur van >1 jaar en leeftijd van >60 jaar. ,
- Niet meer dan 2 voorgaande inductie regimes (excl voorgaande HSCT) tijdens de eerstelijnsbehandeling en één moet bestaan uit cytarabine met een anthracycline (of anthracenedione),
- Eastern Cooperative Oncology Group performance status van 0 tot 2. ,
- Adequate leverfunctie bepaald door:
Serum totale bilirubine * 1.5 x institutional ULN, tenzij dit een gevolg is van hemolyse, Gilbert's Syndroom, of leverinfiltratie met leukemie
AST/ALT * 3x institutional ULN (of *5x ULN in het geval van leverinfiltratie met leukemie
- Adequate nierfunctie bepaald door serum creatinine binnen laboratorium referentiewaarden OF creatinitieklaring (d.m.v. Cockcroft Gault formule) *50ml/min.
- WBC telling bij randomisatie van $\leq 50,000$ /kubieke milimeter (mm³)., NB: Indien de behandeling niet direct na randomisatie wordt gestart, dient de WBC telling bij start van de behandeling (C1) onder de 50.000/mm³ blijven. Gebruik van hydroxyurea (HU) of leukaferese om aan de inclusiecriteria te voldoen is toegestaan. HU of leukaferese dient te worden gestopt tenminste 24 uur voor de start van studiemedicatie.
- Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd: overeenkomst om abstinente te blijven (onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik te maken van twee geschikte anticonceptiemethoden, waaronder ten minste één methode met een kans op falen van <1% per jaar, tijdens de behandelingsperiode en voor maximaal 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Een vrouw wordt beschouwd in de vruchtbare leeftijd te zijn als ze de postmenopausale toestand (* 12 maanden amenorroe zonder geïdentificeerde oorzaak anders dan de menopauze) niet heeft bereikt, en is geen chirurgische sterilisatie is ondergaan (verwijdering van de eierstokken en / of baarmoeder). Voorbeelden van anticonceptie met een kans op falen van <1% per jaar zijn onder andere het bilateraal afbinden van de eileiders, mannelijke sterilisatie, correct gebruik van hormonale anticonceptiemiddelen die de ovulatie remmen,

hormoon vrijgevend spiraaltjes, en koperspiraaltjes.

De betrouwbaarheid van seksuele onthouding moet worden beoordeeld in relatie met de duur van het onderzoek en de voorkeur en gebruikelijke leven van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv., kalender, ovulatie, symptothermale of postovulatie methoden) en coitus interruptus zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden. Barrièremethoden moeten altijd worden aangevuld met behulp van een spermicide., - Voor mannen tenzij zij permanent steriel zijn door bilaterale orchidectomie: overeenkomst om abstinente te blijven (onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of gebruik maken van contraceptieve maatregelen en de overeenkomst af te zien van het doneren van sperma, zoals hieronder gedefinieerd:

Met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd of zwangere vrouwelijke partners, moeten mannen abstinente blijven of een condoom te gebruiken tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Mannen moeten zich onthouden van het doneren van sperma in dezelfde periode.

De betrouwbaarheid van seksuele onthouding moeten worden beoordeeld met betrekking tot de duur van het onderzoek en de voorkeur en gebruikelijke leven van de patiënt., - Het vermogen om te begrijpen en de bereidheid om een informed consent-formulier te ondertekenen en te voldoen aan alle studie-eisen met inbegrip van de voltooiing van PRO metingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met een eerste recidief met een CR1 duur van >1 jaar en leeftijd <60 jaar,
- Patiënten met een eerder gedocumenteerde AHD zoals: myelodysplastisch syndroom, myeloproliferatieve ziekten (chronische myelomonocytische leukemie, polycytemie vera, primaire myelofibrose, essentiële thrombocythemie) en aplastische anemie,
- AML onderliggend aan een voorgaande chemotherapie die niet gerelateerd is aan leukemie,
- Patiënten die ofwel ongevoelig zijn voor, of een recidief hebben gehad binnen 90 dagen na een therapie met een cumulatieve dosis * 18 g/m² cytarabine. ,
- Patiënten die allogene HSCT hebben ondergaan binnen 90 dagen voor de randomisatie. HSCT moet zijn uitgevoerd in remissie en niet uitgevoerd als 'reddings' therapie (patiënten die een autologe HSCT hebben ontvangen als consolidatie in CR1 komen in aanmerking). ,
- Patiënten die een immunosuppressieve therapie hebben gekregen voor graft versus host disease (GvHD) of voor engraftment syndroom na een autologe stamceltransplantatie binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie.,
- Voorafgaande behandeling met een Murine Double Minute 2 (MDM2) antagonist,
- Patiënten met een klinisch relevante QTc verlenging (QTc> 480 ms), een familiegeschiedenis van lange QT-syndroom, of die momenteel een behandeling

