

Een fase I / II Open-Label, Dosisverhoging, Veiligheid onderzoek bij personen met mucopolysacharidose Type VI (MPS VI), waarbij het menselijk gen ARSB door middel van adeno-geassocieerde virale vector 8 in de lever gebracht wordt.

Gepubliceerd: 05-03-2018 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Hoofddoel veiligheid: Evaluatie van de veiligheid van systemische intraveneuze toediening van het geneesmiddel voor onderzoek (IMP) bij kinderen en volwassen MPS VI-patiënten. Doel Primaire werkzaamheid: Om de effectiviteit van het IMP te onderzoeken...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Aangeboren metabolismestoornissen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47624

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I / II studie bij MPS VI met virale vector

Aandoening

- Aangeboren metabolismestoornissen

Synoniemen aandoening

enzym defect- lysosomale stapelingsziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Fondazione Telethon

Overige ondersteuning: EU Meusix grant and Fondazione Telethon

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Adeno-geassocieerde virale vector (AAV), ARSB gen, gentherapie, mucopolysacharidose

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatie van veiligheid en verdraagzaamheid van de toediening van ARSB gentherapie door middel van adenovirus vector.

Het primaire eindpunt zal zijn urine GAG uitscheiding niveaus.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn onder andere:

- Leukocyten ARSB niveaus (enzymactiviteit)
- Uithoudingsvermogen, gemeten met 6-minuten wandeltest (6MWT) en 3 minuten trap beklimmen-test (3MSCT),
- Longfunctie met de parameters: Geforceerde vitale capaciteit (FVC) en gedwongen expiratory volume in 1 minuut (FEV1) in coöperatieve deelnemers.

Tertiaire effectiviteits eindpunten omvatten:

- Lengte en gewicht,
- Health Assessment Questionnaire en Childhood Health Assessment Questionnaire (HAQ, CHAQ) scores,

- gezichtsscherpte en oogafwijkingen door volledige oogonderzoek.

Extra verkennende eindpunten zijn onder andere:

- urine en serum GAG niveaus door gevoeliger testen die in onderzoek zijn.
- ARSB eiwitgehalte

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mucopolysaccharidosis VI is een autosomaal recessieve lysosomale stapelingsziekte (LSD), die behoort tot de groep van Mucopolysaccharidoses (MPS). De MPS worden veroorzaakt door tekort aan lysosomale enzymen, welke resulteert in wijdverspreide intra- en extra-cellulaire accumulatie van glycosaminoglycanen (GAG's).

MPS VI, ook bekend als Maroteaux-Lamy syndroom wordt veroorzaakt door een tekort aan het enzym arylsulfatase B

Een tekort aan ARSB resultaten in de intralysosomal opslag en urine-excretie van deze gedeeltelijk afgebroken GAG's.

De biochemische diagnose MPS VI is gebaseerd op de detectie van verhoogde urine dermatansulfaat niveaus en wordt bevestigd door verminderde ARSB activiteit in celextracten. De diagnose wordt meestal bevestigd door een ARSB enzymactiviteit van onder de 10% van de ondergrens van het normale bereik in gekweekte fibroblasten of geïsoleerde leukocyten.

De snelheid van klinische progressie in MPS VI onderwerpen variëren sterk, het genereren van een spectrum van klinische presentatie, variërend van snel naar langzaam progressieve ziekte. Desalniettemin lopen alle patiënten kans op aanzienlijke morbiditeit en meestal vroege mortaliteit. binnen dit spectrum.

De klassieke kenmerken van MPS VI omvatten hydrocephalus en compressie van het ruggemerg, grove gelaatstreken, gehoorverlies, hoornvlies vertroebeling, macroglossie, hartklep ziekte, ademhalingsmoeilijkheden, hepatosplenomegalie, lies en abdominale hernia, dwerggroei / groeivertraging, skelet dysplasie, en stijve gewrichten. De mentale ontwikkeling is meestal normaal, hoewel de fysieke en visuele beperkingen de psychomotorische prestaties beïnvloeden.

