

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met meerdere oplopende doses ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacodynamiek, werkzaamheid en farmacokinetiek van DYNE-101 toegediend aan deelnemers met myotone dystrofie type 1

Gepubliceerd: 21-09-2022 Laatste bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510353-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van dit voor het eerst bij mensen uitgevoerde onderzoek is het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56459

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACHIEVE onderzoek

Aandoening

- Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen, congenitaal
- Spieraandoeningen
- Neuromusculaire aandoeningen

Synoniemen aandoening

DM1, myotone dystrofie type 1

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Dyne Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Dyne Therapeutics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antisense oligonucleotide, DM1, DYNE-101, myotone dystrofie type 1

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Aantal en percentage deelnemers met tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (treatment-emergent adverse events, TEAE's), tijdens de behandeling optredende ernstige bijwerkingen (treatment-emergent serious adverse events, TESAE's), TEAE's beschouwd als gerelateerd aan het onderzoeksmiddel en TEAE's die leiden tot stopzetting van het onderzoeksmiddel en stopzetting van het onderzoek

Secundaire uitkomstmaten

Verandering ten opzichte van de baseline van de splitsingsindex in skeletspierweefsel

Verandering ten opzichte van de baseline van expressie van DMPK-RNA in spierweefsel

Verandering ten opzichte van de baseline in de ontspanningstijd van de handgreep, gemeten met een dynamometer

Verandering ten opzichte van baseline in myotonie zoals gemeten door vHOT

Verandering ten opzichte van de baseline op de kwantitatieve myometrietest

(QMT)

Verandering ten opzichte van baseline op de loop-/rentest over 10 meter

(10-meter walk/run test, 10-MWRT)

Verandering ten opzichte van de baseline op de trap op en aflooptest

Verandering ten opzichte van de baseline in 5 keer van zitten naar staan

(5×STS, Sit to Stand)

Verandering ten opzichte van de baseline in de 9 gaten-pintest (9 HPT, Hole Peg

Test)

Maximale waargenomen plasma geneesmiddel concentratie (C_{max})

Tijd tot maximale gemeten plasma geneesmiddel concentratie (t_{max})

Gebied onder de plasma geneesmiddel concentratie-tijdcurve (AUC) vanaf tijd 0

tot het tijdstip van de laatste kwantificeerbare concentratie (AUC_{tlast})

AUC geëxtrapoleerd naar oneindigheid (AUC^*)

Schijnbare terminale fase eliminatiesnelheid constante (k_z)

Schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd (t^*)

Plasmaklaring (clearance, CL)

Distributievolume bij de terminale fase (V_z), indien van toepassing

Distributievolume bij steady-state (V_{ss}), indien van toepassing

Concentratie ASO in weefsel

Incidentie van antilichamen tegen het geneesmiddel (antidrug antibodies, ADA's)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel er aanbevelingen voor klinische zorg zijn vastgesteld, zijn er momenteel geen curatieve of ziektemodificerende behandelingen voor DM1 beschikbaar. Dit beperkt de behandeling tot het beheer van symptomen (Ashizawa et al. 2018, Johnson et al. 2019). Daarom is de ontwikkeling van nieuwe behandelingen belangrijk, om deze grote on vervulde behoefte aan te pakken.

DYNE-101 is een antigeenbindend fragment (Fab) geneesmiddelconjugaat (FDC) dat is ontworpen voor het leveren van een gapmer antisense oligonucleotide (ASO) geneesmiddel aan spierweefsel, voor de behandeling van myotone dystrofie type 1 (DM1), een autosomaal dominante, ernstige, zeldzame, progressieve en degeneratieve neuromusculaire ziekte.

DYNE-101 richt zich op het DMPK-RNA en zal naar verwachting de concentraties van DMPK-transcripten verlagen, die de toxische uitbreiding van CUG-herhalingen bevatten die DM1-pathologie veroorzaken. Dit effect zal naar verwachting leiden tot de afgifte van MBNL-eiwitten en bijgevolg de splitsingsdefecten corrigeren, die de manifestatie van DM1 in spierweefsel stimuleren.

