

Een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch fase 3-onderzoek met parallelle groepen voor het beoordelen van de werkzaamheid en de veiligheid van natriumoligomannaat (GV-971) bij de behandeling van milde tot matige ziekte van Alzheimer (GREEN MEMORY: GREEn Valley 971 EvaluationN Memory)

Gepubliceerd: 05-02-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Het beoordelen van de werkzaamheid van GV-971 vergeleken met een placebo met betrekking tot het denkvermogen en de globale functie bij deelnemers met milde tot matige ziekte van Alzheimer (AD).

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51880

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GV971-007

Aandoening

- Geestelijke achterstandstoornissen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Alzheimer - Alzheimer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Green Valley (Shanghai) Pharmaceuticals Co., Ltd.

Overige ondersteuning: Shanghai Green Valley Pharmaceutical Co.;Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Sodium Oligomannate, ziekte van Alzheimer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1 Verandering in de ADAS-cog/11-score (*Alzheimer's Disease Assessments

Scale* [beoordelingsschaal voor ziekte van Alzheimer] * cognitieve subschaal;

11 items) aan het einde van het dubbelblinde onderzoek ten opzichte van de baseline.

2 Totale ADCS-CGIC-score (*Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical

Global Impression of Change* [coöperatief onderzoek naar ziekte van Alzheimer - klinische globale perceptie van verandering]) aan het einde van het dubbelblinde onderzoek.

Secundaire uitkomstmaten

1. Verandering in de NPI-score (*Neuropsychiatric

Inventory* [neuropsychiatrische inventarisatie]) ten opzichte van de baseline, in week 36 en in week 52.

2. Verandering in de MMSE-score (*Mini Mental State Examination* [mini-

onderzoek psychische toestand]) ten opzichte van de baseline en aan het einde

van het dubbelblinde onderzoek.

3. Eindpunt

* Verandering in de ADCSADL23-score (*Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living* [coöperatief onderzoek naar ziekte van Alzheimer - activiteiten van dagelijks leven]; 23 items) ten opzichte van de baseline in week 36 en in week 52.

* Verandering in de A-IADL-score (*Amsterdam Instrumental Activities of Daily Living* [instrumentele activiteiten van dagelijks leven]) ten opzichte van de baseline in week 36 en in week 52.

4. Verandering in de ADAS-cog/11- en de ADCS-CGIC-score ten opzichte van de baseline in week 12, week 24 en week 36.

5. Eindpunt

* Incidentie van behandeling opkomende bijwerkingen en ernstige bijwerkingen.

* Vitale functies.

* Klinische laboratoriumwaarden.

* Bevindingen bij lichamelijk onderzoek.

* Elektrocardiogram (ECG).

* magnetische resonantie beeldvorming (MRI)

* C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*).

* Verandering in Zarit Burden Interview (ZBI) ten opzichte van de baseline.

* Verandering in antwoorden op NPI-vragen voor de verzorger ten opzichte van de baseline.

6. Eindpunt

* Verandering in primaire en secundaire tijdcomponenten voor de verzorger aan de hand van RUD-Lite (*Resource Utilization in Dementia* [hulpmiddelengebruik bij dementie] * Lite-versie) ten opzichte van de baseline.

* Verandering in de totale RUD-Lite-score ten opzichte van de baseline.

7. Veranderingen ten opzichte van de baseline tot het einde van het onderzoek en van week 52 tot week 78 in:

- o ADAS-cog/11
- o ADCS-CGIC
- o NPI
- o MMSE
- o ADCS-ADL23
- o A-IADL
- o Incidentie van bijwerkingen
- o Vitale functies
- o Klinische laboratoriumwaarden
- o Bevindingen bij lichamelijk onderzoek
- o Elektrocardiogram (ECG)
- o MRI - voor de veiligheid
- o C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-monotherapieonderzoek met 2 parallelle behandelgroepen van 52 weken voor het beoordelen van de werkzaamheid en de veiligheid van GV-971 bij de behandeling van dementiepatiënten met milde tot matige ziekte van Alzheimer (MMSE-score [*Mini Mental State Examination*] van 11 tot en met 24; met regionale stratificatie [Noord-Amerika, China, Europa/Australië/rest van de wereld] en ten minste 75% van de patiënten met MMSE-scores < 20). Deelnemers die de dubbelblinde behandelingsperiode met succes afronden, kunnen doorgaan naar de open-label verlengingsperiode (OLE) van 26 weken.

