

Een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, fase 1b/2a studie met intrathecaal toegediende WVE-004 aan patiënten met C9orf72-geassocieerde amyotrofische laterale sclerose (ALS) of frontotemporale dementie (FTD)

Gepubliceerd: 09-03-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Primaire doelstelling: • De veiligheid en verdraagbaarheid evalueren van WVE-004 bij patiënten met ALS of FTD en een gedocumenteerde C9orf72-genmutatie. Secundaire doelstellingen: • De farmacokinetische (PK) eigenschappen van WVE-004 in het plasma...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52278

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WVE-004-001

Aandoening

- Neuromusculaire aandoeningen
- Dementie en amnestische stoornissen

Synoniemen aandoening

ALS, dementie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Wave Life Sciences UK Limited

Overige ondersteuning: Wave Life Sciences UK Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ALS, amyotrofische laterale sclerose, C9orf72, frontotemporale dementie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van patiënten met AE's, incidentie van patiënten met ernstige AE's, incidentie van patiënten met SAE's en incidentie van patiënten die zich omwille van AE's terugtrekken

Secundaire uitkomstmaten

Secundair(e) eindpunt(en)

- Farmacokinetische waarden van WVE-004 in plasma
- Concentratie WVE-004 in CSF
- Verandering ten opzichte van de aanvang van de concentratie poly-GP in CSF

Exploratieve eindpunt(en)

Beoordeling van biomarkers:

- Verandering ten opzichte van de aanvang van de concentratie markers voor zenuwdegeneratie (met inbegrip van, maar niet beperkt tot het gehalte lichte keten neurofilament in CSF en/of plasma of het extracellulaire domein van de P75 neurotrofine receptor [P75NTRECD] in urine)

Laboratoriumonderzoek naar de klinische effecten:

- Verandering ten opzichte van de aanvang op het electrocardiogram

- Verandering ten opzichte van de aanvang in de longfunctietests
- Verandering ten opzichte van de aanvang op de MRI (magnetic resonance imaging)

Klinische beoordelingen:

- Verandering ten opzichte van de aanvang in de volgende onderzoeken naar

klinische tekenen en symptomen:

Functionele beoordelingen

- * CDR® plus NACC FTLD
- * Functionele beoordelingsschaal voor ALS - Herzien (ALSFRS-R)
- * Vragenlijst voor de beoordeling van amyotrofe laterale sclerose (ALSAQ-40)
- * Handmatige dynamometrie (HHD, hand held dynamometer)
- * Neuropsychiatrische vragenlijst (NPI-Q)©

Cognitieve beoordelingen

- * Trail making test A en B
- * Stroop-taak
- * Spreekvaardigheid
- * Symbool-cijfersubstitutietest (SDMT)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Amyotrofe laterale sclerose (ALS), in sommige regio's ook wel motorneuronziekte (MND) genoemd, is een progressieve, fatale, motorische neuropathie. Frontotemporale Dementie (FTD) is een degeneratieve aandoening van de frontale en anterieure temporale kwabben. ALS en FTD zijn beide geassocieerd met de G4C2 expansie in het C9orf72 gen. Op dit moment is er in de EU slechts 1 goedgekeurd geneesmiddel, Rilutek® (riluzole), voor ALS dat de overleving van de patiënt met 3 tot 6 maanden verlengt. Voor FTD is er geen ziektemodificerend medicijn, alleen de symptomen worden momenteel behandeld. Het studiemiddel, WVE-004, is

een antisense oligonucleotide (ASO) dat RNase H-gemedieerde afbraak van C9orf72's pathogene mRNA-varianten bevordert. WVE-004 heeft het potentieel om ofwel RNA-gebaseerde ofwel eiwitgebaseerde toxiciteit te verminderen en de progressie van ALS of FTD te vertragen.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- De veiligheid en verdraagbaarheid evalueren van WVE-004 bij patiënten met ALS of FTD en een gedocumenteerde C9orf72-genmutatie.

Secundaire doelstellingen:

- De farmacokinetische (PK) eigenschappen van WVE-004 in het plasma beschrijven.
- De concentratie WVE-004 in de cerebrospinale vloeistof (CSF, cerebrospinal fluid) beschrijven.
- De farmacodynamiek (PD) van WVE-004 evalueren door poly-GP in de CSF te meten.