DYNE-101 werd ontwikkeld met een Fab die is geoptimaliseerd om zich te richten op humane transferrinereceptor-1 (TfR1), geconjugeerd via een klinisch gevalideerde verbinding naar een oligonucleotide die specifiek is voor het humaan DMPK-RNA. In meerdere in vitro en in vivo DM1-farmacologiemodellen is bewezen dat DYNE-101 zeer werkzaam is bij het verlagen van het DMPK-RNA.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510353-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van dit voor het eerst bij mensen uitgevoerde onderzoek is het beoordelen van de veiligheid, verdraagbaarheid, werkzaamheid, farmacokinetiek (PK) en farmacodynamiek (PD) van meerdere oplopende doses (MAD) van DYNE-101, intraveneus (IV) toegediend aan deelnemers met DM1. Dit onderzoek is opgezet om de therapeutische dosis en het therapeutische regime te identificeren die in de langetermijnverlengingsfase (LTE) en in toekomstige onderzoeken moeten worden gebruikt.

Primaire doelstelling:

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van meerdere IV-doses DYNE-101 toegediend aan deelnemers met DM1

Secundaire doelstellingen:

Het beoordelen van het effect van meerdere intraveneuze doses DYNE-101 op spierweefsel, toegediend aan deelnemers met DM1

Het beoordelen van de verandering in spierparameters na meerdere doses DYNE-101 toegediend aan deelnemers met DM1

Het beoordelen van de PK voor plasma- en spierweefsel na meerdere intraveneuze doses DYNE 101 toegediend aan deelnemers met DM1

Het beoordelen van de immunogeniciteit van meerdere intraveneuze doses DYNE-101 toegediend aan deelnemers met DM1

Onderzoeksopzet

Dit is een MAD onderzoek met een 24 weken durende dubbelblinde, placebogecontroleerde periode ter beoordeling van de veiligheid, verdraagbaarheid, PD, werkzaamheid en PK van DYNE-101 IV toegediend aan deelnemers met DM1. Het onderzoek bestaat uit oplopende doses over 4 oplopende dosisniveaus. Deelnemers die dosisniveau 1 krijgen, volgen een doseringsschema van elke 4 weken (Q4W) (cohort 1). Voor dosisniveau 2 ontvangen deelnemers in Cohort 2A dosisniveau 2 elke 4 weken (Q4W), terwijl deelnemers in Cohort 2B elke 8 weken dosisniveau 2 (Q8W) ontvangen met een booster dosis op dag 29 en 197. Cohort 2B begint met de inschrijving nadat de laatste deelnemer is ingeschreven in Cohort 2A. Deelnemers die doseringsniveaus 3 en 4 krijgen een Q4W-doseringsschema volgen (cohorten 3A en 4A) en/of een doseringsschema van elke 8 weken (Q8W) met een booster dosis op dag 29 en 197 (cohorten 3B en 4B). Het doel van de booster dosis is het versnellen van het bereiken van steady-state concentraties.

Alle deelnemers ondergaan een screeningsperiode van maximaal 60 dagen, een 24 weken durende placebogecontroleerde periode (met de eerste dosis op dag 1), een 24 weken durende behandelingsperiode met DYNE-101 (vanaf dag 169) en een LTE (vanaf het moment waarop de dosis wordt toegediend bij het bezoek op dag 337 en eindigend op dag 1009).

Voor dit onderzoek is de planning om cohorten met 4 dosisniveaus te openen. In dosisniveau 1 worden elk 16 deelnemers ingeschreven (d.w.z. randomiseren). In de dosisniveau 2 zullen 24 deelnemers inschrijven worden (16 in Cohort 2A en 8 in Cohort 2B). In dosisniveaus 3 en 4 worden elk maximaal 16 deelnemers ingeschreven. Dat is een totaal van 72 deelnemers (54 actief en 18 placebo). Daarnaast mogen er maximaal 16 deelnemers worden ingeschreven in 1 of 2 uitbreidingscohorten en mogen maximaal 2 deelnemers per cohort worden vervangen. Dat betekent dat er maximaal 106 deelnemers worden ingeschreven in dit onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers in cohort 1 worden tijdens de placebogecontroleerde periode 3:3:2 gerandomiseerd naar het onderzoeksmiddel; als volgt: • Zes deelnemers krijgen Q4W 6 actieve herhaalde doses DYNE-101. • Zes deelnemers krijgen Q4W 2 actieve herhaalde doses DYNE-101 op dag 1 en 29, gevolgd door 4 herhaalde doses placebo. Deze deelnemers zorgen

