

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd fase 1-3-onderzoek ter beoordeling van de doeltreffendheid, veiligheid, farmacokinetiek en farmacodynamica van intrathecally toegediend ION373 bij patiënten met de Ziekte van Alexander

Gepubliceerd: 09-02-2021 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510603-11-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Het beoordelen van de doeltreffendheid van ION373 bij het verbeteren of stabiliseren van de grove...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54391

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Ziekte van Alexander

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

AxD, neurodegeneratieve aandoening

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Ionis Pharmaceuticals

Overige ondersteuning: the sponsor; Ionis Pharmaceuticals.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1-3, ION373, placebogecontroleerd, Ziekte van Alexander

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage verandering vanaf de baseline tot week 61 in de looptest van 10 meter (10MWT) bij patiënten in stratum 1.

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijke secundaire uitkomstmaten:

Verandering vanaf de baseline tot week 61 of waarde in week 61 voor het volgende:

- Meest hinderlijke symptoom volgens de patiënt (gebaseerd op een Likert-schaal voor verandering; alle patiënten)
- PedsQL generieke kernschalen (alle patiënten)
- Algehele indruk van ernst - patiënt (PGIS, Patient Global Impression of Severity; alle patiënten)
- Algehele indruk van verandering - patiënt (PGI-C, Patient Global Impression of Change; alle patiënten)
- Globale klinische impressieschaal van verandering (CGIC, Clinical Global Impression of Change; alle patiënten)

Overige secundaire uitkomstmaten:

Verandering vanaf de baseline tot week 61 of waarde in week 61 voor het volgende:

- Meting grove motorische functie (GMFM-88), dimensies C, D en E (GMFM-88, dimensies C-E; patiënten < 5 jaar oud bij screening) of 10MWT (patiënten ≥ 5 jaar oud bij screening)
- 9-Hole Peg-test (9HPT; patiënten ≥ 8 jaar oud bij screening)
- Vineland-3 Domein motorische vaardigheden (patiënten < 8 jaar oud bij screening)
- PedsQL Gastro-intestinale symptoomschalen (alle patiënten)
- Vineland-3 Samengestelde score adaptief gedrag (ABC) (patiënten < 18 jaar bij screening)
- Samengestelde autonome-symptoomscore (COMPASS-31; patiënten ≥ 18 jaar oud bij screening)
- CSV GFAP-spiegels (alle patiënten)
- Algehele indruk van ernst - arts (CGIS; alle patiënten)
- Indruk van ernst - patiënt met Ziekte van Alexander (AxD PDIS; alle patiënten)
- Indruk van verandering - patiënt met Ziekte van Alexander (AxD PDIC; alle patiënten)
- Lichaamsgewicht percentiel (voor patiënten < 18 jaar bij screening) of lichaamsgewicht (voor patiënten ≥ 18 jaar bij screening)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De ziekte van Alexander is een ziekte die wordt veroorzaakt door een kleine fout in uw gen voor gliaal fibrillair zuur eiwit (GFAP), dat de regio is in uw DNA (genetisch materiaal, desoxyribonucleïnezuur: de kenmerken die de kleur van uw haar of ogen, enz. uitdrukken) dat de instructies bevat voor de productie van een eiwit met dezelfde naam (GFAP). Deze kleine fout in de genetische instructies leidt tot overproductie van GFAP in de hersenen. Het teveel aan GFAP ormt eiwitklonters (bekend als Rosenthal-vezels) die leiden tot verstoring en dood van cellen. Aangenomen wordt dat dit de vernietiging veroorzaakt van de vettige omhulling die de zenuwvezels (de myelineschede) omringt en beschermt. Vernietiging van de myelineschede leidt tot de symptomen die verband houden met de ziekte van Alexander. Het beoogde effect van ION373 is het verminderen van GFAP-niveaus, waardoor verdere vernietiging van de myelineschede wordt vermeden en mogelijk het ziekteverloop wordt gewijzigd.