Exploratieve doelstellingen:

- De PD van WVE-004 evalueren door markers voor zenuwdegeneratie te beoordelen.
- Het effect van WVE-004 evalueren op tekenen en symptomen van ALS en FTD.
- De veranderingen beschrijven in de beeldvorming van de hersenen bij patiënten die WVE-004 krijgen.

Onderzoeksopzet

Periode 1: er zijn maximaal 4 cohorten (P1C1, P1C2, P1C3 en P1C4) gepland. De beoogde aanvangsdosis in P1C1 is 10 mg. Patiënten krijgen een enkelvoudige dosis.

Periode 2: er zijn maximaal 4 cohorten (P2C1, P2C2, P2C3 en P2C4) gepland. De beoogde aanvangsdosis in P2C1 is 10 mg die maximaal maandelijks eenmalig zal worden toegediend.

Het maximale dosisniveau in Periode 1 en Periode 2 en de maximale dosisfrequentie in Periode 2 zal niet langer zijn dan die welke momenteel worden aanbevolen door de Dosis Escalation Committee (DEC)/Data Safety Monitoring Board (DSMB).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek bestaat uit twee afzonderlijke periodes: in periode 1 wordt een enkelvoudig oplopend doseringsschema geëvalueerd en in periode 2 wordt een meervoudig oplopend doseringsschema WVE 004 geëvalueerd. Periode 2 cohorten zullen gebaseerd zijn op beschikbare klinische biomarker- en veiligheidsgegevens naast niet-klinische gegevens. De maximale dosis in periode 2 zal niet hoger zijn dan een maandelijks dosis van 11,2 mg, wat de humane equivalente dosis (HED) is van het no observed adverse effect level (NOAEL) zoals vastgesteld in de lopende 13 weken durende Good Laboratory Practice (GLP) studie bij cynomolgusapen. Dosisverhoging boven de NOAEL die is vastgesteld in het 13 weken durende toxiciteitsonderzoek bij herhaalde toediening (11,2 mg per maand) zal niet

plaatsvinden totdat de ondersteunende niet-klinische gegevens van latere chronische toxiciteitsstudies zijn ingediend in een substantiële wijziging van het IMPD en goedgekeurd door de bevoegde autoriteiten. Patiënten kunnen aan periode 1 (enkelvoudig oplopend doseringsschema) en aan periode 2 (meervoudig oplopend doseringsschema) meedoen of enkel aan periode 2. Alle patiënten uit de cohorten van periode 1 krijgen de kans op meervoudige doseringen in periode 2. Alle cohorten bestaan uit ALS- en FTD-patiënten en veiligheidspatiënten mogen de diagnose ALS of FTD hebben. De opdrachtgever blijft de beschikbare niet-klinische en klinische gegevens evalueren om doseringsniveaus en -frequentie voor het meervoudige doseringsschema te optimaliseren, maar is van plan om in periode 1 en periode 2 maximaal 4 doseringsniveaus te evalueren en 2 dosisfrequenties in periode 2. Cohorten in zowel periode 1 als periode 2 worden achtereenvolgens ingeschreven met het bijbehorende doseringsniveau. Cohorten na het aanvangsdosiscohort in periode 1 en periode 2 beginnen pas als aan de eisen voor dosisesescalatie (zoals hieronder gedefinieerd) is voldaan. Voor dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van een dosisesescalatiecommissie (DEC) en een toezichtscommissie voor de veiligheid van gegevens (Data Safety Monitoring Board (DSMB)). WVE-004 wordt i.t. toegediend in 20 ml artificiële cerebrospinale vloeistof (aCSF). Voor toediening wordt er eerst ongeveer 20 ml CSF afgenomen.

Inschatting van belasting en risico

Last:

Periode 1

Studiebezoeken 10x; 5x Telefoon bezoeken, Genetische test voor C9orf72-gen 1x; Bloedafname 15x; Screeningsvragenlijst 1x; Lumbaalpunctie 7x, eerste lumbaalpunctie is om CSF te verzamelen en voor toediening van de onderzoeksgeneesmiddel en de andere lumbaalpuncties zijn alleen voor CSF-verzameling; Vragenlijsten 10x; Lichamelijk onderzoek 10x; Gericht lichamelijk onderzoek na dosis 6x; MRI 1x; Longtest (geforceerde vitale capaciteit (FVC)) 10x; en ECG 6x.