voor informatie over de PK- en PD-parameters geëxtrapoleerd uit niet-klinische soorten. • Vier deelnemers krijgen Q4W 6 herhaalde doses placebo. Tijdens de placebogecontroleerde periode worden deelnemers aan Cohort 2B (Q8W) 3:1 gerandomiseerd om DYNE-101 of placebo elke 8 weken te ontvangen met een booster dosis op dag 29. Voor dosisniveaus 3 en 4 zal de dosisbeoordelingscommissie (Dose Evaluation Committee, DEC) na het verkrijgen van gegevens van het eerste cohort van het vorige dosisniveau (d.w.z. Cohort 2A of Cohort 3A/Cohort 3B indien van toepassing), een aanbeveling doen aan het Veiligheidsmanagementcomité (Safety Management Committee, SMC) of een Q4W-doseringsschema (cohorten 3A en 4A), een Q8W-doseringsschema met een booster op dag 29 (cohorten 3B en 4B) of beide moet worden geopend voor dosisniveaus 3 en 4. Tijdens de placebogecontroleerde periode worden deelnemers in cohort 3A en 4A 3:1 gerandomiseerd naar ofwel DYNE-101 of placebo Q4W. Deelnemers in cohort 3B en 4B worden 3:1 gerandomiseerd naar ofwel DYNE-101 of placebo Q8W, met een booster dosis op dag 29. Vanaf dag 169 krijgen alle deelnemers, inclusief degenen die eerder placebo kregen, een behandeling met DYNE-101 tijdens de DYNE-101-behandelingsperiode en tijdens de 96 weken durende LTE. Deelnemers in cohort 1, 2A, 3A en 4A krijgen Q4W DYNE-101. Deelnemers in cohort 2B, 3B en 4B krijgen Q8W DYNE-101. Om het doseringsschema van de booster dosis in de placebogecontroleerde periode te weerspiegelen, wordt een booster dosis DYNE 101 toegediend op dag 197 van de behandelingsperiode met DYNE-101, aan deelnemers die oorspronkelijk gerandomiseerd zijn naar placebo (Figure 1). Om de blinding van de gerandomiseerde behandeling die werd toegediend tijdens de placebogecontroleerde periode te behouden, wordt een overeenkomstige dosis placebo toegediend op dag 197 van de behandelingsperiode met DYNE-101, bij deelnemers die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar DYNE-101.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemers in alle cohorten en alle doseringsschema's ondergaan 4 naaldbiopsieën van de tibialis anterior: 3 naaldbiopsieën van de spieren tijdens de placebogecontroleerde periode en 1 biopsie tijdens de DYNE-101 behandelingsperiode.

De eerste 2 deelnemers die op elk dosisniveau worden ingeschreven dienen als een sentinelpaar, waarbij één DYNE-101 krijgt en de andere placebo krijgt. Na toediening van de dosis aan de tweede deelnemer van het sentinelpaar, begint een observatieperiode voor de veiligheid en verdraagbaarheid van 7 dagen, waarna de DEC alle voor het onderzoek verzamelde gegevens zal beoordelen om te bepalen of de rest van de deelnemers op dat dosisniveau kunnen worden ingeschreven en geeft een aanbeveling aan het Veiligheidsmanagementcomité (Safety Management Committee, SMC) ter goedkeuring. De overige deelnemers krijgen hun eerste dosis van het onderzoeksmiddel op een overlappende manier, zodat op één dag slechts 1 deelnemer een eerste dosis van het onderzoeksmiddel krijgt.

De DEC zal alle voor het onderzoek verzamelde gegevens doornemen nadat alle deelnemers in het eerste cohort van elk dosisniveau 4 weken hebben gekregen (vanaf de eerste dosis onderzoeksmiddel), om aan te bevelen aan het SMC of het

