

Een single-center, dubbel geblindeerde, randomizeerde fase I/II dosis escalatie studie om de veiligheid, verdraagbaarheid en immunogeniciteit van drie doseringen van het synthetisch lange peptide (SLP) vaccin (ISA104) in patiënten met chronische hepatitis B te onderzoeken.

Gepubliceerd: 26-09-2022 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518355-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Hoofddoel:- Om de veiligheid en optimale dosis te bepalen van drie doses van een nieuw therapeutisch vaccin (ISA104) bestaande...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51362

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HEB-PEP

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

cHBV, chronische hepatitis B

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: ISA Therapeutics BV, TKI-LSH financiering en ISA therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase I/II, Hepatitis B, Synthetische lange peptiden, Vaccinatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid:

Veiligheidsbeoordelingen worden uitgevoerd zoals gespecificeerd in het beoordelingsschema (tabel 1), en omvatten monitoring en registratie van AE's, inclusief SAE's; meting van in het protocol gespecificeerde laboratoriumbeoordelingen en vitale functies; en andere in het protocol gespecificeerde tests die van cruciaal belang worden geacht voor de veiligheidsevaluatie van het onderzoek. NCI-CTCAE versie 5.0 zal worden gebruikt.

Secundaire uitkomstmaten

Om de immunogeniciteit van ISA104 te beoordelen met behulp van aanvullende niet-gestandaardiseerde assays:

- In het supernatant van de IFN- γ ELISpot-assay zullen verschillende cytokines worden gemeten (bijv. IFN- γ , TNF- α , IL-2) in reactie op de SLP's door ELISA/multiplex/Luminex
- Serum IgG-antilichaamtiter tegen het vaccin SLP zullen worden gemeten op

patiëntens serum met behulp van een conventionele ELISA

- Door PBMC te laten uitgroeien in aanwezigheid van een pool van peptiden met aminozuursequenties in het vaccin, gevolgd door herstimulatie van één peptide en daarna een flowcytometrie-analyse, zullen we de specificiteit en functionaliteit van vaccin-geïnduceerde T-cellen lokaliseren

Om de kwaliteit en specificiteit van vaccin-geïnduceerde HBV-specifieke T-cellen bij CHBV-patiënten te bepalen:

- De kwaliteit van ISA104-specifieke T-cellen en T-cellen die niet-vaccin HBV-antigenen of irrelevante antigenen herkennen, wordt beoordeeld.

Om nieuwe HBV-ziektemarkers in de onderzoekspatiëntenpopulatie te bestuderen om te helpen bij behandelingsbeslissingen en/of therapieresponsmonitoring in het algemeen:

- Op verschillende tijdstippen worden plasmaspiegels van HBcrAg en (pg)RNA gemeten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks een effectief profylactisch vaccin, vormt chronische hepatitis B-virusinfectie (CHBV) een enorme wereldwijde gezondheidslast met 250 miljoen patiënten wereldwijd, waarvan 40.000 in Nederland. Veel patiënten die lijden aan CHBV ontwikkelen een levensbedreigende leverziekte, waaronder cirrose en leverkanker. Momenteel bestaat er geen effectieve behandeling. Beschikbare virale replicatierepressoren onderdrukken de replicatie, maar kunnen de virale infectie niet afbreken (inclusief de virale eiwitsynthese), noch kunnen ze het risico op kanker verminderen. Er is daarom een **duidelijke medische behoefte

aan een therapie die de effectieve immuniteit tegen het hepatitis B-virus kan versterken. Therapeutische vaccins kunnen deze positie vervullen door virale controle en klaring te bereiken door inductie van krachtige antivirale adaptieve immuunresponsen. Er zijn slechts weinig ziektemarkers bij cHBV en daarom is de monitoring van de respons op therapie en behandelingsbeslissingen gebaseerd op beperkte informatie. In dat kader zal een panel van nieuwe ziektemarkers worden onderzocht in de patiëntenpopulatie van de instelling om klinische behandelbeslissingen te ondersteunen en de klinisch relevante gang van zaken te monitoren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518355-36-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Hoofddoel:

- Om de veiligheid en optimale dosis te bepalen van drie doses van een nieuw therapeutisch vaccin (ISA104) bestaande uit 12 synthetische lange peptiden, evenals een adjuvans (AmplivantTM), bij patiënten met chronische hepatitis B (cHBV), die standaardzorg krijgen antivirale onderhoudstherapie.