Dit lopende klinisch onderzoek is de eerste keer dat ION373 bij mensen is getest. Omdat het onderzoek nog bezig is, is het nog niet bekend of ION373 veilig of doeltreffend is bij mensen. Er zijn momenteel geen in de handel verkrijgbare geneesmiddelen die de onderliggende oorzaak/oorzaken van de ziekte van Alexander behandelen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510603-11-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling: Het beoordelen van de doeltreffendheid van ION373 bij het verbeteren of stabiliseren van de grove motorische functie bij patiënten met de Ziekte van Alexander

Secundaire doelstellingen: Het verder beoordelen van de doeltreffendheid van ION373 bij het verbeteren of stabiliseren van ziekteverschijnselen over het volledige scala van getroffen gebieden (groe en fijne motoriek, communicatie, slikken, autonome en/of andere gastro-intestinale functies, voedings-/groeistatus) bij patiënten met de Ziekte van Alexander

Onderzoekopzet

Dit is een registratieondersteunend (fase 1-3), dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek, uitgevoerd in meerdere centra. Dit onderzoek bestaat uit 4 perioden - een 60 weken durende dubbelblinde behandelingsperiode; een 60 weken durende open-label behandelingsperiode; een 120 weken durende open-label uitbreiding op lange termijn (LTE) en een 28 weken durende follow-upperiode na de behandeling.

Het onderzoeksgeneesmiddel wordt toegediend met tussenpozen van 12 weken. Er kunnen maximaal 3 verschillende dosiscohorten (A, B en C) in het onderzoek worden opgenomen:

Cohort A: 25 mg ION373 of placebo (2:1) intrathecale bolus (ITB) injectie

Cohort B: 50 mg ION373 of placebo (2:1) ITB-injectie

Cohort C (optioneel): tot 75 mg ION373 of placebo (2:1) ITB-injectie

Tussentijdse veiligheids- en PK-gegevens verzameld in cohorten A en B zullen worden beoordeeld om te bepalen of evaluatie van een extra dosisniveau gerechtvaardigd is. Indien gerechtvaardigd, wordt 1 extra cohort (cohort C) ingeschreven.

Onder een sentinel doseringsstrategie wordt in elk dosisniveaucohort 1 van de eerste 2 patiënten toegewezen aan ION373 en de andere aan placebo. Naast deze eerste 2 patiënten zullen geen extra patiënten starten met de dosering in het cohort tot ten minste 7 dagen na voltooiing van de eerste dosis.

In elk dosisniveaucohort moeten de eerste 6 ingeschreven patiënten (d.w.z. de 2 sentinelpatiënten en de volgende 4 patiënten) ten minste 8 jaar oud zijn op het moment van screening. Naast deze eerste 6 patiënten zullen geen extra patiënten starten met de dosering in het cohort tot ten minste 7 dagen na voltooiing van de eerste dosis. Tijdens de dubbelblinde behandelingsperiode wordt een geblindeerd reddingsplan geïmplementeerd. Patiënten worden toegewezen aan ION373, beginnend met de dosis in week 49 als ze:

- een klinische achteruitgang ervaren hebben die overeenkomt met een score van -2 op ten minste 1 van de klinische uitkomsten voor de uitkomstmaat meest hinderlijk symptoom (3 gebieden: grove motoriek, gastro-intestinaal en cognitief) in week 37, en een score van -1 of -2 op dezelfde klinische uitkomst in week 25, en
- een verlaging hebben van het gliaculair fibrillair zuur eiwit (GFAP) in het CSV van < 25% (ten opzichte van de baseline) in week 37

De CSV GFAP-gegevens die zijn gegenereerd ten behoeve van de reddingstherapie worden niet gedeeld met het geblindeerde onderzoeksteam en de implementatie van de reddingstherapie wordt geblindeerd.

Dit onderzoek is een open-label deelonderzoek bij patiënten jonger dan 2 jaar.

Patiënten die zijn opgenomen in het deelonderzoek worden ingeschreven in Cohort D en doen mee aan 3 perioden - een 60 weken durende open-label behandelingsperiode; een 120 weken durende open-label uitbreiding op lange termijn (LTE) en een 28 weken durende follow-up periode na de behandeling.