volgende cohort met een hoger dosisniveau kan worden ingeschreven. De toenames naar het volgende hogere dosisniveau zullen niet meer zijn dan een 2 voudige toename. De maximaal toegediende dosis zal niet hoger zijn dan 75 mg/kg. De DEC kan op basis van nieuwe gegevens aanbevelen aan het SMC dat het volgende cohort moet worden ingeschreven met een lagere dosis of een langer interval (Q8W). Daarnaast kan 1 optioneel uitbreidingscohort met N = 16 deelnemers of 2 optionele uitbreidingscohorten met elk N = 8 deelnemers worden ingeschreven, naar aanbeveling van de DEC met definitieve beslissing van het SMC. De doses die voor deze cohorten worden geselecteerd, kunnen een Q4W- of Q8W-doseringsschema (met boosters) zijn en het dosisniveau zal niet hoger zijn dan het hoogste eerder onderzochte dosisniveau. Voor deelnemers in de cohorten met een lagere dosis kunnen er 1 of meer wijzigingen in het niveau of de frequentie van de dosis zijn, zoals aanbevolen door de DEC en goedgekeurd door de DEC nadat ze de spierbiopsie bij het bezoek op dag 169 hebben afgerond.

Voor de uitbreidingscohorten mag het dosisniveau niet hoger zijn dan wat eerder werd onderzocht en waarvoor alle deelnemers de placebogecontroleerde periode hebben voltooid. Daarom zullen uitbreidingscohorten geen sentinelpaar bevatten.

Contactpersonen

Publiek

Dyne Therapeutics, Inc.

Trapelo Rd. 1560
02451 Waltham, MA
US

Wetenschappelijk

Dyne Therapeutics, Inc.

Trapelo Rd. 1560
02451 Waltham, MA
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd 18 tot < 50 jaar op het moment van ondertekening van de patienteninformatiebrief met toestemmingsformulier.
 2. Diagnose van DM1 bevestigd door moleculaire genetica met trinucleotide-herhalingsgrootte > 100.
 3. Leeftijd start van DM1-spiersymptomen ≥ 12 jaar
 4. Klinisch waarneembare myotonie gelijk aan handopeningstijd van ten minste 2 seconden naar het oordeel van de onderzoeker
 5. Handknijpkracht en enkeldorsiflexkracht
 - a. Handknijpkracht aan beide kanten gemiddeld $\geq 20\%$ en $\leq 80\%$ ($\pm 5\%$) voorspeld op basis van leeftijd, geslacht en lengte bij screening
 - b. Enkeldorsiflexkracht aan beide kanten gemiddeld $\geq 20\%$ en $\leq 80\%$ ($\pm 10\%$) voorspeld op basis van leeftijd, geslacht en lengte bij screening
- Let op: tijdens de Screeningperiode moeten er twee sets functionele beoordelingen worden uitgevoerd. Deelnemers moeten voldoen aan inclusiecriterium #5 voor beide sets functionele beoordelingen om in aanmerking te komen voor studie.
- Let op: tijdens de Screeningperiode moeten er twee sets functionele beoordelingen worden uitgevoerd. Deelnemers moeten voldoen aan inclusiecriterium #5 voor beide sets functionele beoordelingen om in aanmerking te komen voor studie.
6. In staat om 10MWT, trap oplopen/aflopen en 5xSTS te voltooien bij screening zonder gebruik te maken van hulpmiddelen zoals wandelstokken, rollators of orthesen. Het gebruik van submalleolaire orthesen en inzetstukken of steunen die niet boven de malleolus uitsteken zijn toegestaan **tijdens het testen
 7. Body mass index (BMI) < 35 kg/m²
 8. Indien behandeld met testosteron, op een stabiele vervangingsdosis gedurende 30 dagen voorafgaand aan screening
 9. Deelnemers moeten ermee instemmen de in het protocol gespecificeerde anticonceptierichtlijnen te volgen, zoals beschreven in paragraaf 10.4
 10. Vrouwelijke deelnemers mogen niet zwanger zijn of borstvoeding geven
 11. In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven zoals beschreven in paragraaf 10.1.3 van het protocol, inclusief naleving van de

vereisten en beperkingen vermeld in het patienteninformatiebrief en in het protocol