Veiligheidsproefpersonen zullen een extra bezoek krijgen op dag 3. Deze proefpersonen krijgen een extra: C-SSRS, FVC, lichamelijk onderzoek, gericht postdosis lichamelijk onderzoek, bloedafname, en ECG.

Periode 2

Studiebezoeken 10x; Genetische testen voor C9orf72-gen 1x; Bloedafname 15x; Lumbaalpunctie 7x, maximaal 4 lumbaalpuncties voor CSF-afname en toediening van studiegeneesmiddelen en de andere lumbaalpuncties zijn alleen voor CSF-afname; Vragenlijsten 10x; Lichamelijk onderzoek 9x; Gericht lichamelijk onderzoek na dosering 10x; MRI 1x; Longtest (geforceerde vitale capaciteit (FVC)) 9x; Actigraph 3x 2 weken dragen en ECG 11x.

Veiligheidsproefpersonen zullen een extra bezoek krijgen op dag 3. Deze proefpersonen krijgen een extra: C-SSRS, FVC, lichamelijk onderzoek, gericht postdosis lichamelijk onderzoek, bloedafname, en ECG.

Onderzoeksgeneesmiddel gerelateerde risico's:

In onderzoeken met proefdieren (ratten en apen) die WVE-004 kregen, waren er kortdurende gevolgen op de motorische functies (slapte in de benen, veranderingen in de mobiliteit en het lopen) en tragere zenuwreflexen. Deze gevolgen verdwenen binnen 24 tot 48 uur.

WVE-004 is een zogenoemde antisense oligonucleotide. Op basis van wat we weten over andere, vergelijkbare geneesmiddelen, kan er mogelijk risico op schade aan de proefpersoons lever of nieren, veranderingen in het bloed (de hoeveelheid bloedplaatjes voor de bloedstolling kan afnemen en het kan langer duren voordat het bloed stolt), en immuunreacties die ontsteking kunnen veroorzaken.

Een onafhankelijke commissie die toezicht houdt op de gegevens en veiligheid beoordeelt de veiligheidsgegevens van dit onderzoek. De proefpersoon wordt op de hoogte gebracht van eventuele nieuwe risico's als deze zich voordoen.

Procedure gerelateerde risico's:

Proefpersonen worden getest op hepatitis B en C, HIV en zwangerschap en proefpersonen worden op de hoogte gebracht van de uitslag van deze testen.

De proefpersoon onder gaat een lumbaalpunctie. Dit kan de volgende risico's hebben: milde tot ernstige hoofdpijn dat enkele dagen kan aanhouden, pijn op de plek waar de naald de ruggenmergkanaal heeft aangeprikt, meningitis (een infectie van het zenuwstelsel), bloedingen, lekkage van ruggenmerg vloeistoef, zenuwschade, verlamming.

Bloed afnamen wordt uitgevoerd en kan de volgende risico's hebben: pijn en ongemak op de plek waar de naald de huid heeft aangeprikt. flauwvallen, blauwplekken, zwelling, een infectie op de plek waar de naald de huid heeft aangeprikt (in zeldzame gevallen).

Verder wordt er ook een MRI uitgevoerd en dit kan de volgende risico's hebben: u wordt opgesloten in een kleine, gedeeltelijk afgesloten ruimte, het geluid van de machine kan luid zijn, mensen die claustrofobisch zijn (angst voor kleine ruimtes) kunnen soms angst hebben tijdens een MRI

De proefpersoon zal worden gevraagd het Actigraph-apparaat te dragen gedurende 2 weken na het screeningbezoek van periode 2 en gedurende 2 weken voorafgaand aan de bezoeken op dag 85 (week 12) en dag 169 (week 24) van periode 2. Het Actigraph-apparaat meet hoe de proefpersoon zich gedurende de dag beweegt en wordt als een horloge om depols gedragen. Er zijn geen bekende risico's voor het dragen van het apparaat. Als het apparaat oncomfortabel wordt om te dragen, heet wordt of huidirritatie veroorzaakt, moet het worden verwijderd en moet onmiddellijk contact worden opgenomen met de onderzoeksarts. Draag het apparaat niet over open wonden of geïrriteerde huid. Het apparaat legt de locatie niet vast of registreert deze niet. Het apparaat is ontworpen en vervaardigd door Actigraph. Actigraph ontvangt gegevens van het apparaat, analyseert deze

gegevens en verstrekt deze analyse aan de onderzoekssponsor voor beoordeling van veranderingen in beweging.