De ziekte van Alzheimer (AD) zorgt voor zowel een van de grootste ontwikkelingsuitdagingen als voor een dringende, snel toenemende on vervulde behoefte. Symptomatische behandelingen die in de afgelopen 20 jaar beschikbaar zijn geweest voor de behandeling van AD omvatten acetylcholinesteraseremmers (AChEI) en memantine. Vanwege de beperkte werkzaamheidsduur van de huidige standaardbehandelingen en de veiligheid bestaat er een dringende on vervulde behoefte aan geneesmiddelen met langdurige werkzaamheid en een goede verdraagbaarheid en veiligheid voor patiënten met milde tot matige AD. In een fase 3-onderzoek met GV-971 dat in China werd uitgevoerd (onderzoek 971-III) werd een patroon van snelle initiële verbetering met aanhoudende verbetering in de onderzoeksperiode van 36 weken aangetoond. Dit onderzoek is opgezet voor het verkrijgen van verdere gegevens over biomarkers, de werkzaamheid op de lange termijn en veiligheidsanalyses waarmee kan worden vastgesteld welk effect GV-971 heeft op de progressie van AD.

Het voorgestelde onderzoek omvat 2046 deelnemers met milde tot matige ziekte van Alzheimer. Deelnemers worden wereldwijd geworven in circa 200 onderzoekscentra. Alle geschikte deelnemers worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd voor behandeling met GV-971- of placebocapsules met een dosering van 900 mg per dag, oraal in te nemen. In de opzet van het klinische onderzoek is rekening gehouden met de aanbevelingen in de wetenschappelijke adviesdocumenten die door de opdrachtgever zijn opgevraagd bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).

Doel van het onderzoek

Het beoordelen van de werkzaamheid van GV-971 vergeleken met een placebo met betrekking tot het denkvermogen en de globale functie bij deelnemers met milde tot matige ziekte van Alzheimer (AD).

Onderzoekopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-monotherapieonderzoek met 2 parallelle behandelgroepen van 52 weken voor het beoordelen van de werkzaamheid en de veiligheid van GV-971 bij de behandeling van dementiepatiënten met milde tot matige AD (MMSE-score [*Mini Mental State

Examination*] van 11 tot en met 24; met regionale stratificatie [Noord-Amerika, China, Europa/Australië/rest van de wereld] en ten minste 75% van de patiënten met MMSE-scores < 20). Deelnemers die de dubbelblinde behandelingsperiode met succes afronden, kunnen doorgaan naar de open-label verlengingsperiode (OLE) van 26 weken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle geschikte deelnemers worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd voor behandeling met GV 971 of een placebo. Zowel GV-971 als de placebo wordt tweemaal daags oraal ingenomen. De productdosering is tweemaal daags 450 mg.

Inschatting van belasting en risico

De deelname aan dit onderzoek duurt 1 jaar en 10 maanden en is onderverdeeld in 4 perioden: een keuringsperiode (8 weken), een dubbelblinde behandelingsperiode (52 weken), een open-label behandelingsperiode (26 weken) en een veiligheidsvervolgperiode (4 weken). Tijdens de behandelingsperioden moeten deelnemers elke 12 weken naar het onderzoekscentrum komen.

Deelnemers moeten 4 weken na de beëindiging van de behandeling nog 1 keer naar het onderzoekscentrum komen.

Behalve de hierboven beschreven interventie houdt deelname aan dit onderzoek ook bloedafnamen tijdens meerdere bezoeken in, en mogelijk blootstelling aan straling tijdens CT-beeldvorming bij contra-indicaties voor MRI vanwege medische redenen. Deelnemers krijgen te maken met het volgende:

- 7 ECG's
- 3 MRI-scans

Op basis van de verdraagbaarheid van het onderzoeksmiddel nabij het niveau van een placebo en de getroffen maatregelen voor het tot een minimum beperken van risico's voor deelnemers, zijn de potentiële risico's in verband met het onderzoeksmiddel gerechtvaardigd ten opzichte van de verwachte voordelen voor deelnemers met milde tot matige AD.

Op basis van 9 uitgevoerde klinische onderzoeken duidt het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van het onderzoeksmiddel sterk op een gunstig voordeel-risicoprofiel gezien de veelbelovende werkzaamheidsresultaten van fase 2- en fase 3-onderzoeken.

Contactpersonen

Publiek

Green Valley (Shanghai) Pharmaceuticals Co., Ltd.

