

EEN FASE III, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND PLACEBOGECONTROLEERD MULTICENTERONDERZOEK TER BEOORDELING VAN DE WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VAN BALOXAVIR MARBOXIL IN COMBINATIE MET EEN STANDAARD NEURAMINIDASEREMMER BIJ GEHOSPITALISEERDE PATIËNTEN MET ERNSTIGE INFLUENZA

Gepubliceerd: 07-03-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Dit onderzoek beoordeelt de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van baloxavir marboxil in combinatie met een standaard (standard-of-care, SOC) neuraminidaseremmer (NAI) (d.w.z. oseltamivir, zanamivir of peramivir) vergeleken met een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48962

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CP40617

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

griep, Influenza

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Hoffmann-La Roche

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Baloxavir Marboxil, Gehospitaliseerde patienten, Influenza, Neuraminidaseremmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

* TTCl is gedefinieerd als:

- tijd tot ontslag uit het ziekenhuis OF

- tijd tot NEWS2 van * 2 die 24 uur aanhoudt

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire eindpunten:

* Responspercentages van de ordinale zespuntsschaal op dag 7

* Tijd tot klinische respons op basis van temperatuurbereiken, zuurstof verzadiging, ademhalingsstatus, hartslag en ziekenhuisopname status.

Andere secundaire eindpunten:

* Incidentie van mechanische beademing

* Duur van mechanische beademing

* Incidentie van ICU-verblijf

* Duur van ICU-verblijf

- * Tijd tot klinisch falen, gedefinieerd als tijd tot overlijden, mechanische ventilatie of ICU-opname, overeenkomend met categorie 6, 5, respectievelijk 4 van de ordinale schaal vanaf baseline
- * Tijd tot ontslag uit het ziekenhuis
- * Incidentie van influenzagerelateerde complicaties na behandeling
- * Mortaliteit op dag 7
- * Mortaliteit op dag 28
- * tijd tot NEWS2 van * 2 die 24 uur aanhoudt

Verkennde eindpunten:

- * Tijd tot klinische response op basis van temperatuurbereik, zuurstofverzadiging, respiratoire toestand, hartslag en hospitalisatiestatus

Virologische eindpunten:

- * Tijd tot stoppen van de virusuitscheiding, door middel van virale titer
- * Tijd tot stoppen van de virusuitscheiding, door middel van RT-PCR
- * Verandering in influenzavirustiter en in de hoeveelheid viraal RNA (RT-PCR) ten opzichte van baseline op elk tijdstip
- * Aandeel patiënten met een positieve influenzavirustiter en aandeel patiënten met een positieve RT-PCR op elk tijdstip
- * AUC in virustiter en in de hoeveelheid viraal RNA (RT-PCR)
- * Polymorfe en door de behandeling veroorzaakte aminozuursubstituties in de PA-, PB1-, PB2- en NA-genen
- * Geneesmiddelgevoeligheid bij patiënten met een evalueerbaar virus

Veiligheidseindpunt:

- * De incidentie en ernst van ongewenste voorvallen ('adverse events', AE's) en ernstige ongewenste voorvallen ('serious adverse events', SAE's) vergelijken
- * Incidentie van AE's die tot stopzetting leiden
- * Aandeel patiënten met ALT en AST boven baseline en $>3 \times \text{ULN}$, $>5 \times \text{ULN}$, $>10 \times \text{ULN}$ na behandeling

Farmacokinetisch eindpunten:

- * Plasmaconcentraties van baloxavir (actieve metaboliet) op gespecificeerde tijdstippen
- * Na elke dosis wordt predosisconcentratie en de 24-uur postdosis samengevat
- * Niet-compartmentele PK-parameters zoals AUC, C_{max} en t_{1/2} (alleen voor patiënten die sequentiële PK-bemonstering ondergaan)

Exploratieve smaakwaardering en aanvaardbaarheid eindpunt:

- * Aantal en percentage patiënten dat elke smaakwaardering en aanvaardbaarheidsrespons meldt bij elk tijdstip

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Influenzavirusinfectie kan leiden tot ernstige gevolgen bij patiënten met een onderliggende medische co morbiditeit of in andere kwetsbare groepen met een risico op complicaties. Bijvoorbeeld, influenza predisponeert individuen tot secundaire bacteriële infectie, die zich in ernst kan ontwikkelen

en leiden tot een slechte prognose. Anders serieuze complicaties kunnen zich ook ontwikkelen, waaronder hart- en neurologische complicaties.