Secundaire doelstellingen:

- Om de immunogeniciteit van ISA104 te beoordelen met behulp van gestandaardiseerde assays
- Om de werkzaamheid van ISA104 te beoordelen met behulp van conventionele virale parameters.

Verkennde doelstellingen

- Om de immunogeniciteit van ISA104 te beoordelen met behulp van aanvullende niet-gestandaardiseerde testen.
- De kwaliteit en specificiteit bepalen van vaccin-geïnduceerde HBV-specifieke T-cellen bij cHBV-patiënten.
- Het bestuderen van nieuwe HBV-ziektemarkers in de patiëntenpopulatie van het onderzoek om te helpen bij beslissingen over de behandeling en/of monitoring van de therapierespons in het algemeen.

Onderzoekopzet

Dit is een single-center, gerandomiseerde, dubbelblinde, multi-cohort fase I/II dosis-escalatiestudie. Patiënten met cHBV (negatief voor HBeAg) die ten minste 12 maanden standaard antivirale onderhoudstherapie (tenofovir- of entecavir-bevattende therapie) krijgen en gedurende ten minste 6 maanden onderdrukte virusrepliatie vertonen (geen detecteerbaar HBV-DNA), worden ingeschreven in 3 cohorten, met in totaal 24 patiënten. Als wordt vastgesteld dat de vaccinatie veilig is en bij de meerderheid van de patiënten immunogeniciteit wordt gevonden, zal, nadat de hoogste veilige en verdraagbare

dosis van drie doses is vastgesteld, een uitbreidingscohort van 12 patiënten worden opgenomen. De beoogde maximale totale behandelingsduur is 9 weken. De eerste 8 patiënten zullen worden opgenomen in cohort 1, de volgende 8 patiënten in cohort 2, de volgende 8 patiënten in cohort 3. Patiënten zullen worden behandeld met ISA104 (6 patiënten per doseringscohort) of een placebo-zoutoplossing (2 patiënten per doseringscohort) elke drie weken. In totaal krijgen de deelnemende patiënten drie behandelingsrondes. De totale behandelingsduur is 9 weken. De beslissing om de inschrijving op het volgende dosisniveau te starten, wordt genomen nadat de veiligheidsgegevens van de eerste 6 (van de 8 patiënten in elk doseringscohort) zijn geanalyseerd en er geen dosisbeperkende toxiciteiten zijn opgetreden; dit zal plaatsvinden een week nadat de 6e patiënt 3 doses ISA104/placebo heeft gekregen in het huidige dosiscohort. Als dosisbeperkende toxiciteiten zijn opgetreden bij hoogstens bij een van deze 6 patiënten veiligheidsgegevens, zal de beslissing om de inschrijving op het volgende dosisniveau te starten worden genomen nadat de veiligheidsgegevens van het volledige cohort van 8 patiënten zijn geanalyseerd en bij slechts 1 van deze patiënten Bij 8 patiënten trad dosisbeperkende toxiciteit op.

De klinische hoofdonderzoeker (PI) krijgt de taak om individuele patiëntgegevens te bestuderen met betrekking tot baselinekenmerken, veiligheid en onderzoeksmedicatie die aan deze patiënten zijn toegediend, de bevindingen samen te vatten en een aanbeveling te doen om de start van de inschrijving al dan niet te onderschrijven bij de volgende dosis niveau. De samenvatting en aanbeveling van de PI, inclusief al het benodigde achtergrondmateriaal van de individuele patiënt, zullen worden beoordeeld en de PI zal een schriftelijke goedkeuring (of afkeuring) geven met betrekking tot de start van inschrijving in het volgende dosiscohort.

Op basis van eerdere klinische onderzoeken met synthetische lange-peptidevaccins worden geen dosisbeperkende toxiciteiten (DLT's) verwacht.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In totaal zullen 24 patiënten worden behandeld met ofwel ISA104 ofwel een placebo met een normale zoutoplossing (0,9% zoutoplossing). 18 patiënten krijgen ISA104, bestaande uit 12 SLP's en Amplivant (AV), die elke drie weken worden toegediend voor in totaal drie vaccinatierondes. In totaal zullen zes patiënten een intradermaal toegediende placebo krijgen. Patiënten krijgen 10, 20 of 40 µg ISA104 op 3 tijdstippen, d.w.z. bij baseline (dag 0), dag 21 en dag 42. Naast de vaccinaties zullen patiënten 8 extra bloedafnames (venapunctie) en twee leukafereses ondergaan voor beoordeling klinische parameters, virale belasting, nieuwe biomarkers en voor het verzamelen van monsters voor het bewaken van immuunresponsen.

