

Een fase 1/2-studie naar de orale TRK-inhibitor larotrectinib bij pediatrische patiënten met gevorderde solide tumoren of primaire tumoren van het centrale zenuwstelsel

Gepubliceerd: 23-01-2018 Laatste bijgewerkt: 21-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502668-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. DOELSTELLINGEN FASE 1: Primair: De veiligheid vaststellen van orale larotrectinib, inclusief dosislimiterende toxiciteit (DLT) bij...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54602

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SCOUT

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

solide tumoren of hersentumoren met NTRK afwijkingen bij kinderen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer Consumer Care AG

Overige ondersteuning: Bayer Consumer Care AG

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Centraal Zenuwstelsel, Kanker, Kinderen, Larotrectinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1:

DLT (dose-limiting toxicity) van larotrectinib

Fase 2:

totale ORR (overall response rate), totaal bevestigde respons ten opzichte van de complete response (CR) or partiele respons (PR), afhankelijk van RECIST 1.1 of de RANO criteria en de INRC criteria.

Secundaire uitkomstmaten

Fase 1:

- Het karakteriseren van de farmacokinetische (PK) eigenschappen van larotrectinib bij kindpatienten met geavanceerde solide of primaire CZS tumoren.
- Het identificeren van de maximaal verdraagbare dosis (MTD) en/of de geadviseerde dosis larotrectinib voor verdere klinisch onderzoek in deze patientenpopulatie
- Het beschrijven van de antitumor activiteit van larotrectinib bij kindpatienten met geavanceerde solide of primaire CZS tumoren.
- Het beschrijven van pijn en gezondheid gerelateerde levenskwaliteit (HRQOL)

bij kindpatienten met geavanceerde solide of primaire CZS tumoren behandeld met larotrectinib

Fase 2:

- Het vast stellen van de ORR op basis van de beoordeling van de reactie van de behandelend onderzoeker met behulp van RANO-criteria voor primaire CNZ tumoren, en INRC-criteria voor neuroblastoom en RECIST 1.1 voor alle andere solide tumors
- Het evalueren van de duur van de respons (DOR) bij patienten met de beste algehele respons van CR of PR, gedetermineerd door 1) een onafhankelijke radiologiecommissie en 2) de behandelend onderzoeker
- Het schatten van de proportie van patienten die enige tumorregressie als beste respons hebben
- Het beoordelen van de duur van progressive-vrije-overleving (PFS) volgend op initiatie van larotrectinib
- Het evalueren van de duur van algehele overleving (OS) volgend op initiatie van larotrectinib
- Het beoordelen van het veiligheidsprofiel en verdraagbaarheid van larotrectinib
- Het evalueren van het klinisch voordeel (CBR) op basis van het aantal patienten met de beste algehele respons van CR, PR of stabiele ziekte die 16 of meer weken na start van larotrectinib, als vastgesteld door 1) een onafhankelijke radiologische onderzoekscommissie en 2) door de behandelend

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Infantiele fibroscarcoom is een zeldzame tumor diagnose die doorgaans een goede prognose heeft, chirurgisch verwijderbaar is en/of gevoelig voor chemotherapie is, en heeft een lage risico op metastasering. Voor een ziekte die behandelbaar is met chirurgie, en zeker ziekte in de ledematen, kan de mate van amputatie oplopen tot boven de 50%. Er is een nog zeldzamere variant van IF die metastaserend is, niet gevoelig voor chemotherapie, en die een slechtere prognose heeft. Het formaat van deze groep is niet erg bekend, mede door de zeldzaamheid van de tumor zelf en door een mogelijke bevooroordeelings tegen publicaties van negatieve behandeluitkomsten. Echter, voorgaand onderzoek suggereert dat er een groep patiënten is waarbij normale behandeling niet werkt. De ETV6-NTRK3 gen-fusie is regelmatig geïmpliceerd in de diagnose van IF. De ETV6-NTRK3 fusie is de stereotypische kanker-gedreven mutatie door initiatie van kanker-gerelateerde downstream signaling pathways. Recent onderzoek naar de moleculaire mechanismen van kanker bij kinderen heeft remming van geactiveerde RTKs geïdentificeerd als potentiële therapeutische interventie voor de gerichte behandeling van deze kankers.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502668-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

DOELSTELLINGEN FASE 1:

Primair:

De veiligheid vaststellen van orale larotrectinib, inclusief dosislimiterende toxiciteit (DLT) bij pediatrische patiënten met gevorderde solide tumoren of primaire tumoren in het centrale zenuwstelsel (CZS).