Room 203, Section 102, Building 6 , Nuidun Road, Pilot Free Trade ZOne 393.421
Shanghai 200031
CN

Wetenschappelijk

Green Valley (Shanghai) Pharmaceuticals Co., Ltd.

Room 203, Section 102, Building 6 , Nuidun Road, Pilot Free Trade ZOne 393.421
Shanghai 200031
CN

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)

1. Mannelijke en vrouwelijke deelnemers van 50 tot en met 85 jaar ten tijde van de keuring.
2. Bereid en in staat om geïnformeerde toestemming te geven op basis van GCP en lokale richtlijnen. Als de hoofdonderzoeker van mening is dat de deelnemer niet bekwaam is om geïnformeerde toestemming te geven, moet een wettelijk geautoriseerd vertegenwoordiger (in overeenstemming met de geldende wetten, regels en voorschriften) namens de deelnemer geïnformeerde toestemming geven en moet de deelnemer met deelname instemmen (of een lokaal equivalent daarvan).
3. Milde tot matige ziekte van Alzheimer (AD, *Alzheimer*s disease*), gekenmerkt door de volgende klinische, cognitieve en functionele criteria op basis van de diagnostische criteria van de National Institute on Aging - Alzheimer's Association (NIA-AA) (raadpleeg sectie 11.5 voor meer informatie).
 - a. Duidelijke voorgeschiedenis van cognitieve en functionele verslechtering in de loop van ten minste 1 jaar die (1) is gedocumenteerd in het medisch dossier

of (2) is gedocumenteerd in de voorgeschiedenis die is vastgelegd door een onderzoekspartner of een andere persoon die de deelnemer goed kent (zoals een huisarts).

b. MMSE-scores van 11 tot en met 24, bij screening en bij baseline

Opmerking: Screening MMSE moet na het verkrijgen worden uitgevoerd toestemming.

4. Een onderzoekspartner/verzorger hebben die de deelnemer ten minste 1 jaar kent en de deelnemer regelmatig, ten minste 3 keer per week, helpt en die intieme kennis heeft van de cognitieve, functionele en emotionele toestand en de persoonlijke verzorging van de deelnemer.

De onderzoekspartner moet bereid zijn om met de deelnemer naar alle onderzoeksafspraken te komen, ervoor te zorgen dat alle geneesmiddelen van de deelnemer en het onderzoeksmiddel veilig worden bewaard en gebruikt, en bijwerkingen te melden. De onderzoekspartner moet bereid en in staat zijn om geïnformeerde toestemming voor de eigen deelname te geven, moet kunnen lezen en schrijven en moet partnerresponsen kunnen geven voor schalen zoals ADL-schalen, ADCS-CGIC en NPI.

Opmerking: Gebruik van dezelfde studiepartner/verzorger tijdens de studieperiode is aangemoedigd. Elke verandering van studiepartner/verzorger moet geregistreerd worden met redenen beschreven in de medische kaart en het casusrapportformulier (CRF). Er moet geïnformeerde toestemming worden verkregen van de nieuwe studie partner/verzorger.

5. Bevestiging door de onderzoeker van het vermogen van de deelnemer om de werkzaamheid te voltooien beoordelingen en de fysieke, cognitieve, gehoor-, spraak-, lees-, schrijf- en taalvermogens bezitten voor deelname aan alle testen.

6. Een MRI-scan (beeldvorming met magnetische resonantie) van de hersenen bij de keuring. Alle beeldvorming wordt geëvalueerd door een centrale aflezer (raadpleeg de beeldvormingshandleiding voor meer informatie). MRI omvat een schuin van opzij uitgevoerde scan van de coronale hippocampus; hieruit moet de hoogste waarschijnlijkheid van AD blijken, inclusief:

a. Visuele beoordelingsschaal van atrofie van de mediale temporale kwab (MTA) * graad 2 volgens centrale beoordeling;

b. Fazekas-schaal voor witte stofafwijkingen < graad 3;

OPMERKING: Bij contra-indicaties voor MRI, zoals aanwezigheid van een vervangen kunsthartklep, pacemaker of implantaten, kan computertomografie (CT) als substituut worden toegestaan met soortgelijke beoordeling door een centrale aflezer, mits de medisch monitor hiermee akkoord gaat. In tegenstelling tot een MRI-scan wordt een CT-scan niet herhaald in de dubbelblinde of OLE-periode (zie sectie 8.2.7.4).