Inschatting van belasting en risico

Momenteel zijn de enige effectieve geneesmiddelen bij de behandeling van HBV nucleotide-/zij-analogen (NA's). Deze medicijnen onderdrukken de virale

replicatie, maar roeien het virus niet uit. Behandeling met NA's vermindert het risico op kanker met slechts 50%. De behandeling is levenslang. Vanwege het verhoogde risico op kanker en de levenslange behandeling, hebben patiënten frequente poliklinische bezoeken nodig. Daarom is er een grote medische behoefte aan behandelingen die volledige virale immuuncontrole kunnen bewerkstelligen. Het uiteindelijke therapeutische doel van immunomodulatie met ISA104 is volledige virale klaring. Virale klaring maakt niet alleen een einde aan de noodzaak van levenslange behandeling met virale replicatieremmers, maar maakt ook een einde aan levenslange poliklinische afspraken. Last but not least zal het ook het risico op cirrose en leverkanker in betekenisvolle zin verminderen. Virale klaring zal ook de psychosociale belasting van patiënten met chronische HBV verminderen.

ISA104 bestaat uit een set van 12 SLP's die aminozuursequenties bevatten die zijn afgeleid van het hepatitis B-virus: deze virale sequenties worden normaal gesproken niet tot expressie gebracht op menselijke cellen. Het peptidevaccin is echter ontworpen om T-celreactiviteit tegen het hepatitis B-virus en dus ook tegen met hepatitis B geïnfecteerde hepatocyten te induceren. Kandidaten voor deze eerste proef bij mensen zijn patiënten met HBeAg-negatieve ziekte met langdurige virale onderdrukking en als gevolg daarvan niet-detecteerbaar viraal DNA.

In klinische onderzoeken met een HPV16-gericht vaccin (ISA101b) (gebruikmakend van hetzelfde vaccinplatform) bij kankerpatiënten is aangetoond dat peptidevaccinatie met deze (ISA)-technologie over het algemeen een zeer goed veiligheidsprofiel heeft. Specifiek bij de dosisbereiken tussen 20 en 100 µg per peptide per injectie waren er alleen tijdens de behandeling optredende reacties op de injectieplaats/allergische reacties van NCI-CTC-graden <2 (Melief et al, 2020). De meeste bijwerkingen in het bovengenoemde klinische onderzoek bij patiënten met baarmoederhalskanker waren reacties op de injectieplaats gerelateerd aan het gebruik van het adjuvans Montanide-ISA-51, een op minerale olie gebaseerd adjuvans dat sterk lijkt op onvolledig Freund's adjuvans; dat adjuvans zal echter niet worden gebruikt met ISA104 ISA 104 bevat een ander adjuvans, Amplivant genaamd, dat een aangepaste versie is van de TLR-1/2-ligand Pam3Cys. In een toxiciteitstest bij konijnen bleek Amplivant een veel milder toxiciteitsprofiel op de lokale injectieplaats te hebben in vergelijking met Montanide ISA-51, en dit werd herhaald in een onderzoek met een ander vaccin met Amplivant als adjuvans (Hespecta-onderzoek, gegevens in dossier-ISA) . Zoals bij alle vaccins, kunnen af **en toe systemische allergische reacties optreden, die gewoonlijk met een antihistaminicum kunnen worden behandeld.

In deze fase I/II klinische studie wordt aan patiënten gevraagd om zich te melden voor extra polikliniekbezoeken en om extra perifere bloedafnames en vaccinaties speciaal voor deze studie te ondergaan. Dit zijn minimaal invasieve procedures en de bijbehorende risico's zijn beperkt.