DOELSTELLINGEN FASE 2:

Primair:

Het totale responspercentage (Overall Response Rate, ORR) bepalen zoals bepaald door een onafhankelijke radiologiebeoordelingscommissie. Dit wordt ook gemeten aan de hand van het percentage patiënten met de beste totale bevestigde respons ten opzichte van de complete respons (CR) of partiële respons (PR) volgens adequate tumor respons criteria, na behandeling met larotrectinib bij pediatrische patiënten met gevorderde kanker met fusie waarbij NTRK1, NTRK2, of NTRK3 fusies (gezamenlijk aangeduid als NTKR fusies) een rol spelen.

Onderzoeksopzet

Fase 1 Dosistitratie

Dit deel van de studie is een open-label fase 1-studie op meerdere locaties bij pediatrie patiënten met gevorderde solide tumoren of primaire CZS-tumoren. Larotrectinib wordt tweemaal daags oraal toegediend met een aan het lichaamsoppervlak aangepaste dosering.

Fase 1 Vermeerderingscohort

Om vast te stellen of er een veilig niveau voor blootstelling aan het middel is bevestigd, kunnen er na de dosistitratiefase van deze studie maximaal 18 patiënten in een vermeerderingscohort worden opgenomen. Na goedkeuring van de VBC kunnen er een of meer doseringen in dit vermeerderingscohort worden onderzocht. Het vermeerderingscohort mag parallel aan fase 2 van de studie met verhogingen beginnen (een verhoging in het vermeerderingscohort hoeft dus niet te zijn voltooid voordat het fase 2-gedeelte van de studie met de verhoging begint).

Fase 2 Werkzaamheidscohort

Dit gedeelte van de studie is een fase 2-vermeerdering met 3 cohorten patiënten met een tumor met NTRK fusies (infantiel fibrosaroom, andere extracraniale solide tumoren met NTRK-genefusies en primaire CZS-tumoren). Patiënten met infantiel fibrosaroom hoeven geen extra moleculaire tests te doen om in aanmerking te komen voor opname. Patiënten met infantiel fibrosaroom, CMN or SBC hebben met FISH of RT-PCR gedocumenteerde heringedeelde ETV6 (of heringedeelde NTRK3 na overleg met de Sponsor) nodig of met bv NGS gedocumenteerd NTRK-fusie door bv om in aanmerking te komen voor opname. Patiënten met solide tumoren met NTRK-fusie worden lokaal geïdentificeerd door middel van moleculaire analyses zoals standaard volgens de Clinical Laboratory Improvement Amendments van 1988 (CLIA) of andere laboratoria met gelijksoortige certificering. Voor opname moeten patiënten een ziekte hebben die meetbaar is met RECIST 1.1 of INRC. Als CLIA of vergelijkbare certificatie van het laboratorium voor het moleculaire assay nog niet is vastgesteld ten tijde van toestemming mogen patiënten na overleg met de Sponsor worden geïnccludeerd. Larotrectinib wordt toegediend in een orale capsule of vloeibare samenstelling met de aanbevolen fase 2-dosering. Elke cyclus duurt 28 dagen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase 1: Larotrectinib wordt tweemaal daags oraal toegediend met een aan het lichaamsoppervlak aangepaste dosering. Phase 2: Larotrectinib wordt toegediend in een orale capsule of vloeibare samenstelling. Ten minste 7 van patiënten die meedoen krijgen de nieuwe voor de leeftijd geschikte en verbeterde orale oplossingsformulering.

Inschatting van belasting en risico

Risico's: mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie en onderzoeksprocedures
Lasten: Bloedmonsters, invullen van vraaglijsten, stralingsbelasting

Contactpersonen

Publiek

Bayer Consumer Care AG

Peter Merian Strasse 84
Basel 4052
CH

Wetenschappelijk

Bayer Consumer Care AG

Peter Merian Strasse 84
Basel 4052
CH

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)

Fase 1: Geboorte tot 21 jaar oud op C1D1 met een lokaal gevorderde of metastatische solide tumor of primaire CZS-tumor met terugval, progressie of die niet reageert op beschikbare behandelingen en waarvoor geen standaard of beschikbare systemische curatieve behandeling bestaat, of:

Kinderen vanaf geboorte en ouder met een diagnose van maligniteit en met een gedocumenteerde NTRK-fusie met progressie of die niet reageert op beschikbare behandelingen en waarvoor geen standaard of beschikbare systemische curatieve behandeling bestaat. of:

Patiënten met lokaal gevorderd infantiel fibrosaroom waarvoor, volgens de onderzoeker, voor volledige chirurgische resectie verminkende chirurgie of amputatie van ledematen nodig is.

De Fase 1 dosis escalatiecohorten zijn gesloten voor deelname.