Hydrocephalus is een typisch kenmerk van MPS VI. Verhoogde intracraniale druk wordt veroorzaakt door durale verdikking en disfunctie van arachnoid villi.

Typische symptomen van obstructiehydrocephalus zoals vroege hoofdpijn, braken en papilledema ontbreken veelal, hoewel sommige patiënten kampen met snelle visuele achteruitgang.

Visusstoornis komt vaak voor en komt voor bij ongeveer 40% van de patiënten met MPS VI. Oogafwijkingen omvatten corneale troebeling, glaucoom, of een abnormale optische schijf.

Aorta en mitralisklep valvulaire disfunctie, voornamelijk als gevolg van verkalkte stenotische kleppen, zijn de meest prominente cardiale afwijkingen.

Bijkomende complicaties in verband met de anatomische en pathologische veranderingen in de luchtwegen zijn: obstructieve slaapapneu, longontsteking en gehoorverlies. Bovenste luchtweg obstructie en verminderde longcapaciteit leiden vaak tot obstructieve slaapapneu. Minder vaak worden slaperigheid overdag, groeiachterstand, pulmonale hypertensie en cor pulmonale gezien. Gedrags- en leerproblemen kunnen ook optreden als gevolg van verstoorde slaap. Terugkerende longontsteking kan secundair leiden tot een verminderde longfunctie en secretie van de luchtwegen. Recidiverende otitis en geleidende gehoorverlies zijn veel voorkomend in MPS VI.

Hepatomegalie is altijd aanwezig en een vergrote milt wordt in ongeveer de helft van de proefpersonen gezien. Navelstreng en / of liesbreuken zijn algemeen voorkomend.

Skelet veranderingen zijn treffende voorbeelden van dysostosis multiplex. Een groot hoofd en een vervormde borst kunnen bij de geboorte aanwezig zijn. Klauw hand misvormingen zijn klassieke kenmerken en zenuw beknellingsyndromen, in het bijzonder van de carpal tunnel, komen vaak voor.

Vooruitgang in het begrijpen van de biochemische en moleculaire basis van LSD's hebben geleid tot de ontwikkeling van specifieke behandelingen. Naast ondersteunende zorg zijn specifieke therapieën ontwikkeld om de deficiënte enzym hematopoietische stamcel transplantatie (HSCT) en enzymvervangingstherapie (ERT) verschaffen.

Enzym vervangende therapie (ERT), goedgekeurd door de FDA heeft een aantal beperkingen

1) rhARSB heeft een korte halfwaardetijd waarvoor wekelijkse intraveneuze infusies nodig zijn, die een risico op allergische reacties geven en vaak een centrale veneuze toedieningsweg nodig hebben.

2) op sommige organen en weefsels heeft ERT onvoldoende effect, waarschijnlijk vanwege de beperkte biodistributie van rhARSB. Bijvoorbeeld, hartfunctie en visus verbeteren niet met ERT

3) de kosten van ERT is extreem hoog, waardoor een aanzienlijke last ontstaat voor de gezondheidszorg

Doel van het onderzoek

Hoofddoel veiligheid: Evaluatie van de veiligheid van systemische intraveneuze toediening van het geneesmiddel voor onderzoek (IMP) bij kinderen en volwassen MPS VI-patiënten.

Doel Primaire werkzaamheid: Om de effectiviteit van het IMP te onderzoeken door middel van metingen van een klinisch relevante biochemische eindpunt bij kinderen en volwassenen MPS VI-patiënten

Onderzoeksopzet

Deze Fase I / II klinische trial is bedoeld als een open-label dosis escalatie studie en zal als een multi-center klinische trial worden uitgevoerd, waarbij het Department of Translational Medicine (DISMET) van "Federico II" Universiteit van Napels, Italië als primaire onderzoekscentrum is.

