

Een open-label, fase I/II onderzoek met één arm om de farmacokinetiek, veiligheid/verdraagzaamheid en werkzaamheid van de granulaire formule van selumetinib bij kinderen tussen de 1 en 7 jaar met neurofibromatose type 1 (NF1) met symptomatisch, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) (SPRINKLE)

Gepubliceerd: 21-10-2021 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

Primaire eindpunten:- Vaststellen van de PK van selumetinib na toediening van de selumetinib granule formulering.- Onderzoeken van de veiligheid en tolerabiliteit van de selumetinib granule formulering.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56067

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SPRINKLE

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

- Zenuwstelselneoplasmata benigne
- Zenuwstelselneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

Een genetische aandoening gekarakteriseerd door de aanwezigheid van meerdere, tumoren rondom een zenuwcel omhulsel, vaak symptoom-loze maar soms kwaadaardige

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Opdrachtgever/sponsor: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Granule formulering, Kinderen, Neurofibromatose Type I, Selumetinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de PK van selumetinib na toediening van de selumetinib granule formulering, zal gebeuren door de AUC₀₋₁₂ te bepalen, welke afgeleid zal worden na toedienen van een enkele dosering.

Veiligheid en tolerantie van de selumetinib granule formulering zal geëvalueerd worden wat betreft AEs, klinisch veiligheids-laboratorium onderzoek (klinische chemie, hematologie, urinalyse), lichamelijk onderzoek, gewicht, vitale functies, ECG, ECHO, oogheelkundig onderzoek, knie (of pols) MRI/Röntgen, en performance status.

Secundaire uitkomstmaten

- Smaakelijkheid van de selumetinib granule formulering onderzoeken
- Verder onderzoek naar de PK van selumetinib en van het N-desmethytselumetinib metaboliet, na toediening van de selumetinib granule formulering
- Het evalueren van de werkzaamheid van de selumetinib granule formulering door

het onderzoeken van de ORR, zoals vastgesteld door de ICR volgens de REiNS criteria.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neurofibromatose type 1 is een autosomaal dominante ziekte met een geschatte prevalentie van 2,13/10.000 individuen in Europa (OrphaNet Report Services 2020). Er zijn geen studies die een schatting maken van de prevalentie van NF1 in de VS en de meeste auteurs citeren studies die gedaan zijn in Europa. Neurofibromatose type 1 wordt gekarakteriseerd door diverse, progressieve, cutane, neurologische, skelet-, en neoplastische manifestaties. Symptomen van NF1 manifesteren zich over het algemeen op zeer jonge leeftijd en de daarop volgende toename in morbiditeit kan zeer ernstig zijn. NF1 ontstaat uit pathogene varianten van het NF1 gen dat vertaald wordt naar het tumor suppressor eiwit neurofibromine, een GTPase-activerend eiwit waarvan het de normale functie is om de RAS activiteit te downreguleren (Ballester et al 1990, Bollag and McCormick 1991, Cawthon et al 1990, Martin et al 1990, Viskochil et al 1990, Wallace et al 1990). Constitutieve activering van de RAS/RAF/MEK/ERK pathway wordt geïmpliceerd in cel proliferatie en is centraal in het aandrijven van kankergroei en progressie (Davies et al 2007). NF1 pathogene varianten leiden tot het niet inactiveren van RAS, en dit kan resulteren in PNs (Basu et al 1992, Cichowski et al 2003). Aangedane individuen starten hun leven met een gemuteerde (niet-functionele) kopie en een functionele kopie van NF1 in iedere cell van hun lichaam. Hoewel veel van de klinische eigenschappen van dit syndroom al zichtbaar zijn vanaf de geboorte, is het complete verlies van genfunctie nodig voor tumorformatie via het verkrijgen van een somatische NF1 mutatie in geselecteerde cellen (Gutmann et al 2013, Ruggieri and Packer 2001). Plexiforme Neurofibromas ontwikkelen zich in 20-50% van de individuen met NF1. Plexiforme Neurofibromas in NF1 patiënten zijn histologisch gezien goedaardige Schwann-cell tumoren (Rutkowski et al 2000, Wu et al 2005) die, afhankelijk van de locatie en groeisnelheid, alle karakteristieken bevatten die typisch zijn voor kanker. De meeste NF1-gerelateerde PNs zijn aangeboren of ontstaan op zeer vroege leeftijd en worden gekarakteriseerd door langzame groei, complexe vorm, en soms een zeer groot formaat (tot 20% van het lichaamsgewicht) (Korf 1999, Mautner et al 2008). De groei van PNs gaat veel sneller bij jonge kinderen (Akshintala et al 2020, Nguyen et al 2012, Tucker et al 2009). Spontane regressie van PNs komt niet vaak voor en hoewel het soms voorkomt bij adolescenten en jong volwassenen, wordt het niet gezien bij jonge kinderen (Akshintala et al 2020, Gross et al 2018). Als gevolg, is er een significante behoefte aan behandeling voor jonge kinderen met NF1-PN. Deze tumoren kunnen zeer ernstige morbiditeit veroorzaken, zoals pijn, neurologische disfunctie, en