Patiënten die tijdens de dubbelblinde of open-label behandelingsperiode vroegtijdig stoppen met de behandeling of van wie de toewijzing van de behandeling gedeblindeerd werd door een veiligheidsprobleem, mogen niet deelnemen aan de LTE en beginnen in plaats daarvan meteen met de follow-up periode na de behandeling. De dosisniveaus en het doseringsregime in de LTE kunnen gebaseerd zijn op de voortdurende beoordeling van de veiligheid en het farmacokinetisch/farmacodynamisch (PK/PD-) profiel door de Toezichtsraad voor de veiligheid van gegevens (DSMB) en de sponsor.

Patiënten die voortijdig stoppen met de behandeling worden aangemoedigd om de follow-upperiode na de behandeling te voltooien.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit onderzoek bestaat uit vier delen, en alle deelnemers nemen deel aan deel 1 en deel 2 van

het onderzoek: Dubbelblinde behandelingsperiode (deel 1): Deel 1 van het onderzoek is dubbelblind en placebogecontroleerd. Dit betekent dat u willekeurig wordt toegewezen (zoals nummers uit een hoed trekken) om ION373 of de placebo te krijgen (een oplossing die eruit ziet als ION373, maar geen geneesmiddel bevat). U heeft een kans van ongeveer 67% om aan ION373 te worden toegewezen en een kans van ongeveer 33% om aan de placebo te worden toegewezen. U wordt ook in 1 van 3 groepen ingedeeld (groep A, B, of C) op basis van wanneer u aangemeld bent voor de studie. Noch u, noch het onderzoekspersoneel zal weten of u bent toegewezen om ION373 of placebo te krijgen, daarom wordt dit een dubbelblind onderzoek genoemd. Bij een noodgeval kan het onderzoekspersoneel deze informatie verkrijgen. In deel 1 van dit onderzoek krijgt u gedurende een periode van 60 weken 5 doses onderzoeksgeneesmiddel (ofwel ION373 ofwel placebo) om de 12 weken. o Als u willekeurig wordt toegewezen aan ION373, krijgt u ION373 voor alle 5 doses. o Als u willekeurig wordt toegewezen aan placebo, krijgt u placebo voor alle 5 doses of voor 4 doses placebo en 1 dosis ION373. Noch u noch het onderzoekspersoneel zal weten of u 5 of 4 doses placebo hebt gekregen. U keert in deze periode in totaal 13 keer terug naar het ziekenhuis voor klinische beoordelingen, lichamelijk onderzoek, ECG's, bloedonderzoeken en toedieningen van het onderzoeksgeneesmiddel. Injectiebezoeken zullen ongeveer 8-24 uur duren (gespreid over 2 dagen). Bezoeken zonder injectie duren ongeveer 2 tot 4 uur. U zal ook 15 telefoontjes voor opvolging krijgen van het onderzoekspersoneel om te vragen naar veranderingen in medicatie en om te vragen of u al dan niet bijwerkingen hebt ervaren.

Openlabel-behandelingsperiode (deel 2): Deel 2 van het onderzoek is openlabel. Dit betekent dat alle patiënten ION373 zullen krijgen. In deel 2 van het onderzoek krijgt u de de dosis die is vastgesteld voor de groep waaraan u bent toegewezen, of u krijgt de hoogste dosis ION373 die getest is en waarvan is vastgesteld dat deze goed wordt verdragen. Tijdens deel 2 krijgt u 5 doses ION373 om de 12 weken gedurende een periode van 60 weken. U keert in totaal 11 keer terug naar het ziekenhuis voor klinische beoordelingen, lichamelijk onderzoek, ECG's, bloedonderzoeken en toedieningen van ION373. Injectiebezoeken zullen ongeveer 8-24 uur duren (gespreid over 2 dagen). Bezoeken zonder injectie duren ongeveer 2 tot 4 uur, met uitzondering van het bezoek zonder injectie waarvoor een hersenscan en verschillende andere klinische beoordelingen nodig zijn en dat ongeveer 6-7 uur duurt, afhankelijk van de planning en de vereiste andere beoordelingen. U krijgt ook 16 telefoontjes van het onderzoekspersoneel als opvolging om te vragen naar veranderingen in medicatie en om te vragen of u al dan niet bijwerkingen hebt ervaren.