Patiënten zullen tijdens dit onderzoek adequate en geschikte controles ondergaan om te controleren op mogelijke (S)AE's en om het risico te minimaliseren. De potentiële risico's die uit eerdere peptidevaccinatiestudies zijn geïdentificeerd, worden als acceptabel beoordeeld. Perifere bloedafname

zal plaatsvinden voorafgaand aan elke en na de laatste vaccintoediening. Het risico op bloedafnames is verwaarloosbaar.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Chronische HBV.
- Behandeling ondergaan op het moment van deelname aan het onderzoek en gedurende meer dan of gelijk aan 12 maanden voorafgaand aan het begin van het onderzoek met HBV-actieve nucleos(t)iden, met tenofovir- of

entecavir-bevattende therapie: tenofovirdisoproxilfumaraat (TDF), tenofoviralfenamide (TAF), of entecavir.

- Positieve HBsAg gedurende meer dan 6 maanden voor screening.
- Negatief voor HBeAg gedurende meer dan 6 maanden voor screening.
- HBV-DNA < kwantificatielimiet (20 IE/ml; CAP-CTM Roche Cobas).
- Beschikbare serum-ALAT-waarden (binnen 1x ULN) voor 2 verschillende tijdstippen met een tussenpoos van 14 dagen gedurende de zes maanden voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel met ten minste één van de bepalingen verkregen tijdens de screeningperiode.
- Leverbiopsie of fibroscan beschikbaar binnen 12 maanden voor inclusie, wat wijst op F0-F1 fibrose.
- Bereid zijn om tijdens het onderzoek effectieve anticonceptie toe te passen als de proefpersoon een man of vrouw is in de vruchtbare leeftijd, tot 12 maanden na toediening van het vaccin.
- Patiënten moeten ≥ 18 en ≤ 55 jaar oud zijn en schriftelijke geïnformeerde toestemming kunnen geven.
- Body mass index (BMI) $\geq 18,0$ en $< 32,0$ kg/m².
- Mogelijkheid om terug te keren naar het ziekenhuis voor adequate follow-up zoals vereist door dit protocol.
- Goed kunnen communiceren met de onderzoeker in de Nederlandse of Engelse taal.
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming volgens ICH-GCP.
- Bereid zijn te voldoen aan de studiebeperkingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gelijktijdige infectie met HCV, HIV, HDV, HEV.
- Immuungecompromitteerd (bekende of verwachte immuundeficiëntie, ziekte of gebruik van medicijnen die het immuunsysteem kunnen beïnvloeden).
- Geschiedenis of ander bewijs van chronische luchtweg- of hartziekte.
- Geschiedenis van een ernstige epileptische aandoening of huidig **gebruik van anticonvulsiva en klinisch onstabiele ziekte.
- Instabiele aanhoudende ernstige psychiatrische ziekte, vooral depressie (stabiele patiënten kunnen worden geïnccludeerd).
- Bewijs van een actieve of vermoede kanker of een voorgeschiedenis van maligniteit waarbij het risico op herhaling binnen 5 jaar $>20\%$ is.
- Huidige chronische, acute of recidiverende bacteriële, schimmel- of virale infectie die - naar het oordeel van de behandelende arts - ernstig is en systemische therapie vereist (binnen 30 dagen voorafgaand aan screening).
- Grote orgaantransplantatie.
- Eerder een systemische antivirale, antineoplastische, immunosuppressieve of immunomodulerende behandeling hebben gekregen anders dan Tamiflu, aciclovir voor herpeslaesies of NUC (inclusief suprafysiologische doses steroïden of bestraling) binnen 3 maanden voorafgaand aan opname of de verwachting dat een dergelijke behandeling zal op elk moment tijdens de studie nodig zijn.