verminking, en kan de potentie hebben om te transformeren in MPNSTs (Nguyen et al 2011, Prada et al 2012). De levenslange incidentie van MPNSTs in NF1 is 15,8%, en veel MPNSTs ontstaan in reeds bestaande PNs (Uusitalo et al 2016); MPNST is een zeldzame ziekte in de gehele populatie met een levenslange incidentie van 0,001% (Ferrari et al 2007). Selumetinib (AZD6244, ARRY 142886, AR00142886, AR-142886-X [waarbij X refereert naar een opvolgend lot nummer], KOSELUGO®) is een orale, potente, en zeer selectieve, allosterische MEK1/2 remmer met een korte halfwaardetijd (Banerji et al 2010, Denton and Gustafson 2011). De vergunning voor het ontwikkelen is verkregen door AstraZeneca Pharmaceuticals van Array BioPharma en wordt co-ontwikkeld door AstraZeneca en Merck & Co. Selumetinib kan de groei van PN remmen door het blokkeren van de RAS signalering (Gross et al 2018, Gross et al 2020, Weiss et al 1999, Widemann et al 2014). Analyse van volumetrische MRI data door de NCI POB centrale beoordeling van een fase I open-label, enkel-arm, onderzoeker-gesponsorde studie (Study 8799 [NCI 11-C-0161; SPRINT; NCT01362803]) in kinderen (van 3 tot 18 jaar op moment van inclusie) met NF1-gerelateerde inoperabele PN heeft duurzame tumor krimping laten zien, met een bevestigd volume afname van $\geq 20\%$ vanaf de basislijn (Dombi et al 2016). Deze observaties hebben geleidt tot de toevoeging van een fase II deel aan de studie om het effect van selumetinib capsules te onderzoeken op de tumor, pijn, kwaliteit van leven, en fysiek functioneren in kinderen (van 2 tot 18 jaar op moment van inclusie) met NF1-gerelateerde symptomatische inoperabele PN. Analyse van volumetrische MRI data door de NCI POB centrale beoordeling van de SPRINT fase II stratum 1 heeft een duurzame tumor krimping laten zien samen met klinisch voordeel (Gross et al 2020). De door de NCI POB centrale analyse-onderzochte ORR was 66% (95% CI: 51,2 to 78,8) in de SPRINT studie. De gemiddelde tijd tot ontstaan van de reactie was 7,2 maanden (bereik 3,3 maanden tot 1,6 jaar). De mediaan DoR van start van het effect was niet behaald; op het moment van DCO de mediaan vervolgtijd was 22,1 maanden. Van de 33 patie*nten die bevestigde PR hadden, hadden 27 (81,8%) nog steeds een respons na 12 maanden; de overige 6 patie*nten zijn gecensureerd en hadden geen progressie. De mediaan-tijd van start behandeling tot ziekte progressie terwijl onder behandeling is niet behaald. Op het moment van DCO, 28 (56%) van de patie*nten hadden nog steeds PR, 2 (4%) hadden niet-bevestigde PRs, 15 (30%) hadden stabiele ziekte en 2 (6%) hadden progressieve ziekte. Klinisch Uitkomst Onderzoek was over het algemeen verbeterd met een algemene vermindering in pijn, verbetering in motorfunctie en mobiliteit, verbeterde darm- en blaasfunctie en algehele verbetering in de kwaliteit van leven onderzoeken. Selumetinib laat een goede tolerabiliteit zien met voornamelijk milde of gematigde AEs die over de lange termijn goed behandelbaar waren door middel van ondersteunende therapie en/of dosis onderbreking of -vermindering. Selumetinib (KOSELUGO®) capsules zijn goedgekeurd voor de behandeling van pediatrische patie*nten ≥ 2 jaar met NF1 met symptomatische, inoperabele PN in de VS op 10 april 2020 en een conditionele marketing autorisatie is verkregen in Europa/EEA voor pediatrische patie*nten van 3 jaar en ouder, via de Europese Gecentraliseerde Procedure in de EU op 17 juni 2021. Een gedetailleerde beschrijving van de chemie, farmacologie, werkzaamheid, en veiligheid van selumetinib is beschreven in de