Fase 1 dosis expansie: Naast de bovengenoemde Inclusiecriteria, dienen patiënten in aanmerkingen komen voor inschrijving in dit cohort een maligniteit met een gedocumenteerde NTRK-genenfusie te hebben.,

Fase 2: Kinderen van geboorte of ouder op C1D1 met een lokaal gevorderd of metastatisch infantiel fibrosaroom, patiënten met lokaal gevorderd infantiel fibrosaroom waarvoor, volgens de onderzoeker, voor volledige chirurgische resectie verminkende chirurgie of amputatie van ledematen nodig is, met FISH of RT-PCR gedocumenteerde heringedeelde ETV6 (of heringedeelde NTRK3 na overleg met de Sponsor) nodig of met bv. NGS gedocumenteerd NTRK-fusie om in aanmerking te komen voor opname.

of:

Geboorte tot 21 jaar op C1D1 met een lokaal gevorderde of metastatische solide tumor of primaire CZS-tumor met terugval, progressie of die niet reageert op beschikbare behandelingen en waarvoor geen standaard of beschikbare systemische curatieve behandeling bestaat met een gedocumenteerde NTRK-genenfusie met de uitzondering van patiënten met IFS (infantiele Fibrosaroom), CMN (Congenitale Mesoblastische Nefroom tumoren) of SBC (secretoire borstkanker), zij mogen ingeschreven worden in dit cohort met documentatie van een ETV6 herschikking met FISH of RT-PCR of een gedocumenteerde NTRK fusie door NGS (Next Generation Sequencing). (geïdentificeerd door middel van moleculaire analyses zoals standaard volgens de Clinical Laboratory Improvement Amendments van 1988 (CLIA) of andere laboratoria met gelijksoortige certificering). Patiënten with NTRK-fusie positieve goedaardige tumoren komen ook in aanmerking. of:, (ook voor de vermeerderingsfase) Patiënten ouder dan 21 jaar die gediagnosticeerd zijn met een tumor waarvan de histologie overeenkomt met die van een pediatrische patiënt en een NTRK-fusie, kunnen na overleg tussen de onderzoeker van de studielocatie en de sponsor eventueel worden opgenomen.,

2. Patiënten met primaire CZS-tumoren of hersenmetastasen

a) Moeten 7 dagen voor opname neurologisch stabiel zijn op basis van stabiel neurologisch onderzoek.

b) Mogen in de 7 dagen voorafgaand aan opname in de studie geen hogere dosis

steroiden nodig hebben gehad om CZS-symptomen te beheersen

c) Uitsluitend fase 2: in de 28 dagen voorafgaand aan C1D1 moet er beeldvormend onderzoek worden uitgevoerd terwijl de patiënt (zo nodig) ten minste 7 dagen direct voor het beeldvormend onderzoek een stabiele dosis steroiden krijgt.,

3. Histologische verificatie van maligniteit bij de initiële diagnose of terugval, behalve bij patiënten met intrinsieke hersenstamtumoren, opticusgliomen of patiënten met een pinealoom en verhoogde druk in liquor cerebrospinalis (CSF) of serum-tumormarkers waaronder alfa-fetoproteïne of beta-humaan choriogonadotropine (hCG).,

4. Evalueerbare en/of meetbare ziekte

a) Fase 1: patiënten moeten last hebben van een evalueerbare en/of meetbare ziekte volgens RECIST, RANO of INRC.

b) Fase 2: patiënten met een solide of CZS-tumor moeten ten minste één meetbare laesie hebben volgens de definitie van RECIST, versie 1, RANO of INRC.,

5. Karnofsky- (voor 16 jaar en ouder) of Lansky- (onder de 16 jaar) performance score van tenminste 50.,

6. Patiënten moeten volledig zijn hersteld van de acute toxische effecten van alle voorafgaande chemotherapie tegen kanker.

a) Myelosuppressieve chemotherapie: ten minste 21 dagen na de laatste dosis myelosuppressieve chemotherapie (42 dagen indien eerder behandeld met nitrosourem)

b) Onderzoeksmedicatie of andere behandeling tegen kanker dan chemotherapie: Niet in de 2 weken voorafgaand aan de geplande aanvang met larotrectinib of, indien korter, 5 halfwaardetijden. Volledige herstelling van de klinisch significante toxiciteiten van deze behandeling moet duidelijk zijn.

c) Hematopoëtische groeifactoren: ten minste 14 dagen na de laatste dosis van een langwerkende groeifactor (bijv. Neulasta) of 7 dagen na een kortwerkende groeifactor

d) Immunotherapie: ten minste 42 dagen na voltooiing van om het even welk type immunotherapie (behalve steroiden), bijv. immuuncheckpointremmers en tumorvaccins.

e) Radiotherapie: ten minste 14 dagen na lokale palliatieve radiotherapie (kleine poort); Er dienen ten minste 42 dagen te zijn verstreken in geval van andere bestraling van het beenmerg (BM), waaronder voorafgaande behandeling met radioactief jodium van meta-jodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG).