Als secundaire onderzoekscentra doen

- Centrum voor Lysosomale en Metabole Ziekten, afdeling kindergeneeskunde, Erasmus MC Universitair Medisch Centrum, Rotterdam, Nederland en
- het Children's Hospital, Hacettepe University, Ankara, Turkije mee.

De IMP toediening zal worden uitgevoerd in het DISMET van "Federico II" Universiteit, Napels, Italië; zowel in de primaire als in de secundaire onderzoekscentra zullen de screening en de follow-up bezoeken en evaluaties plaatsvinden.

De studie volgt een adaptief ontwerp en de startdosering is 6×10^{11} genome copies (GC) van de vector per kg lichaamsgewicht.

Afhankelijk van de veiligheid parameters verzameld bij de eerste drie deelnemers van de startdosering, volgt een dosisverhoging (2×10^{12} GC / kg) of inschrijving van twee extra deelnemers op dezelfde dosis of het verplaatsen van drie deelnemers naar een lagere dosis (2×10^{11} gc / kg).

Het tijdsinterval tussen elke deelnemer in de twee lagere dosagroepen is minimaal 6 weken. Het tijdsinterval tussen deelnemers binnen de hoge dosisgroep is ten minste 14 weken.

Dosisverhoging zal pas worden uitgevoerd na ten minste 6 weken na de toediening van IMP in de laatste deelnemer van de startdosering cohort, zodra de veiligheid uitkomstmaten zijn verzameld.

Elke DLT of iedere fase die een escalatie of de-escalatie vereist, zal worden gerapporteerd en met de DSMB worden besproken

Vijf protocol fasen zijn gepland:

- 1) Recruitement fase, waarin de deelnemer wordt geïnformeerd en informed consent gevraagd zal worden.
- 2) Screening fase, waarin de in en exclusiecriteria volgens het protocol zal worden geëvalueerd.
- 3) Baseline fase van het einde van de screeningsfase tot de IMP toedieningsfase.
- 4) Behandeling fase dag 0, d.w.z. de dag van IMP toediening.
- 5) Follow-up fase van IMP injectie totdat + 3 jaar vanaf IMP

Onderzoeksproduct en/of interventie

IMP toediening zal worden uitgevoerd door de perifere intraveneuze toegang met behulp van een commercieel verkrijgbare infuuspomp en apparaten die ontworpen voor intraveneuze toediening van medicijnen en oplossingen

Inschatting van belasting en risico

Voordelen van gentherapie versus ERT

Zoals eerder beschreven is ERT met rhARSB (Naglazyme) goedgekeurd door de FDA en de EMA en wordt momenteel aanbevolen voor MPS VI (Giugliani et al., 2007; Giugliani et al., 2014). Drie klinische studies met Naglazyme zijn beschreven en de grootste studie met 56 MPS VI patiënten liet langdurige reductie van uGAG*s en verbeteringen in het uithoudingsvermogen zien (Harmatz et al., 2008). Echter ERT heeft verschillende beperkingen. Ten eerste heeft rhARSB een korte halveringstijd die wekelijkse intraveneuze infusies vereist die risico geven op een allergische reactie en vaak een centrale veneuze toegang vereisen die risico*s op sepsis geven. Ten tweede sommige organen en weefsels worden niet gecorrigeerd door een beperkte biodistributie. Bijvoorbeeld in MPS VI patiënten heeft ERT de hartfunctie verbeterd, de visuele beperking en de botdichtheid verbeterd, terwijl inconsistente resultaten zijn gerapporteerd in longvolumes (FEV1 en FVC), obstructieve apneeparameters, gezamenlijke bewegingsbereik en stijfheid (Harmatz et al., 2006; Harmatz et al., 2008; Harmatz et al., 2005a; Harmatz et al., 2004). Ten derde zijn ERT-kosten extreem hoog, waardoor de toegang tot behandeling beperkt is vooral in onderontwikkelde landen. Om deze redenen geloven we dat gentherapie met een enkele systemische toediening enorm potentieel heeft om langdurige expressie en afscheiding van ARSB enzym uit lever te realiseren, wat resulteert in biochemische correctie en uiteindelijk in klinisch voordeel voor MPS VI-patiënten, zoals waargenomen in diermodellen (Cotugno et al., 2011; Cotugno et al., 2010; Ferla et al., 2014; Ferla et al., 2013; Tessitore et al., 2008).