Doel van het onderzoek

Primaire eindpunten:

- Vaststellen van de PK van selumetinib na toediening van de selumetinib granule formulering.
- Onderzoeken van de veiligheid en tolerabiliteit van de selumetinib granule formulering.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase I/II, een-arms, open-label studie voor het evalueren van de farmacokinetiek, veiligheid/verdraagbaarheid en werkzaamheid van de Selumetinib granule formulering in kinderen met leeftijd ≥ 1 tot < 7 jaar die leiden aan Neurofibromatose type 1 (NF1) met gerelateerde symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie is open-label en heeft een arm; er is geen randomisatie. Deelnemers zullen selumetinib krijgen voor 25 cycli (of totdat ze voldoen aan de discontinueringscriteria). Inclusie in de initiële dosisbepalingsfase zal gestratificeerd worden op leeftijd: - Cohort 1: deelnemers van ≥ 4 en < 7 jaar oud - Cohort 2: deelnemers van ≥ 1 tot < 4 jaar oud Selumetinib zal toegediend worden afhankelijk van het BSA. De granule formulering doseringsschema die gebruikt zal worden, zal worden vastgesteld in de dosisbepalingsfase, zoals beschreven in sectie 6.1.2 op pagina 43 van het protocol en dit is samengevat in figuur 2 op pagina 16 van het protocol. Bij inclusie moeten deelnemers een BSA hebben variërend van 0,40 tot 1,09 m²; Als de deelnemers in de studie een BSA bereiken tussen 1,10 en 1,29 m² dan worden ze aangemoedigd om over te stappen op de capsule formulering, als dit haalbaar is, hoewel de deelnemers wel de granule formulering moeten blijven gebruiken totdat ze de derde cyclus voltooid hebben.

Inschatting van belasting en risico

Patienten zullen vaker naar het ziekenhuis moeten komen en de visites zullen langer zijn dan normaal. Patiënten zullen de volgende onderzoeken moeten ondergaan tijdens de studie:

- Anamnese (inclusief medische voorgeschiedenis)
- Lichamelijk onderzoek (inclusief standaard neurologisch onderzoek)
- Vitale functies (temperatuur, hartslag, ademhalingsritme, bloeddruk, zuurstofverzadiging, meting lichaamsgewicht en lengte)
- ECG
- ECHO
- AE/SAE beoordeling
- Lansky performance status

- Bloed- en urineonderzoek
- Vragenlijsten: FLACC/FPS-R, GIS-pNF, GIC-pNF, Pijn medicatie survey, PedsQL
- Neurologische ontwikkelingen tests
- Smaak onderzoek
- Bloed- en urine onderzoek
- Oogheelkundig onderzoek
- MRI/Röntgen van de knie (of pols)
- Volumetrisch MRI (PN onderzoek)

Het studiemedicijn kan ook bijwerkingen veroorzaken. Potentiële risico*s die geassocieerd zijn met selumetinib:

- Gastro-intestinale effecten; diarree, misselijkheid en overgeven
- Retinale toxiciteit; wazig zien (gerapporteerd in 10% van patiënten die met selumetinib behandeld zijn geweest), Centrale sereuze retinopathie (CSR), Retinaal pigment endotheliale loslating (RPED), Occlusie van de retinale ader (RVO)
- Toename van de creatinine fosfokinase
- Huidtoxiciteit: uitslag, acneïforme dermatitis, droge huid
- Toename van LVEF
- Toename van transaminase
- Toename in bloeddruk
- Fysieke dysplasie
- Vermoeidheid
- Perifeer oedeem
- Stomatitis
- Koorts