7. Vrouwelijke deelnemers moeten postmenopauzaal zijn (menopauze > 24 maanden), chirurgisch zijn gesteriliseerd of, als ze kinderen kunnen krijgen, akkoord gaan met het gebruik van zeer effectieve anticonceptiemiddelen tijdens het

gehele onderzoek (zie sectie 9 voor meer informatie over anticonceptie). Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten bij de keuring en Baseline een urinezwangerschapstest ondergaan en het resultaat hiervan moet negatief zijn.

8. Het gebruik van toegestaan comedicaatie bij de keuring en tijdens het onderzoek is toegestaan (zie tabel 6-1). Deze medicijnen moeten stabiel blijven dosering ten minste 30 dagen vóór randomisatie en de behandelingsschema's moeten tijdens het gehele onderzoek constant blijven.

9. Deelnemers die eerder werden ingesloten in een klinisch onderzoek naar AD met een ziektemodificerend of symptomatisch geneesmiddel kunnen in dit onderzoek worden ingesloten als:

(1) laatste dosis AD-vaccin > 12 maanden voorafgaand aan het bezoek bij baseline was;

(2) laatste dosis monoklonale antilichamen > 6 maanden voorafgaand aan het bezoek bij baseline was; en

(3) gebruik van laatste symptomatische geneesmiddel > 4 weken of 5 halfwaardetijden (de langste periode geldt) voorafgaand aan het bezoek bij baseline is beëindigd.

Deze restricties zijn niet van toepassing als de deelnemer een placebo kreeg en dit in de brondocumenten is gedocumenteerd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van een andere aan dementie gerelateerde ziekte van het centrale zenuwstelsel dan AD (zoals ziekte van Parkinson, ziekte van Huntington, frontotemporale dementie, multi-infarctdementie, Lewy body dementie, normale druk hydrocefalie).

2. Abnormaal lage folaat-, schildklierhormoon- en/of vitamine B12-gehalten of bewijs van hypothyreoïdie waarvan wordt gedacht dat het de oorzaak is van of bijdraagt ** aan de ernst van de dementie van de deelnemer.

3. Afwijkingen gevonden op MRI van de hersenen, waaronder ischemische en hemorragische infarcten, hydrocephalus en hersentumoren zullen gemarkeerd voor overleg met de Medische Monitor. De NIA-AA-criteria zullen worden toegepast om te bepalen of vasculaire laesies exclusief zijn. Als er geen MRI-scan kan worden uitgevoerd vanwege MRI-atrofiecriteria, kan een CT-scan als substituuut worden toegestaan.

OPMERKING: CT-scan kan worden vervangen, met vergelijkbare beoordeling door centrale aflezing, wanneer er MRI-contra-indicaties zijn, zoals hartklepvervanging, pacemaker of implantaten, als de medische monitor dit goedkeurt. CT zou, in tegenstelling tot MRI, niet worden herhaald in dubbelblinde of OLE-periode (zie paragraaf 8.2.7.4).