Langdurige verlenging (deel 3): Deel 3 van het onderzoek is de langdurige verlengingsperiode. Dit betekent dat patiënten uit groep A, B en C de dosis ION373 krijgen die hoort bij hun dosis in het open-label gedeelte van het onderzoek, of de hoogste dosis die getest is en waarvan is vastgesteld dat deze goed is verdragen, afhankelijk van welke de hoogste dosis is. U krijgt gedurende een periode van 120 weken 10 doses ION373, één dosis per 12 weken. In totaal komt u 10 keer terug naar het ziekenhuis voor neurologische en lichamelijke onderzoeken en meting van uw vitale functies. Bij deze onderzoeken kunnen ook klinische laboratoriumonderzoeken worden gedaan en kan ION373 worden toegediend. Injectiebezoeken zullen ongeveer 8-24 uur duren (dit kan gespreid zijn over 2 dagen). U zal ook 20 telefoontjes voor opvolging krijgen van het onderzoekspersoneel om te vragen naar veranderingen in medicatie en om te vragen of u bijwerkingen hebt ervaren.

Opvolgingsperiode na de behandeling (deel 4): Deel 4 van het onderzoek is een periode voor nacontrole (opvolging) na de behandeling. Tijdens deze periode krijgt u geen geneesmiddel. Deze periode duurt 28 weken en alle patiënten worden aangemoedigd om de opvolgingsperiode helemaal af te maken, ook als ze voortijdig gestopt

zijn met de behandeling. U komt in totaal twee keer terug naar het ziekenhuis voor onderzoeksbeoordelingen.

Inschatting van belasting en risico

Zie de Schedule of Events in Appendix A van het protocol (blz 81-85) voor een gedetailleerd overzicht van de visites, procedures en tests.

The risico's verbonden aan deelname aan de studie worden beschreven in het Informed Consent Form, Hoofdstuk 6.

Contactpersonen

Publiek

Ionis Pharmaceuticals

Gazelle Court 2855
Carlsbad CA 92010
NL

Wetenschappelijk

Ionis Pharmaceuticals

Gazelle Court 2855
Carlsbad CA 92010
NL

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)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)
Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Klinisch fenotype en hersenbeeldvorming consistent met een diagnose van AxD
2. Gedocumenteerde genetische mutatie in het GFAP-gen
3. Leeftijd ≥ 2 tot 65 jaar op het moment van geïnformeerde toestemming (geschiktheid voor het hoofdonderzoek) of jonger dan 2 jaar op het moment dat geïnformeerde toestemming werd verkregen (geschiktheid voor het open-label deelonderzoek)
4. In staat en bereid om aan alle onderzoeksvereisten te voldoen (naar het oordeel van de onderzoeker), waaronder reizen naar het onderzoekscentrum, procedures, metingen en bezoeken
5. Patiënten < 18 jaar oud bij screening moeten een partner in het onderzoek (ouder, verzorger of anderszins) hebben die betrouwbaar, bekwaam en minstens 18 jaar oud is, bereid is de patiënt te begeleiden naar de onderzoeksbezoeken en indien nodig voor het onderzoekscentrum telefonisch bereikbaar is en die (naar de mening van de onderzoeker) voldoende op de hoogte is en blijft van de toestand van de patiënt om te reageren op vragen van het onderzoekscentrum over de patiënt
6. Moet, indien ≥ 2 jaar en < 5 jaar oud, gedurende minimaal 10 seconden met minimale hulp (uitsluitend met eigen handen ter ondersteuning) kunnen zitten, of ambulant zijn (gedefinieerd als in staat zijn om de looptest van 10 meter te voltooien (10MWT) in 5 minuten of minder [hulpmiddelen voor ondersteund lopen zoals beugels, krukken, rollators zijn toegestaan]); moet ambulant zijn indien ≥ 5 jaar oud
7. Stabiele medicatie, voedingsondersteuning, fysiotherapie, ergotherapie, en logopedie en ademhalingstherapie krijgen gedurende minimaal 3 maanden voorafgaand aan screening