Tot slot, wordt een hartfilmpje gemaakt. Huid irritatie, zoals roodheid en jeuk, is zeldzaam, maar kunnen voorkomen gedurende een hartfilmpje van de electrodes of gel dat gebruikt wordt. Een hartfilmpje is pijnloos en duurt 5 minuten.

Contactpersonen

Publiek

Wave Life Sciences UK Limited

Chamberlain Square CS 1
Birmingham B3 3AX
GB

Wetenschappelijk

Wave Life Sciences UK Limited

Chamberlain Square CS 1
Birmingham B3 3AX
GB

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)

Specifieke inclusiecriteria voor ALS:

1. Diagnose ALS op basis van klinische manifestaties.
2. ALS: klinisch gediagnosticeerde mogelijke, door laboratorium ondersteunde aannemelijke, aannemelijke of concrete criteria voor de diagnose ALS volgens de herziene El Escorial criteria van de World Federation of Neurology.
3. Patiënten die riluzol krijgen, moeten ten minste 30 dagen op een stabiele dosis zitten.
4. Patiënten die edaravone krijgen, hebben minimaal 1 cyclus (28 dagen) gekregen.
5. Patiënten die hun inname van riluzol of edaravone staken, hebben hun laatste dosis ≥ 1 maand voor screening gekregen.

Specifieke inclusiecriteria voor FTD:

6. FTD: hebben een CDR® plus NACC FTLD-score van 0,5 of 1 (Global Clinical Dementia Rating - Frontotemporal Lobar Degeneration).
7. FTD: in staat tot periodiek MRI-scans van de hersenen (magnetic resonance imaging). Een MRI is niet noodzakelijk voor patiënten met een gemengd fenotype (ALS en FTD) als dit door de ALS-symptomen wordt belemmerd.

Inclusiecriteria voor het gemengde fenotype (ALS en FTD):

8. Patiënten met een gemengd fenotype (ALS en FTD) moeten voldoen aan de criteria voor ALS en voor FTD.

Inclusiecriteria die voor beide ziekten overeenkomen:

9. Patiënt moet in staat/bereid zijn voorafgaand aan eventuele onderzoeksprocedures een schriftelijke geïnformeerde toestemming te overleggen.
 10. Gedocumenteerde mutatie (GGGGCC-herhalingsexpansie [G4C2]) in het eerste intronische deel van het C9orf72-gen.
 11. BMI (body mass index) van ≤ 32 kg/m².
 12. Geforceerde vitale capaciteit (FVC, Forced Vital Capacity) van $> 50\%$ van de voorspelde waarde.
 13. Leeftijd van ≥ 18 en ≤ 80 jaar bij het screeningsbezoek.
 14. Bereid en in staat te voldoen aan de geplande bezoeken, het toedieningsschema van het geneesmiddel, laboratoriumtests, beperkingen voor het onderzoek en alle onderzoeksprocedures.
 15. Bereid gedurende het hele onderzoek een zeer effectieve anticonceptiemethode toe te passen en voor de 5 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmiddel, als patiënten of hun partner kinderen kunnen krijgen.
- *Geen kinderen kunnen krijgen* en *zeer effectieve anticonceptiemethoden* zijn gedefinieerd in het protocol .Bovendien bereid zijn af te zien van sperma- of eiceldonatie tijdens de duur van het onderzoek en 5 maanden na de laatste dosis.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Andere klinisch significante medische bevindingen tijdens het lichamelijk onderzoek, dan C9orf72-gerelateerde ALS of FTD, waardoor de patiënt volgens de onderzoeker niet geschikt is voor deelname aan en/of voltooiing van de onderzoeksprocedures, met inbegrip van, maar niet beperkt tot:
 - a. Eerdere of bestaande medische aandoeningen, waaronder acute ziekte in de 28 dagen voorafgaand aan het screeningsbezoek.
 - b. Klinisch significante afwijkingen in de laboratoriumtests bij screening, inclusief maar niet beperkt tot:
 - i. Nierinsufficiëntie, wat gedefinieerd is als een kreatinine klaring van <40 mL/min
2. Positieve test op hepatitis B-oppervlakteantigeen of hepatitis C-antilichamen.
3. Bekend positief voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).
4. Voorgeschiedenis van middelgerelateerde stoornissen (met uitzondering van nicotine) in de 6 maanden voorafgaand aan het screeningsbezoek.
5. Significante cognitieve beperking; of een onstabiele psychiatrische aandoening waaronder actieve psychose, actieve suïcidale ideatie, recente zelfmoordpoging of onbehandelde ernstige depressie in de 90 voorafgaande dagen, zoals bepaald door de onderzoeker. Geestelijke toestand, psychiatrische voorgeschiedenis en geschiktheid voor het onderzoek moeten in de screeningsvragenlijst worden gedocumenteerd.
6. Zwangerschap (na bepaling van een serumzwangerschapstest) of borstvoeding geven ten tijde van het screeningsbezoek of van plan zwanger te worden tijdens het onderzoek.
7. Klinisch significante afwijkingen op het elektrocardiogram (ECG) bij de screening, met inbegrip van, maar niet beperkt tot een bevestigd gecorrigeerd QT-interval volgens de formule van Fridericia (QTcF) van ≥ 450 msec voor mannen of ≥ 470 msec voor vrouwen.
8. Aandoening aan skelet of ruggengraat, bloedingsstoornis (bijvoorbeeld hemofilie, Von Willenbrand ziekte, lever ziekte) of andere aandoening waardoor patiënten een risico op letsel of een niet geslaagde lumbaalpunctie lopen.
9. Dementie als gevolg van een andere aandoening dan C9orf72-gerelateerde ALS of FTD, met inbegrip van, maar niet beperkt tot de ziekte van Alzheimer, de ziekte van Parkinson, Lewy Body-dementie, de ziekte van Huntington of vasculaire dementie.