Er zijn geen goedgekeurde geneesmiddelen waarvoor een vergunning is verleend voor de behandeling van in het ziekenhuis opgenomen patiënten met influenza; behandelingsrichtlijnen onderschrijven echter het gebruik van NAI's, zoals oseltamivir,

in de gehospitaliseerde populatie. Baloxavir marboxil lijkt een significante virologische werkzaamheid te hebben en biedt de mogelijkheid om griep effectiever te behandelen in de gehospitaliseerde bevolking in vergelijking met de momenteel beschikbare behandelingen.

Preklinische studies van baloxavir marboxil in combinatie met NAI's hebben aangetoond

synergistische effecten op remming van virale replicatie te hebben. Van Baloxavir

marboxil in combinatie met een NAI wordt verwacht dat het een grotere vermindering geeft van de virale belasting dan alleen baloxavir marboxil of alleen een NAI.

Daarom is een actief-gecontroleerde studie om de werkzaamheid en veiligheid van Baloxavir te beoordelen

marboxil bij gehospitaliseerde patiënten met influenza gerechtvaardigd behoefte en ziektelast bij gehospitaliseerde patiënten aan te pakken. Zie rationale in protocol.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek beoordeelt de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van baloxavir marboxil in combinatie met een standaard (standard-of-care, SOC) neuraminidaseremmer (NAI) (d.w.z. oseltamivir, zanamivir of peramivir) vergeleken met een overeenkomstige placebo in combinatie met een SOC NAI bij gehospitaliseerde patiënten met influenza. De specifieke doelstellingen en overeenkomstige eindpunten van het onderzoek worden hieronder beschreven. In dit protocol verwijst 'onderzoeksbehandeling' naar baloxavir marboxil of de overeenkomstige placebo. De onderzoeksbehandeling wordt gegeven in combinatie met een SOC NAI.

Primaire doelstelling & eindpunt

* De klinische werkzaamheid van baloxavir marboxil plus een SOC NAI beoordelen vergeleken met een overeenkomstige placebo plus een SOC NAI. Eindpunt: Tijd tot klinische verbetering (gedefinieerd als tijd tot ontslag uit het ziekenhuis OF tijd tot NEWS2 van minder dan of gelijk aan 2 gedurende 24 uur.

Werkzaamheidsdoelstellingen

* De klinische werkzaamheid van baloxavir marboxil plus een SOC NAI beoordelen vergeleken met een overeenkomstige placebo plus een SOC NAI

5 - EEN FASE III, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND PLACEBOGECONTROLEERD MULTICENTERONDERZ ...

Virologische doelstellingen

- * De virologische activiteit van baloxavir marboxil plus een SOC NAI beoordelen vergeleken met een overeenkomstige placebo plus een SOC NAI
- * De polymorfe en door de behandeling veroorzaakte aminozuursubstituties in de PA-, PB1-, PB2- en NA-genen en de geneesmiddelgevoeligheid bij patiënten met een evalueerbaar virus beoordelen

Veiligheidsdoelstelling (vervolg)

- * De veiligheid van baloxavir marboxil plus een SOC NAI beoordelen vergeleken met een bijpassende placebo plus een SOC NAI bij gehospitaliseerde patiënten met influenza

Farmacokinetische doelstelling

- * De farmacokinetiek van baloxavir bij enkel- en meervoudige doses beoordelen

Exploratieve smaakwaardering en aanvaardbaarheid doelstelling

- * *De smaakwaardering en aanvaardbaarheid van de orale suspensie beschrijven bij ziekenhuispatiënten met influenza