Onze resultaten in niet-klinische modellen suggereren dat gentherapie: -effectiever is dan ERT. Wij geloven dat dit mogelijk is, en zelfs waarschijnlijk, gebaseerd op de stabiele en lange termijn expressie en fenotypisch herstel die we hebben gerealiseerd met behulp van genoverdracht in grote diermodellen (Cotugno et al., 2011; Ferla et al., 2013). In scherp contrast tot de gentherapie, dalen de ARSB-niveaus binnen tijdens de ERT een paar uur na het infuus (Harmatz et al., 2005d) naar baseline. Gezien het significante verschil in ARSB farmacokinetiek tussen de twee benaderingen, veronderstellen wij dat de stabiele niveaus van enzym bij gentherapie resulteren in verbeterde biodistributie naar lichaamsdelen die moeilijk bereikbaar zijn met ERT, zoals bot of kraakbeen. Het potentieel voor langdurige ziektecorrectie wordt inderdaad ondersteund door de klinische trial van hemofilie B met AAV2 / 8 voor factor IX expressie (Nathwani et al., 2011, Nathwani et al., 2014). Dit onderzoek toonde op lange termijn de expressie van factor IX op niveaus, die voldoende waren om de bloeding diathese te verbeteren, met weinig bijwerkingen.

- kan de verschillende infusen met ERT vermijden: onze gegevens in niet-klinische modellen van MPS VI tonen aan dat een enkele intravasculaire toediening van AAV2 / 8.TBG.felineARSB resulteert in expressie van therapeutische niveaus van ARSB gedurende maximaal 6 jaar, het laatste tijd punt van onze observatie (Ferla et al., 2014, Cotugno et al 2011, Ferla ongepubliceerde data). Daarom kan de gentherapie het ongemak dat verband houdt met de wekelijkse infusies voorkomen. Bovendien kunnen infusies van rhARSB geassocieerd worden met immuungemedieerde anafylactoïde reacties, vermoedelijk door frequente infusies van het recombinante eiwit. Het risico op dergelijke reacties kan vermeden worden door de enkele toediening van de gentherapievector die ARSB tot expressie brengt.

-Infusie met de IMP

De infusie kan reacties geven (koorts, huiduitslag, lage bloeddruk, ademhalingsmoeilijkheden, of overlijden)

-Immuun reactie op de IMP

Het immuunresponsstelsel kan antilichamen produceren tegen de vector zoals bij alle virussen. Deze antilichaamrespons zal elke toekomstige toediening van hetzelfde vector serotype , voorkomen, omdat de neutraliserende antilichamen (NAB) tegen AAV de levertransductie volledig verhinderen (Ferla et al., 2013; Wang et al., 2010). Echter, deelname aan gentherapie studies met behulp van een andere vector of verschillende AAV vector serotypes kan nog steeds mogelijk zijn.

-ontsteking van de lever

In een klinisch onderzoek met de AAV2 / 2-vector die de menselijke Factor IX tot expressie brengt, werd een onverwachte transiënte stijging in transaminasen, die enkele weken na vectorinfectie begon, waargenomen bij 2 van de 7 proefpersonen. Deze toename van leverenzymen was asymptomatisch en van voorbijgaande aard, de transaminasen normaliseerden na 6-8 weken (Manno et al., 2006). Deze complicatie wordt geacht secundair te zijn aan eerdere blootstelling van de deelnemers aan hetzelfde virus. Het is niet bekend of deze leverontsteking, als het voorkomt, transient zou zijn of zou leiden tot langdurige schade. In de meest recente klinische studie voor hemofilie B, uitgevoerd met gebruikmaking van hetzelfde AAV-vector serotype dat in onze studie werd voorgesteld, werd de toename van leverenzymen waargenomen bij de hogere dosis en deze werden gecontroleerd met een korte gang van prednisolon (Nathwani et al., 2011; Nathwani et al., 2014).