Potentiële risico*s die geassocieerd zijn met gebruik van selumetinib in pediatrische patiënten:

- (Bloed) CK toename
- Maculopapuleuze uitslag
- Netelroos
- Vulvaire cellulitis
- Afname van de ejectie fractie
- Overgeven
- Diarree
- Misselijkheid
- Droge huid
- Vermoeidheid
- Koorts
- Acneïforme dermatitis
- Hypoalbuminemie
- Stomatitis
- Hoofdpijn
- Orofaryngeale pijn
- Toename van AST
- Paronychia

- Jeuk
- Mucositis
- Dyspneu

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Mannelijke en vrouwelijke deelnemers met leeftijd ≥ 1 to < 7 jaar op het moment dat hun wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger (ouder of voogd) het informed consent tekent. - Alle deelnemers moeten gediagnosticeerd zijn met NF1

met symptomatisch, inoperabele PN waar: a) Deelnemers PN moeten hebben en op z'n minst een ander diagnose criterium voor NF1 b) Inoperabel is gedefinieerd als een PN die niet volledig operatief verwijderd kan worden zonder een risico van substantiële morbiditeit vanwege omhulling, of nabijheid, van vitale structuren, invasiviteit, of hoge vasculariteit van de PN; of onacceptabel risico van de algemene verdoving, zoals beoordeeld door de onderzoeker c) Symptomatisch is gedefinieerd als klinisch significante symptomen of complicaties veroorzaakt door de PN, zoals beoordeeld door de onderzoeker; symptomen kunnen omvatten, maar zijn niet beperkt tot, pijn, motorische disfunctie en verminking (voorbeelden van complicaties kunnen zijn dat de PN de luchtpijp wegdukt, of dat de PN de blaas blokkeert en hydronefrose). - Deelnemers moeten minstens een meetbare PN hebben, gedefinieerd als een PN van minstens 3 cm in een dimensie, welke gezien kan worden op minstens 3 beeldvormende plakjes en die een redelijk goed gedefinieerde contour hebben. Deelnemers die een operatie ondergaan hebben voor wegsnijden van een PN zijn geschikt als de PN niet volledig verwijderd was en meetbaar is. - Performance status: patiënten moeten een Lansky performance status van ≥ 70 hebben, behalve voor deelnemers die gebonden zijn aan een rolstoel of beperkte mobiliteit hebben, welke secundair is aan de behoefte voor mechanische ademhalingsondersteuning (zoals bij een luchtweg PN waarvoor een tracheotomie nodig is of continue positieve luchtweg druk), waarbij de patiënt een Lansky performance van ≥ 40 moet hebben. - Deelnemers moeten een BSA hebben van ≥ 0.4 en ≤ 1.09 m² bij inclusie in de studie (datum van tekenen van het informed consent). - De wettelijk gemachtigde vertegenwoordiger (ouder of voogd) moet een informed consent getekend en gedateerd hebben samen met een pediatrisch onderzoeksformulier, als dit van toepassing is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Deelnemers met bevestigde vermoedelijk kwaadaardig glioom of MPNST. Deelnemers met optische glioom die geen chemotherapie of bestralingstherapie nodig hebben zijn toegestaan. - Geschiedenis van maligniteit, behalve als de maligniteit behandeld is met genezing als doel en waarbij de ziekte ≥ 2 jaar afwezig is voordat de eerste dosis met studie interventie toegediend wordt of met een laag potentieel risico op terugkeer van ziekte. - Hardnekkige misselijkheid en overgeven, chronische gastro-intestinale ziekte, niet kunnen slikken van het geformuleerde product, of eerder bekende significante darm-resectie die adequate absorptie, distributie, metabolisme of excretie van selumetinib uitsluit. - Een levensbedreigende ziekte, medische conditie, orgaan systeem disfunctie of laboratorium bevinding die, volgens de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de deelnemer in gevaar zou kunnen brengen, de absorptie of metabolisme van selumetinib zou kunnen onderbreken, of de studie uitkomsten onnodig in gevaar zou kunnen brengen. - Deelnemers met klinisch significante cardiovasculaire ziekte. - Zoals beoordeeld door de onderzoeker,

ieder bewijs van ziekte (zoals ernstige of ongecontroleerde systemische ziekte, bekende middelmatige of ernstige leverfunctiestoornis, actieve infectie, vatbaarheid voor actieve bloeding, of niertransplantatie, inclusief iedere deelnemer met een bekende hepatitis B, hepatitis C of HIV infectie) waarbij het volgens de mening van de onderzoeker niet wenselijk is om deel te nemen aan de studie.