Onderzoeksopzet

Beschrijving van het onderzoek

Dit is een fase III, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van baloxavir marboxil in combinatie met een SOC NAI (d.w.z. oseltamivir, zanamivir of peramivir) te onderzoeken, vergeleken met een overeenkomstige placebo in combinatie met een SOC NAI bij ongeveer 240 gehospitaliseerde volwassen en adolescente patiënten (* 12 jaar oud) met influenza.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten worden zo snel mogelijk na de screening gerandomiseerd, op voorwaarde dat er nog geen 96 uur is verstreken vanaf het optreden van de symptomen, en de patiënten gehospitaliseerd zijn (inclusief beoordeling op spoedeisende hulpafdelingen, in afwachting van opname op een ziekenhuisafdeling). Patiënten worden in een verhouding van 2:1 ingedeeld naar baloxavir marboxil of naar een overeenkomstige placebo. De onderzoeksbehandeling moet worden gegeven in combinatie met een SOC NAI volgens de voorkeur van de onderzoeker (d.w.z. oseltamivir, zanamivir of peramivir). Hernieuwde screening van patiënten die niet aan de inclusie- en exclusiecriteria voldoen is slechts eenmaal toegestaan, op voorwaarde dat er nog geen 96 uur is verstreken tussen het optreden van de symptomen en de randomisatie. Baloxavir marboxil wordt toegediend in een op gewicht gebaseerde dosering (40 mg voor patiënten die 40 tot <80 kg wegen, 80 mg voor patiënten die > 80 kg wegen) op dag 1 en 4, en ook op dag 7, indien op dag 5 geen klinische verbetering is opgetreden volgens de in het protocol gedefinieerde criteria. De behandeling met een SOC NAI (d.w.z. oseltamivir, zanamivir of peramivir) dient te worden toegediend overeenkomstig de plaatselijke klinische praktijk. Om het nut van de combinatie met baloxavir marboxil of de overeenkomstige placebo volledig te kunnen bestuderen, moet het doseringsschema van de SOC NAI erop gericht zijn dat de antivirale activiteit van dag 1 tot

dag 5 gehandhaafd wordt. De SOC NAI-behandeling kan worden verlengd tot dag 10 of daarna, naar goeddunken van de onderzoeker en in overeenstemming met de plaatselijke klinische praktijk. Het onderzoek bestaat uit twee perioden: een 10-daagse behandelingsperiode en een 25-daagse follow-upperiode. De maximale duur van het onderzoek per patiënt bedraagt daarom 35 dagen. De uit te voeren onderzoeksbeoordelingen omvatten het volgende: lichamelijk onderzoek, vitale lichaamsfuncties, beoordeling van het bewustzijn, aan- of afwezigheid van ademhalingsondersteuning, ongewenste voorvallen, gelijktijdige behandelingen, klinisch laboratoriumonderzoek en nasofaryngeale uitstrijkjes. Een extern onafhankelijk Data Monitoring Committee (iDMC) zal de veiligheid beoordelen volgens de beleidslijnen en procedures als vermeld in een iDMC-charter

Inschatting van belasting en risico

Procedure

- * Nasofaryngeaal uitstrijkje
- * Screening (mogelijk tweemaal)
- * Dag 2, 3, 4, 5, 7, 10
- * Verdere uitstrijkjes na dag 10 worden alleen afgenomen als uw onderzoeksarts dit op basis van uw herstel van de griep nodig vindt

Mogelijke risico's

- * Het neusuitstrijkje kan onaangenaam zijn

Procedure

- * Tracheale aspiraties (uit de luchtpijp) Als de patient geïntubeerd is
- * Zelfde tijdstippen als nasofaryngeaal uitstrijkje, maar alleen als de patient geïntubeerd is.

Mogelijk risico op schrammen of blauwe plekken en kan ongemak veroorzaken. Andere minder vaak voorkomende bijwerkingen kunnen bestaan uit onregelmatige hartslag, schade aan het tracheaslijmvlies en mogelijke kans op infectie

Procedure

- * Bloedmonster (ongeveer 1 eetlepel bij screening/op dag 1, en ongeveer * eetlepel of minder op elke dag vermeld na screening/dag 1)
- * Screening/dag 1 (4-5 bloedafnames)
- * Dag 2 (1 bloedafname)
- * Dag 4 (1*2 bloedafnames)
- * Dag 5 (1 bloedafname)
- * Dag 7 (1*2 bloedafnames)
- * Dag 10 (1 bloedafname)
- * Dag 11 tot 30 (1 bloedafname tijdens deze periode). Als de patient tijdens deze periode in het ziekenhuis blijft, worden alleen extra afnames uitgevoerd als dit nodig is
- * Eventuele ongeplande bezoeken (als de onderzoeksarts denkt dat dit nodig is)
- * Dag 35 (1 bloedafname)

Mogelijke risico's

- * Het afnemen van bloed kan pijn, blauwe plekken of infectie veroorzaken op de plaats waar de naald is ingebracht. Sommige mensen

worden duizelig, vallen flauw of krijgen maagklachten wanneer hun bloed wordt afgenomen.