-Verspreiden van virus naar andere lichaamsdelen:

Na de IMP-infusie is het mogelijk dat de vector zich verspreidt in verschillende weefsels van het lichaam. Er bestaat een theoretisch risico dat vectordeeltjes de genetische informatie van kiemcellen of sperma kunnen binnengaan. Bij dosis-escalatie studies met AAV2 / 2 en AAV2 / 8-vectoren die de menselijke Factor IX tot expressie brengen, werd vector DNA gedetecteerd in

het sperma, wat de mogelijkheid van germline transmissie verhoogd (Manno et al., 2006; Nathwani et al., 2011; Nathwani et al., 2014). De aanwezigheid van virale vector DNA in de sperma bleek echter in alle proefpersonen van voorbijgaande aard, waarbij jongere patiënten sneller klaren dan ouderen. Bovendien laten dierstudies zien dat AAV2 / 2 niet direct spermatogonia transduceert (Arruda et al., 2001; Couto et al., 2004). Bovendien is vectoruitscheiding in konijnsperma van voorbijgaande aard en er is geen late herhaling van AAV-serotypes 2, 5, 6 en 8 gevonden over verschillende opeenvolgende cycli van spermatogenese (Favaro et al., 2011; Favaro et al., 2009; Schuettrumpf et al., 2006; Arruda et al., 2001). We hebben ook een GLP germline transmissie studie uitgevoerd in mannelijke konijnen (nr. 20140052TLP), die aantoonde dat AAV2 / 8.TBG.hARSB shedding in sperma transient is. Dit is in strijd met de mogelijkheid van transductie van vroege spermatogenese precursors blootgesteld aan AAV8 tijdens de bloed verspreiding aan de gonaden. Daarom kan het risico op kiemtransmissie als minimaal beschouwd worden. In eerdere klinische studies die gebaseerd zijn op systemische toediening van AAV's, werd deze potentiële complicatie echter voorkomen door alle proefpersonen aan te raden om sperma op te slaan voorafgaand aan deelname aan het onderzoek en om condooms te gebruiken totdat het sperma negatief was voor de vector.

Het mogelijke risico op kanker door de IMP:

Het eerste bewijs over het risico op kanker kwam uit een studie in MPSVII-muizen die bleek hepatocellulair carcinoom te ontwikkelen na neonatale AAV-injecties (Donsante et al., 2007). Deze bevindingen werden ook recenter waargenomen in methylmalonic acidemie muizen die ook enkele maanden na een neonatale AAV-injectie hepatocellulaire carcinoom ontwikkelde en vector integratie en overexpressie van microRNA-341 (Mir341) proximaal voor de Rian locus, die geen orthologen bij mensen heeft (Chandler et al., 2015) lieten zien. Op dezelfde manier werd een hogere frequentie van hepatocellulair carcinoom waargenomen in molybdeen cofactor-deficiënte muizen geïnjecteerd met AAV als pasgeborenen (Reiss en Hahnewald, 2011). In tegenstelling hiermee werden in 18 maanden geen bewijs van insertieve mutagenese en kanker waargenomen bij volwassen muizen (Li et al., 2011), bij honden voor een periode van 8 jaar (Niemeyer et al., 2009) en bij niet-menselijke primaten tot 5 jaar (Nathwani et al., 2011).