- Deelnemers met de volgende oogheelkundige bevindingen/condities:
 - Huidig of geschiedenis van centrale sereuze retinopathie/loslating van het retinale pigmentepitheel (CSR/RPED) of occlusie van de retinale ader (RVO);
 - Intraoculaire druk >21 mmHg (of ULN aangepast voor leeftijd) of ongecontroleerde glaucoom (onafhankelijk van intraoculaire druk);
 - Deelnemers met een bekend glaucoom en toegenomen intraoculaire druk die geen betekenisvol zicht hebben (licht perceptie alleen of geen licht perceptie) en die geen pijn voelen gerelateerd aan de glaucoom, kunnen geschikt zijn voor deelname na discussie met de Medische Monitor;
 - Deelnemers met een overige significante abnormaliteit bij oogheelkundig onderzoek moeten besproken worden met de Sponsor voor potentiële geschiktheid voor de studie;
 - Oogheelkundige bevindingen die secundair zijn aan een lang-bestaande opticusgloom (zoals visueel verlies, optische zenuw verbleking of scheelzien) of lang-bestaande orbital-temporale PN (zoals visueel verlies, scheelzien) worden niet beschouwd als significante abnormaliteiten in het kader van deze studie.
- Bij onopgeloste chronische toxiciteiten met CTCAE graad ≥ 2 die geassocieerd zijn met een eerdere behandeling voor NF1-PN (behalve haar veranderingen zoals haaruitval of lichter worden van het haar).
- Deelnemers die eerder behandeld zijn geweest met een MEKi (inclusief Selumetinib) en die ziekte progressie hebben gehad, of vanwege toxiciteit gestopt zijn met de behandeling of hiervoor een dosis reductie nodig gehad hebben.
- Deelnemers die een belangrijke operatie gehad hebben binnen 4 weken voor de eerste dosering met studie interventie, met als uitzondering het chirurgisch plaatsen van vasculaire toegang. Ze mogen ook geen belangrijke operatie gepland hebben staan tijdens de behandel periode.
- Deelnemers mogen geen IMP of andere systemische NF1-PN behandeling krijgen of gehad hebben (inclusief MEKi) binnen 4 weken voor de eerste dosis met studie interventie, of binnen een periode waarin de IMP of systemische PN doel behandeling niet verdwenen is uit het lichaam (bijv. een periode van 5 'half-levens'), welke dan ook het langst is.
- Deelnemers mogen geen radiotherapie ondergaan hebben binnen zes weken voor start met studie interventie of eerder radiotherapie ondergaan zijn gericht tegen de doelwit- en niet-doelwit PN.
- Deelnemers mogen geen groeifactoren toegediend hebben gekregen binnen 7 dagen voor inclusie in de studie (datum van tekenen van ICF)
- Deelnemers mogen geen kruidensupplementen of medicatie ontvangen waarvan bekend is dat het sterke of gematigde remmers of inductoren van de CYP2C19 en CYP3A4 enzymen zijn, behalve als zulke producten op een veilige manier stopgezet kunnen worden minstens 14 dagen of 5 half-levens (degene die het langst is) voor toediening van de eerste dosering met studie medicatie.
- Deelnemers die geen MRI kunnen ondergaan en/of een contra-indicatie hebben voor MRI onderzoeken mogen niet deelnemen. Protheses, orthopedische - of tandheelkundige beugels die de volumetrische analyse van de doelwit PN op een

MRI kunnen belemmeren zijn niet toegestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	20-10-2022
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Selumetinib
Generieke naam:	Koselugo

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2022
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	05-06-2023
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:	12-07-2023
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
EudraCT	EUCTR2020-005608-20-NL
CCMO	NL79097.078.21
Ander register	volgt