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Klinisch significante afwijkingen in de medische voorgeschiedenis
2. Plaatjestelling of andere klinisch significante laboratoriumafwijkingen die een patiënt ongeschikt kunnen maken voor inclusie
3. Elke contra-indicatie of onwil om magnetische resonantiebeeldvorming te ondergaan
4. Behandeling met een ander onderzoeksgeneesmiddel, biologisch middel of medisch hulpmiddel binnen 1 maand na screening, of binnen 5 halfwaardetijden

van het onderzoeksmiddel, afhankelijk van welke langer is; gelijktijdige deelname aan enig ander klinisch onderzoek (inclusief observationeel en niet-interventioneel onderzoek)

5. Eerdere behandeling met een oligonucleotide (inclusief klein interfererend ribonucleïnezuur [siRNA]) binnen 4 maanden na screening als een enkele dosis is ontvangen, of binnen 12 maanden na screening als meerdere doses zijn ontvangen; of een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor ION373 of de hulpstoffen; of een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor enige ASO. Deze exclusie is niet van toepassing op vaccins (zowel mRNA- als virale vectorvaccins)

6. Voorgeschiedenis van gentherapie of celtransplantatie of een andere experimentele chirurgie van de hersenen

7. Actuele obstructieve hydrocefalus

8. Aanwezigheid van een functionele ventriculoperitoneale shunt voor de afvoer van CSV of een geïmplanteerde katheter voor het centrale zenuwstelsel (CZS)

9. Bekende hersen- of ruggenmergziekte die de lumbale punctie (LP), de CSV-circulatie of een veiligheidsbeoordeling zou verstoren

10. Ziekenhuisopname voor elke belangrijke medische of chirurgische procedure waarbij algemene anesthesie betrokken is, binnen 12 weken voorafgaand aan screening of gepland tijdens het onderzoek

11. Andere aandoeningen hebben die, naar de mening van de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt kunnen maken voor inclusie, of de proefpersoon kunnen hinderen bij deelname aan of voltooiing van het onderzoek

Exclusiecriteria (vervolg)

12. Voorgeschiedenis van gentherapie of celtransplantatie of een andere experimentele chirurgie van de hersenen

13. Actuele obstructieve hydrocefalus

14. Aanwezigheid van een functionele ventriculoperitoneale shunt voor de afvoer van CSV of een geïmplanteerde katheter voor het centrale zenuwstelsel (CZS)

15. Elke aandoening die het risico op meningitis verhoogt, tenzij de patiënt de juiste profylactische behandeling krijgt

16. Bekende hersen- of ruggenmergziekte die de lumbale punctie (LP), de CSV-circulatie of een veiligheidsbeoordeling zou verstoren, inclusief tumoren of afwijkingen door MRI of computertomografie, subarachnoidale bloeding, spinale stenose of kromming, Chiari-misvorming, syringomyelie, gekluisterd-ruggenmergsyndroom en bindweefselaandoeningen zoals het Ehlers-Danlos-syndroom en het Marfan-syndroom

17. Voorgeschiedenis van ernstige hoofdpijn na de LP en/of bloedpatch

18. Ziekenhuisopname voor elke belangrijke medische of chirurgische procedure waarbij algemene anesthesie betrokken is, binnen 12 weken voorafgaand aan screening of gepland tijdens het onderzoek

19. Recente voorgeschiedenis van of actueel drugs- of alcoholmisbruik

20. Antibloedplaatjes- of antistollingstherapie binnen de 14 dagen voorafgaand aan screening of verwacht gebruik tijdens het onderzoek, inclusief maar niet beperkt tot aspirine (tenzij ≤ 81 mg/dag), clopidogrel, dipyridamol, warfarine, dabigatran, rivaroxaban en apixaban

21. Andere aandoeningen hebben die, naar de mening van de onderzoeker, de proefpersoon ongeschikt kunnen maken voor inclusie, of de proefpersoon kunnen

hinderen bij deelname aan of voltooiing van het onderzoek, zoals de aanwezigheid van een chronische aandoening waardoor de patiënt een groter risico loopt bij procedurele sedatie of anesthesie als deze door de onderzoeker nodig wordt geacht voor het uitvoeren van onderzoeksprocedures waaronder de lumbaalpuncties en/of hersen-MRI-scans

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-09-2021
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2023
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
CTIS	CTIS2024-510603-11-00
EudraCT	EUCTR2020-000976-40-NL
CCMO	NL75028.000.21