Een recente studie vond klonale integratie van AAV2 in 11 van 193 gevallen van hepatocellulair carcinoom. Deze AAV2-integraties vonden plaats in bekende kanker genen (CCNA2, TERT, CCNE1, TNFSF10 en KMT2B), wat leidt tot overexpressie van de target genen. Tumoren met virale integratie ontwikkelen voornamelijk in non-cirrotische lever (9 van 11 gevallen) en zonder bekende risicofactoren (6 van 11 gevallen), die een pathogene rol voor AAV2 voor deze patiënten suggereren (Nault et al., 2015). Het Integratiepatroon van recombinant AAV's is echter anders dan die van wild type AAV's (Huser et al 2014) en het grote verschil tussen het hoge percentage AAV2-infectie in de menselijke populatie en het zeldzame voorkomen van HCC met AAV2-integratie toont de veiligheid. Daarnaast heeft een recente studie getoond dat

recombinant AAV5 integratie niet geassocieerd wordt met lever genotoxiciteit bij niet-menselijke primaten en patiënten (Gil-Farina et al. 2016)

Contactpersonen

Publiek

Fondazione Telethon

Via Varese, 16b Via Varese,16 b
Roma 00185
IT

Wetenschappelijk

Fondazione Telethon

Via Varese, 16b Via Varese,16 b
Roma 00185
IT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. deelnemers hebben een gedocumenteerde biochemische en moleculaire diagnose van MPS VI. De testen op homozygote of samengesteld heterozygote ziekte, veroorzaakt door mutaties van het ARSB gen, moeten zijn uitgevoerd door een erkend laboratorium.
2. deelnemers zijn 4 jaar of ouder.
3. deelnemers hebben de laatste 12 maanden Enzyme Replacement Therapy (ERT) ondergaan, vooraf aan de werving en gaan door met ERT tot 7-14 dagen voor de IMP toediening.
4. Informed consent, en de bereidheid zich te houden aan het protocol en de vereiste langetermijnopvolging, zoals blijkt uit schriftelijke geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemers die niet of niet bereid zijn om aan de eisen van de studie te voldoen.
2. Deelname aan een klinische studie met een onderzoeksmiddel in de 6 maanden voorafgaand aan de inschrijving in dit onderzoek.
3. Deelnemers die de 6MWT niet kunnen uitvoeren.
4. Geschiedenis van ernstige anafylactische reactie op Naglazyme bij patiënten die ERT krijgen die de veiligheid kunnen beïnvloeden (met ernstige reactie wordt een gebeurtenis bedoeld met ademhalingsstoornissen die levensbedreigend zijn).
5. Aanwezigheid van tracheostomie of behoefte aan ademhalingsondersteuning.
6. deelnemers met tekenen van een progressieve ernstige spieraandoening, waarbij in de eerste zes maanden na inschrijving nekchirurgie nodig is.
7. Serum AST of ALT boven de bovengrens van het normale bereik bij de baseline evaluaties (Baseline 2, -5 dagen).
8. Co-existentie van chronische ziekten of klinisch relevante abnormale baseline laboratorium waarden; infecties met hepatitis B, C of HIV (Baseline 1).
9. Systemische corticosteroïdtherapie of andere immunosuppressieve / immunomodulerende geneesmiddelen binnen 2 weken voor IMP-toediening.
10. Vrouwelijke personen van vruchtbare leeftijd die zwanger zijn of borstvoeding geven, of onwillig zijn om effectieve anticonceptie te gebruiken gedurende ten minste één jaar na de IMP-toediening.
11. Vruchtbare mannelijke personen die niet bereid zijn mannelijke preventiemiddelen zoals condoom te gebruiken.
12. Een andere toestand, die de deelnemer niet in staat zou stellen de follow-up onderzoeken te voltooien in de studie en dat naar het oordeel van de onderzoeker de deelnemer ongeschikt zou maken voor de studie.
13. Detecteerbare serum neutraliserende antilichamen (NAB) tegen AAV8 vector (screening)
14. Aanwezigheid van anti-ARSB serumantilichamen boven de detectiegrens van de assay (anti-ARSB titer > 31250 of positief aan de waarde van verdunning 1:10 volgens de uitgevoerde assay) bij de screening.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 31-05-2017

Aantal proefpersonen: 4

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-10-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2016-002328-10-NL
CCMO	NL60768.000.17