- Geschiedenis van HDV, HAV, HIV. Positief bepaald binnen 12 maanden voor aanvang van de studie voor anti-HDV, anti-HAV IgM, anti-HIV.
- Patiënten van wie verwacht wordt dat ze op enig moment tijdens hun deelname aan de studie een andere systemische antivirale therapie nodig hebben dan Tamiflu of die door de studie wordt geboden. Uitzondering: patiënten die meer dan 1 maand voorafgaand aan inclusie een beperkte (<7 dagen) kuur met aciclovir voor herpeslaesies hebben gehad, worden niet uitgesloten.
- Bewijs van levercirrose (Child Pugh A-B-C).
- Totaal serumbilirubine > 2xULN bij screening.
- Geschiedenis of ander bewijs van bloeding uit oesofageale varices of andere aandoeningen die passen bij gedecompenseerde leverziekte.
- Geschiedenis of ander bewijs van een medische aandoening die verband houdt met een andere chronische leverziekte dan HBV (bijv. hemochromatose, auto-immuunhepatitis, metabole leverziekten waaronder de ziekte van Wilson en alfa1-antitrypsinedeficiëntie, alcoholische leverziekte, blootstelling aan toxines, thalassemie).
- Leversteatose op echografie bij afwezigheid van bovengenoemde aandoeningen en bij afwezigheid van leverfibrose (histologie of fibroscan F0-F1) en met verhoogd serum-ALAT.
- Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.
- Aantal neutrofielen < 1.500 cellen/mm³ of aantal bloedplaatjes < 80.000 cellen/mm³ bij screening.
- Hemoglobine <7,1 mmol/L (<11,5 g/dL) voor vrouwen en <7,8 mmol/L (<12,5 g/dL) voor mannen bij screening.
- Serum creatininespiegel >1,5xULN bij screening.
- Patiënten met een waarde van alfa-fetoproteïne >2xULN, tenzij stabiliteit (minder dan 10% toename) is gedocumenteerd gedurende ten minste de voorgaande 3 maanden.
- Bewijs van actueel gebruik van harddrugs en/of alcoholmisbruik (>20g/dag voor vrouwen en >30g/dag voor mannen)
- Geen andere vaccinatie of booster binnen 14 dagen van een behandelingsdag (zowel voor als na een behandelingsdag).
- Deelname aan een onderzoek naar geneesmiddelen, vaccins of hulpmiddelen* binnen 3 maanden voorafgaand aan screening of meer dan 4 keer per jaar.*Exclusief onderzoeken waarbij lichaamsmateriaal wordt gedoneerd, uitsluitend voor biobanking of onderzoek.
- Gedocumenteerde allergie voor het vaccin of een van de componenten ervan.
- Geschiedenis of ander bewijs van ernstige ziekte of andere aandoeningen waardoor de patiënt, naar de mening van de onderzoeker, ongeschikt zou zijn voor het onderzoek.
- Klinisch significante afwijkingen, zoals beoordeeld door de onderzoeker, in laboratoriumtestresultaten (inclusief bloedchemie, hematologie en urineonderzoek). In het geval van onzekere of twijfelachtige resultaten, kunnen tests die tijdens de screening zijn uitgevoerd vóór randomisatie worden herhaald om de geschiktheid te bevestigen of als klinisch irrelevant worden beoordeeld voor gezonde proefpersonen.
- Bewijs van een andere actieve of chronische ziekte (hematologische, nier-,

lever-, cardiovasculaire, neurologische, endocriene, gastro-intestinale, oncologische, pulmonale, immunologische of psychiatrische stoornis) of aandoening die interfereert met, of waarvoor de behandeling interfereert met, de uitvoering van het onderzoek, of dat naar het oordeel van de onderzoeker een onaanvaardbaar risico voor de proefpersoon zou vormen (na een gedetailleerde medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek, vitale functies (systolische en diastolische bloeddruk en lichaamstemperatuur)). Kleine afwijkingen van het normale bereik kunnen worden geaccepteerd, indien de onderzoeker oordeelt dat deze niet klinisch relevant zijn.

- Asplenie.
- Verlies of donatie van meer dan 500 ml bloed binnen 1 maand tot screening of voornemen om bloed of bloedproducten te doneren tijdens het onderzoek.
- Positieve test op drugs of drug misbruik bij screening.
- Heeft lichaamskunst (bijv. tatoeages) of afwijkingen die de waarneming van reacties op de injectieplaats kunnen verstoren.
- Voorgeschiedenis van bloedingsstoornis (bijv. factordeficiëntie, coagulopathie of trombocytenaandoening waarvoor speciale voorzorgsmaatregelen nodig zijn), significante bloedingen of blauwe plekken na intramusculaire injecties of venapuncties, of die momenteel anticoagulantia krijgen.
- Elke bekende factor, aandoening of ziekte die de therapietrouw, het onderzoeksgedrag of de interpretatie van de resultaten zou kunnen verstoren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-08-2023
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ISA104
Generieke naam:	Hepatitis B virus (HBV) synthetisch lang peptide vaccin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-08-2024

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2024-518355-36-00
CTIS	CTIS2024-518355-36-01
EudraCT	EUCTR2022-002194-28-NL
CCMO	NL81713.078.22