Screening/dag 1 * Op de eerste dag zullen een aantal procedures worden uitgevoerd om te bekijken of de patient aan de criteria voldoet om aan het onderzoek te mogen meedoen (screening). Er zullen ook een aantal procedures worden uitgevoerd nadat de patient de eerste dosis onderzoeksbehandeling heeft gekregen (dag 1).

Niet-invasieve procedures met minimale risico's

- * Bespreking van medische voorgeschiedenis, inclusief medicatie bij screening.
- * Registratie van demografische gegevens, zoals leeftijd, geslacht en ras/etnische afkomst bij screening
- * Lichaamsfuncties: temperatuur, hartslag, bloeddruk, ademhalingsfrequentie, zuurstofconcentratie in circulerende bloed
- * Screening
- * Elke dag tijdens verblijf in het ziekenhuis regelmatig om te controleren; bijvoorbeeld vier keer per dag
- * Elk bezoek na het verlaten van het ziekenhuis (als de onderzoeksarts denkt dat dit nodig is)
- * Volledig lichamelijk onderzoek (inclusief lengte en gewicht) bij screening/dag 1
- * Beperkt lichamelijk onderzoek (mogelijk inclusief lengte of gewicht)
- * Elke dag tijdens verblijf in het ziekenhuis (als de onderzoeker denkt dat dit nodig is)
- * Elk bezoek na het verlaten van het ziekenhuis (als de onderzoeksarts denkt dat dit nodig is)
- * Bespreking van veranderingen in gezondheid of medicatie
- * Elke dag tijdens verblijf in het ziekenhuis
- * Elk bezoek na het verlaten van het ziekenhuis
- * Elektrocardiogram (ecg bij screening en dag 2
- * Röntgenopname of CT-scan van de borstkas bij Screening/dag 1
- * Urinemonster voor zwangerschapstest (alleen bij vrouwen, die zwanger kunnen worden)

Moment

- * Eventuele ongeplande bezoeken (als de onderzoeksarts denkt dat dit nodig is)
- * Dag 35
- * Serum monster voor zwangerschapstest (alleen bij vrouwen, die zwanger kunnen worden)

Moment

- * Screening

Contactpersonen

Publiek

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

Wetenschappelijk

Hoffmann-La Roche

Grenzacherstrasse 124
Basel 4070
CH

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)

- Volwassen patiënten: Een informatie- en toestemmingsformulier ondertekend door iedere patiënt die in staat is toestemming te verlenen of, indien de patiënt niet in staat is toestemming te verlenen, ondertekend door zijn of haar wettelijke/gemachtigde vertegenwoordiger
- Adolescente patiënten die niet in staat zijn wettelijke toestemming te verlenen: er wordt schriftelijke geïnformeerde toestemming voor deelname aan de studie verkregen van de ouders of wettelijke voogd van de patiënt, afhankelijk van het begripsniveau van de patiënt en diens vermogen om instemming te

9 - EEN FASE III, GERANDOMISEERD, DUBBELBLIND PLACEBOGECONTROLEERD MULTICENTERONDERZ ...

2-05-2025

verlenen.

- Leeftijd * 12 jaar op het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier/instemmingsformulier.
- In de ogen van de onderzoeker in staat zijn om het onderzoeksprotocol na te leven.
- Patiënten die gehospitaliseerd moeten worden wegens ernstige influenza, of die influenza oplopen tijdens hospitalisatie en waarvan de ernst een verlenging van de hospitalisatie noodzakelijk maakt
- Diagnose influenza A en/of B door middel van een positieve Rapid Influenza Diagnostic Test (RIDT) of reverse transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR)
- Positieve resultaten van lokale onderzoeken zijn aanvaardbaar mits deze binnen 24 uur voor de screening zijn uitgevoerd.

Patiënten met een negatieve RIDT kunnen worden toegelaten indien influenza vermoed wordt op grond van lokale surveillancegegevens of indien de patiënt melding maakt van contact met een bekend geval van influenza in de voorafgaande 7 dagen en aan alle overige toelatingscriteria wordt voldaan

- Het tijdsverloop tussen het optreden van de symptomen en de randomisatie bedraagt minder dan 96 uur

Het optreden van symptomen wordt gedefinieerd als het tijdstip waarop de patiënt ten minste één nieuw algemeen symptoom ervaart (bijv. hoofdpijn, koortsigheid of koude rillingen, spier- of gewrichtspijn, vermoeidheid), ademhalingssymptomen (bijv. hoesten, keelpijn, verstopte neus) of koorts.