krijgen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen,
- Patiënten die een ander onderzoeks- of commercieel middel of therapie krijgen met de intentie om hun maligniteit te behandelen binnen 30 dagen (of 5 halfwaardetijden) van de eerste ontvangst van de studiemedicatie, behalve hydroxyureum (HU) of leukaferese in patiënten die dit middel moeten blijven gebruiken om hun witte bloedcellen $\times 50,000/\text{mm}^3$ te handhaven. HU of leukaferese moet ten minste 24 uur voorafgaand aan de start van de studiemedicatie worden gestopt.,

- Patiënten met een geschiedenis van een andere maligniteit binnen 5 jaar voor de screening, behalve voor een kwaadaardigheid die in remissie is zonder behandeling voor tenminste 2 jaar voor randomisatie.,

- Patiënten met acute toxiciteiten van een voorafgaande leukemie behandeling die niet verminderd is tot graad $\times 2$ volgens de National Cancer Institute Common Criteria Terminologie voor bijwerkingen (NCI CTCAE), versie 4.03.,

- Patiënten die hun behandeling van matige tot sterke CYP2C8 induceerders en remmers niet tijdelijk kunnen onderbreken (zoals gemfibrozil, die ook een remmer van UGT1A3), CYP2C8 of OATP1B1 / 3 substraten, of sterke CYP3A4-inductoren, zoals gedefinieerd in Tabel 3, tabel 4 en tabel 5 gedurende de behandelingsfase. Deze agenten moeten 7-14 dagen voor aanvang van studiemedicatie beëindigd worden.,

- Patiënten die hun behandeling van orale of parenterale anticoagulantia / anti-bloedplaatjes middelen niet tijdelijk kunnen onderbreken (bijvoorbeeld warfarine, chronische dagelijkse behandeling met aspirine [$> 325 \text{ mg} / \text{dag}$], clopidogrel, dabigatran, apixaban, rivaroxaban) tijdens de behandelingsfase. Deze middelen moet worden gestopt 7 dagen (5 halfwaardetijden) voorafgaand aan de start van de studie medicatie. NB: behandeling met of overstap naar LMWH of UFH is toegestaan, conform lokale routine. Echter, bloedplaatjesniveaus dienen adequaat gemonitord te worden bij deze patiënten (zie protocol).

- Patiënten met een voorgeschiedenis van systemische overgevoelighedsreacties $\times$ graad 2 toegeschreven aan cytarabine of componenten van het geformuleerde product.,

- Patiënten die een ernstige of ongecontroleerde medische aandoening hebben of een andere aandoening die hun deelname aan de studie kan beïnvloeden, het vermogen van de onderzoeker om de patiënt te evalueren beïnvloeden of het vermogen van de patiënt om de studieperiode af te ronden beïnvloeden (zie protocol voor voorbeelden)

- Infectie door de onderzoeker beoordeeld als klinisch ongecontroleerd of een onaanvaardbaar risico voor de patiënt op de inductie van neutropenie, dat wil zeggen patiënten die antimicrobiële middelen gebruiken of zouden moeten gebruiken voor behandeling van een actieve infectie (zie protocol voor voorbeelden)

- Patiënten met een voorgeschiedenis van actieve of chronische infectieuze hepatitis tenzij serologie demonstreert dat de infectie weg is. , - Patiënten

met klinisch significante elektrolyt afwijkingen zoals hypokalemie, hyperkalemie, hypocalcemie, hypercalcemie, hypomagnesemie, en hypermagnesemie van graad > 1 per NCI CTCAE v4.03. Behandeling voor correctie van hoge elektrolyt balans is toegestaan tijdens de screening om aan de geschiktheid te

voldoen.

- Patiënten met een voorgeschiedenis van klinisch significante levercirrose.,
- Patiënten met extramedullaire AML zonder bewijs van systemische betrokkenheid,
- Patienten met actieve CNS leukemie,
- Zwangere patiënten of patiënten die borstvoeding geven., - HIV-positieve patiënten,
- Patiënten die weigeren bloedproducten te ontvangen en / of een overgevoeligheidsreactie voor bloedproducten hebben.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-11-2016
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT
Generieke naam:	Cytarabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NVT

Generieke naam:

Idasanutlin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-01-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-05-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-08-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-11-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-12-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	31-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2014-003065-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02545283
CCMO	NL54789.068.15