4. Psychiatrische stoornis, vastgesteld aan de hand van de criteria van de DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), die instabiel is binnen 12 maanden of die onderzoeksprocedures zou belemmeren, waaronder schizofrenie of andere psychotische stoornissen, bipolaire stoornis, ernstige depressie en delirium.
 5. Voorgeschiedenis van suïcidale handelingen in de afgelopen 12 maanden of huidig suïciderisico, vastgesteld aan de hand van een positieve respons (*Ja*) bij vraag 4 of 5 in het gedeelte over suïcidegedachten van de C-SSRS (*Columbia-Suicide Severity Rating Scale*) bij de keuring.
 6. Diagnose van alcoholmisbruik of verslaving aan andere middelen aan de hand van DSM V in de afgelopen 12 maanden.
 7. Gastro-intestinale ziekte die aanzienlijk mogelijk invloed heeft op de absorptie, zoals ziekte van, gastric bypass of recidiverende diarree.
 8. Voorgeschiedenis in de afgelopen 12 maanden of huidige diagnose van klinisch significante cardiovasculaire of cerebrovasculaire ziekten/aandoeningen, zoals even serieus hartritmestoornissen, myocardinfarct, goed gedocumenteerd transiënte ischemische aanval of cerebrovasculair accident, niet-verholpen congestief hartfalen klasse III en IV volgens de New York Heart Association.
 9. Hartfrequentie in rust < 50 bpm (slagen per minuut) door puls of ECG, na 5 minuten rustig zitten of op de rug liggen tenzij niet klinisch significant geacht door de hoofdonderzoeker.
 10. Ernstige medische ziekte of instabiele medische aandoening binnen 6 maanden voorafgaand aan de keuring die, naar de mening van de onderzoeker, een belemmering zou kunnen vormen voor het vermogen van de deelnemer om aan onderzoeksprocedures deel te nemen en aan onderzoeksrestricties te voldoen of het vermogen om veiligheidsgegevens te interpreteren, waaronder lichamelijke invaliditeit (zoals blindheid, doofheid, niet aan AD gerelateerde spraakstoornis, sensorische of motorische dysfunctie), waardoor onderzoeksprocedures niet zouden kunnen worden uitgevoerd.
 11. Kanker, met uitzondering van:
 - a. Kanker die bij de keuring > 3 jaar in remissie is (geen bewijs van recidief).
 - b. Basaalcelcarcinoom, plaveiselcelcarcinoom van de huid graad 1 of stabiele onbehandelde kanker, zoals prostaatkanker of meningioom.
 - c. Chronische carcinomen die geen behandeling nodig hebben (bijv. prostaatcarcinoom beperkt tot de prostaat).
 12. Deelnemers die eerder met GV-971 werden behandeld maar vanwege veiligheidsproblemen of gebrek aan werkzaamheid met de behandeling zijn gestopt.
 13. Deelnemers die in de 6 maanden voorafgaand aan de keuring GV-971 hebben gekregen, ongeacht de dosis.
 14. Gebruik van antibiotica
 - a. Gedurende meer dan 10 opeenvolgende dagen in de 12 weken voorafgaand aan de baseline
 - b. Wanneer de verwachting is dat de deelnemer een behandeling krijgt van meer dan 10 dagen.
 - c. Langdurig frequent gebruik (bijv. chronisch gebruik om de andere dag), tenzij goedgekeurd door de Medische Monitor
- Opmerking: dit verwijst naar die antibiotica waarvan wordt verwacht dat ze

werken in de GI tractus, bloedsysteem of een inwendig orgaansysteem en sluit actueel middelen die mogelijk niet systemisch worden geabsorbeerd of in contact komen met het maagdarmkanaal.

15. Het gebruik van AChEI, memantine of aducanumab binnen 4 weken voorafgaand aan:

de eerste dag van de keuring, binnen 8 weken voorafgaand aan baseline en gedurende de hele studie.

16. Gebruik van voorgeschreven geneesmiddelen of geneesmiddelen van de drogist (inclusief kruidenmiddelen), niet in overeenstemming met tabel 6-1.

17. Deelnemers worden uitgesloten als zij:

a. in de 4 weken voorafgaand aan het keuringsbezoek hebben deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek (met uitzondering van interventionele klinische onderzoeken zonder geneesmiddel);

b. op enig moment hebben deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek met GV-971;

c. van plan zijn om tijdens dit onderzoek te gaan deelnemen aan een ander klinisch onderzoek.

18. Totale GDS-15-score (*Geriatric Depression Scale*-15) > 7 bij de keuring.

20. Aanzienlijke laboratoriumafwijkingen, vastgelegd in protocol

21. Na minimaal 5 minuten rust in rugligging, gemiddeld 3 ECG toont klinisch significante afwijkingen of QTcF > 450 ms voor mannelijke deelnemers en > 470 ms vrouwelijke deelnemers. Uitsluiting is van toepassing als de gemiddelde van de 3 overschrijdt deze limieten.

22. Na minimaal 5 minuten rust in zittende of liggende houding (tenzij niet klinisch significant geacht door de hoofdonderzoeker):

A. systolische bloeddruk (BP) > 180 mmHg

B. diastolische bloeddruk > 100 mmHg of < 50 mmHg

23. Slechte veneuze toegang voor bloedmonsters

24. Vrouwelijke deelnemers die zwanger zijn of borstvoeding geven. OPMERKING: niet: gelden voor vrouwelijke partners van mannelijke deelnemers.

25. Waar dan ook woonachtig, deelnemers die geen betrouwbaar mantelzorger/studiepartner en zijn niet in staat om elementaire ADL uit te voeren (bijv. wassen en eten) zonder toezicht van de verpleging.

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:	27-09-2021
Aantal proefpersonen:	45
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sodium Oligomannate
Generieke naam:	Sodium Oligomannate

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2020-001755-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04520412
CCMO	NL75788.056.21