- Een score van * 4 op basis van de National Early Warning Score 2 (NEWS2)
- De patiënten moeten objectieve ernstcriteria hebben die gedefinieerd worden door ten minste een van de volgende criteria:

Vereist beademing of aanvullende zuurstof om de ademhaling te ondersteunen

Heeft een complicatie in verband met influenza die hospitalisatie vereist (bijv. longontsteking, betrokkenheid van het CZS, myositis, rabdomyolyse, acute exacerbatie van chronische nierinsufficiëntie, astma of chronische obstructieve longziekte [COPD], ernstige uitdroging, myocarditis, pericarditis, exacerbatie van ischemische hartziekte)

- Voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen: Akkoord gaan met seksuele onthouding (afzien van heteroseksuele gemeenschap) vrouwen moeten seksuele onthouding toepassen of gebruikmaken van anticonceptiemiddelen met een misluktingspercentage van <1% per jaar gedurende de behandelingsperiode en ten minste 28 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling. Hormonale anticonceptiemethoden moeten worden aangevuld met een barrièremethode. Een vrouw wordt beschouwd als in staat om kinderen te krijgen als ze haar eerste menstruatie heeft gehad, nog geen postmenopauzale status heeft bereikt (* 12 aaneengesloten maanden van amenorroe zonder andere vastgestelde oorzaak dan menopauze) en geen operatieve sterilisatie heeft ondergaan (verwijdering van de eierstokken en/of de baarmoeder).

Voorbeelden van anticonceptiemethoden met een misluktingspercentage van <1% per jaar zijn onder andere bilaterale afbinding van de eileiders, sterilisatie van de mannelijke partner, anticonceptiemiddelen die ovulatie remmen,

intra-uteriene middelen met hormoonafgifte (hormoonspiraal) en intra-uteriene middelen met koper (koperspiraal).

De betrouwbaarheid van seksuele onthouding dient beoordeeld te worden in verband met de duur van het klinische onderzoek en de voorkeurs- en gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale of post-ovulatiemethode) en voortijdige terugtrekking zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die voorafgaand aan de screening meer dan 48 uur lang een antivirale behandeling voor influenza hebben gekregen
- Patiënten die baloxavir marboxil hebben gekregen voor de huidige influenza-infectie
- Bekende contra-indicatie voor neuraminidaseremmers
- Bekende hypersensitiviteit voor baloxavir marboxil of het geneesmiddel.
- Patiënten die uitsluitend om sociale redenen gehospitaliseerd zijn (bijv. thuis geen mantelzorgers hebben)
- Patiënten die naar het oordeel van de onderzoeker waarschijnlijk binnen 48 uur zullen overlijden of ontslagen worden
- Patiënten die <40 kg wegen
- Patiënten met een bekende ernstig verminderde nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min/1,73 m²) of die een continue niervervangende therapie, hemodialyse, peritoneale dialyse krijgen
- Patiënten bij wie binnen 24 uur voorafgaand aan of tijdens de screening een van de volgende abnormale laboratoriumwaarden wordt vastgesteld (volgens de referentiebereiken van het lokale laboratorium):
 - ALT- of AST-waarde > 5 maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN)
- OF
- ALT of AST > 3 maal de ULN en totale bilirubinewaarde > 2 maal de ULN
- * Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, of een positieve zwangerschapstest hebben bij een pre-dosisonderzoek, of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek of in de 28 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling
- Blootstelling aan een onderzoeksgeneesmiddel binnen 5 maal de halfwaardetijd of 30 dagen (afhankelijk van wat langer is) na randomisatie
- Een ernstige medische aandoening of abnormale klinische laboratoriumwaarden waardoor, naar het oordeel van de onderzoeker, veilige deelname aan het onderzoek door de patiënt en voltooiing ervan zijn uitgesloten
- Bekende overgevoeligheid voor baloxavir marboxil of the hulpstoffen van het geneesmiddel

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:	11-12-2019
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xofluza
Generieke naam:	Baloxavir Marboxil

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Datum:	10-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2018-001416-30-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03684044
CCMO	NL67116.029.19