Eerder en gelijktijdig gebruikte medicatie:

10. Positief voor opioïden (niet voorgeschreven), cocaïne, amfetaminen, methadon, barbituraten, methamfetamine en fencyclidine (PCP) bij het screeningsbezoek.
11. Veranderingen in voedings- of kruidensupplementen of gelijktijdig gebruikte medicatie in de maand voorafgaand aan het screeningsbezoek of van plan om de dosis of het toedieningsschema ervan tijdens het onderzoek te wijzigen.

12. Eerder behandeld met gentherapieën op basis van een virus of cellen.
13. Heeft een ander onderzoeksgeneesmiddel, -biological of -hulpmiddel gekregen in de maand ervoor of in de 5 halfwaardetijden van dat onderzoeksgeneesmiddel, afhankelijk van wat het langst is. Heeft een experimentele oligonucleotide gekregen in de 6 maanden ervoor of in de 5 halfwaardetijden ervan, afhankelijk van wat het langst is. Heeft een eerdere behandeling met het onderzoeksmiddel BIIB078 gekregen.
14. Anticipeert op het gebruik van bloedplaatjes- of antistollingstherapie in de loop van het onderzoek. Patiënten die bloedplaatjes- of antistollingsmiddel therapie kregen moet een van de volgende uitwasperiodes voltooien vóór het screeningsbezoek:
- a. Een uitwasperiode van 7 dagen voor antiplatelettherapie,
 - b. Een uitwasperiode van 1 dag voor anticoagulantia (met uitzondering van warfarine), of
 - c. Een uitwasperiode van 5 dagen voor warfarine

Naleving van het onderzoek:

15. Implanterbaar hulpmiddel in het centrale zenuwstelsel (CZS) dat van invloed kan zijn op de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel via lumbaalpunctie of het maken van MRI-scans.
16. Vermoeden van een aanzienlijk risico op suïcidaal gedrag op basis van de beoordeling van de onderzoeker en/of actieve suïcidale ideatie.
17. Bekende overgevoeligheid voor een oligonucleotide, aangetoond door een systemische allergische reactie, zoals veranderingen in de polsslag, bloeddruk, ademhalingsfunctie, enz. of een ander medicatie dat in mening van de onderzoeker deelname aan de studie onmogelijk maakt.
18. Patiënt is direct of indirect betrokken bij de uitvoering en toediening van dit onderzoek als onderzoeker, assistent-onderzoeker, onderzoekscoördinator of andere onderzoeksmedewerker, of de patiënt is een eerstegraads familielid, partner of een familielid dat in huis woont bij een van de bovengenoemde personen die direct of indirect bij het onderzoek betrokken zijn.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 22-06-2021
Aantal proefpersonen: 8
Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-03-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-09-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-11-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 02-02-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	25-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2023
Soort:	Amendement
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	EUCTR2020-005193-94-NL
CCMO	NL76122.000.21