12. Bereidheid en vermogen van deelnemer om gedurende de studie naar de geplande bezoeken te komen, het doseringsschema met studiebeoordelingen te volgen en meerdere naaldspierbiopsie procedures te ondergaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een medische conditie of geschiedenis, fysieke beperkingen of labafwijkingen die naar de mening van de onderzoeker de patientveiligheid beïnvloeden, en/of het onwaarschijnlijk maken dat het doseringsschema correct wordt doorlopen en/of de beoordeling en interpretatie van studieresultaten beperken.
2. Een grote chirurgische ingreep in de 12 weken voorafgaand aan de eerste toediening van het onderzoeksmiddel of de verwachting dat een grote chirurgische ingreep (bijv. implantatie van een hartdefibrillator) in de loop van het onderzoek gepland wordt.
3. Geschiedenis van anafylactische shock
4. Geschiedenis van klinisch significante leveraandoening of lopende behandeling van leverziekte
5. Geschiedenis van klinisch significante hematologische aandoening of een van de volgende hematologische bevindingen bij screening: bloedplaatjes of hemoglobine lager dan de ondergrens van normaal voor leeftijd en geslacht.
6. Geschiedenis van klinisch significante nieraandoening, lopende behandeling van nieraandoening (behandeling van hypertensie is toegestaan) of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 60 ml/min volgens de Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Cystatine C Equation (Inker et al. 2012) bij screening
7. Actieve maligniteit of in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoom in situ van de baarmoederhals dat succesvol behandeld is
8. Recente geschiedenis (in de afgelopen 12 maanden) van drugs- of alcoholmisbruik
9. Andere medische aandoening dan DM1 die ambulante of deelnemen aan functionele tests aanzienlijk zou beïnvloeden
10. Huidige insulineafhankelijke diabetes mellitus of ongecontroleerde diabetes mellitus, congestief hartfalen, symptomatische cardiomyopathie, symptomatische coronary artery disease, multiple sclerose of andere ernstige medische ziekte
11. Tweede- of derdegraads hartblok, symptomatisch eerstegraads hartblok, atriale flutter, boezemfibrilleren, ventriculaire aritmieën, pacemakers, geïmplanteerde defibrillator of behandeling met medicatie van hartritmestoornissen
12. Behandeling met medicijnen die myotonie van klinische functionele eindpunten kunnen verbeteren korter geleden dan 5 keer de halfwaardetijd op het moment van de screeningsbepalingen. Dit kan behandeling zijn met, maar is niet

beperkt tot, mexiletine, fenytoïne, carbamazepine, procainamide, disopyramide, ranolazine, flecaïnide, lamotrigine, nifedipine, acetazolamide, clomipramine, imipramine, amitriptyline, taurine, kinine, of metformine.

13. Gebruik van anticoagulantia zoals warfarine of een direct oraal anticoagulantium (bijv. dabigatran) vanwege het verhoogde risico op bloedingen

14. Huidige behandeling met immunosuppressietherapie

15. Behandeling met een ander (biologisch) onderzoeksmiddel of medisch hulpmiddel, binnen 5 keer de halfwaardetijd (indien bekend) van het middel, of binnen 4 maanden voorafgaand aan de start van de screening als dit langer geleden is. Personen die eerder zijn behandeld met oligonucleotide-therapieën (inclusief klein interfererend RNA [siRNA]) kunnen in aanmerking komen als de laatste dosering van het onderzoeksmiddel ≥ 3 jaar geleden is.

16. ECG met gecorrigeerd QT-interval volgens Fridericia's Formule (QTcF) ≥ 450 ms bij mannen en QTcF ≥ 460 ms bij vrouwen, PR ≥ 240 ms, linker bundeltakblok of een geleidingsdefect, dat klinisch significant is naar de mening van de onderzoeker

17. Percentage voorspelde geforceerde vitale capaciteit (FVC) $< 50\%$

18. Geschiedenis van biopsie uit de tibialis anterior binnen 3 maanden voor dag 1 of een biopsie uit de tibialis anterior die gepland is tijdens de onderzoeksperiode om andere redenen dan volgend uit het onderzoek

19. Onvermogen, of beperkt vermogen, om alle studieprocedures en/of het hele onderzoek af te ronden als gevolg van fysieke of cognitieve afwijkingen, naar het oordeel van de onderzoeker

20. Onvermogen om venapunctie succesvol te ondergaan of om veneuze toegang te verdragen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 27-03-2023
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: DYNE-101
Generieke naam: DYNE-101

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-09-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-12-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-02-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-03-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-06-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2024
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	CTIS2023-510353-42-00
EudraCT	EUCTR2022-000889-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05481879
CCMO	NL81751.000.22