f) Stamcelinfusie zonder totale lichaamsbestraling: geen aanwijzingen voor actieve transplantaat-versus-gastheerziekte en er dienen ten minste 56 dagen te zijn verstreken sinds de transplantatie of stamcelinfusie.,

7. Een bewaard monster van tumorweefsel beschikbaar zijn. Indien er geen bewaard monster van tumorweefsel beschikbaar is, moet er een nieuwe biopsie (op een primaire of gemetastaseerde plek) worden uitgevoerd.,

8. Voor patiënten zonder bekende beenmergbetrokkenheid:

a) Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ en

b) Aantal bloedplaatjes $\geq 100,0 \times 10^9/l$ (transfusies toegestaan)

c) Hemoglobine $\geq 8,0$ g/dl (transfusies toegestaan), 9. Patiënten met

beenmergbetrokkenheid kunnen niet op hematologische DLT worden beoordeeld en mogen worden opgenomen met:

- a) ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$ en
- b) Aantal bloedplaatjes $\geq 50,0 \times 10^9/l$ (transfusies toegestaan)
- c) Hemoglobine $\geq 8,0$ g/dl (transfusies toegestaan), 10. Voldoende nier- en leverfunctie, gedefinieerd als:
 - a) Bilirubine (som van geconjugeerd + ongeconjugeerd) $\leq 1,5$ x bovengrens van het normale bereik (ULN) voor de leeftijd (patiënten met gedocumenteerd gilbertsyndroom kunnen na goedkeuring van de sponsor worden opgenomen)
 - b) SGPT (ALT) $\leq 2,5 \times$ bovengrens van het normale bereik.
 - c) Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid van ≥ 30 ml/min/1,73 m² bepaald volgens lokaal gebruikelijke praktijken of een minimale serumcreatinine zoals vermeld in Rubriek 4.1,
- 11. In staat tot poliklinische behandeling en laboratoriumcontroles en gedurende de gehele duur van de studiedeelname naar verplichte controles te komen.,
- 12. Bereidheid van mannelijke en vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd om gedurende de behandeling en 1 maand na voltooiing van de studie dubbele doeltreffende vormen van anticonceptie, gedefinieerd als een vorm gebruikt door de patient en een andere vorm gebruikt door zijn/haar partner, te gebruiken., Mannelijke patiënten van wie de partner in de vruchtbare leeftijd niet zwanger is en vrouwen in de vruchtbare leeftijd wordt aanbevolen een van de volgende vormen van uiterst effectieve anticonceptie te gebruiken met een faalpercentage van minder dan 1 % per jaar, indien consistent en correct toegepast:
 - a) Oraal, intravaginaal of transdermaal toegediende gecombineerde oestrogeen- en progestoogeenbevattende hormonale anticonceptie voor ovulatie remming
 - b) Oraal, via prikpil of implantaat toegediende hormonale anticonceptie die alleen progestagenen voor ovulatie remming bevatten
 - c) Intra-uteriene middelen (IUD)
 - d) Hormonale intra-uteriene middelen (IUS)
 - e) Bilaterale tubaire sterilisatie
 - f) Partner die vasectomie heeft ondergaan
 - g) Seksuele onthouding: is enkel een uiterst effectieve methode mits gedefinieerd als het onthouden van heteroseksue

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan een van de volgende criteria voldoen zijn uitgesloten van deelname aan de studie:

1. Zware chirurgische ingreep in de 14 dagen (2 weken) voorafgaand aan C1D1.,
2. Klinisch significante, actieve cardiovasculaire aandoening of met een voorgeschiedenis van myocardinfarct in de 6 maanden voorafgaand aan C1D1; aanhoudende cardiomyopathie; actuele verlengde QT-interval gecorrigeerd voor QT-interval (QTc) langer dan 480 msec.,
3. Actieve ongereguleerde systemische bacteriële, virale infectie of schimmelinfectie.,
4. Malabsorptiesyndroom of

andere aandoening die van invloed is op orale absorptie., 5. Onder behandeling met een andere krachtige cytochroom P450 3A4 (CYP3A4)-remmer of -inductor dan die vermeld in Rubriek 6.3.2., 6. Zwangerschap en lactatie., 7. Uitsluitend fase 2: eerdere progressie tijdens behandeling met goedgekeurde geneesmiddelen of studiemedicatie op basis van tyrosinekinaseremmers gericht op TRK, inclusief entrectinib, crizotinib and lestaurtinib. Patiënten die korter dan 28 dagen zijn behandeld met een tropomyosinekinaseremmer (TRK) en de behandeling vanwege intolerantie hebben stopgezet komen nog steeds in aanmerking.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-07-2019
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	-
Generieke naam:	Larotrectinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-09-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	06-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2023
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)

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	CTIS2022-502668-20-00
EudraCT	EUCTR2016-003498-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02637687
CCMO	NL63143.078.17