

Een fase I/II studie naar lutetium (177Lu)-lilotomab satetraxetan (Betalutin®) antilichaam-radionuclide-conjugaat voor behandeling van recidiverend non-Hodgkin-lymfoom

Gepubliceerd: 28-03-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

DEEL B (FL fase IIb *PARADIGME*): Primaire doelstelling: Gerandomiseerd gedeelte van deel B - Het evalueren van de werkzaamheid van het *40/15*-dosisregime (40 mg lilotomab/15 MBq/kg Betalutin) in vergelijking met het *100/20*-dosisregime (100 mg/m2...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55476

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LYMRIT-37-01 (3185/0002)

Aandoening

- Non-Hodgkin lymfomen, niet gespecificeerde histologie

Synoniemen aandoening

Non-Hodgkin B-cellymfoom; Lymfekanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nordic Nanovector ASA

Overige ondersteuning: industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Betalutin, Lymfekanker, Non-Hodgkin B-cellymfoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

EINDPUNTEN - DEEL B (fase IIb)

Primair eindpunt:

- Algeheel responspercentage (overall response rate, ORR), zoals beoordeeld door een onafhankelijke beoordelingscommissie op basis van de criteria van Cheson (versie 2014).

Secundaire uitkomstmaten

EINDPUNTEN - DEEL B (fase IIb)

Secundaire eindpunten:

Werkzaamheid:

- ORR naar oordeel van onderzoeker.
- CRR op basis van onafhankelijke beoordeling en oordeel van onderzoeker.
- DoR op basis van onafhankelijke beoordeling en oordeel van onderzoeker.
- DoCR op basis van onafhankelijke beoordeling en oordeel van de onderzoeker
- PFS op basis van onafhankelijke beoordeling en oordeel van onderzoeker.
- OS.

- Verandering ten opzichte van de uitgangswaardemeting in de som van het product van de grootste loodrechte diameters (SPD) van doelwitlymfknoopen, zoals radiografisch gedocumenteerd.

Veiligheid:

- Incidentie en ernst van AE's.

Verkennde eindpunten:

- Veranderingen in de kwaliteit van leven (QoL) zoals gerapporteerd door patiënten met gebruikmaking van de FACT-Lym-vragenlijst (versie 4).
- Farmacokinetische bepalingen, bijv. metingen van de totale concentratie lilotomab-antilichamen in serum (farmacokinetiek totale lilotomab-antilichamen) en metingen van de totale radioactiviteit in bloed (farmacokinetiek Betalutin).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Non-Hodgkin-lymfoom is een ziekte die doeltreffend kan worden behandeld met chemotherapie en immunotherapie, maar er zal terugval optreden. Er is daarom behoefte aan nieuwe soorten behandelingen.

Antilichamen zijn eiwitten die in uw bloed of andere lichaamsvloeistoffen aanwezig zijn. Ze vormen belangrijke onderdelen van het afweersysteem van het lichaam. Sommige antilichamen kunnen specifieke delen van kankercellen herkennen en zich daaraan binden. Hiermee activeren de antilichamen bepaalde processen die de kankercellen kunnen vernietigen. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat antilichamen waaraan een radio-isotoop is gekoppeld (radio-immunotherapie), in vele gevallen werkzaam waren. Dit proces wordt *radiolabeling* (radioactief merken) genoemd. Het radio-isotoop dat aan het antilichaam is gekoppeld, helpt om de kankercellen te doden door straling toe te voegen.

In dit onderzoek wordt een nieuw soort radio-immunotherapie getest die Betalutin® wordt genoemd. Betalutin® wordt gemaakt door een nieuw antilichaam, lilotomab genoemd, te gebruiken en hieraan een radioactief molecuul (radio-isotoop), lutetium-177 genoemd, te koppelen. Het radio-isotoop lutetium-177 kan geschikter zijn voor radio-immunotherapie dan de radio-isotopen die in het verleden zijn gebruikt voor non-Hodgkin-lymfoom. Betalutin® bindt zich aan een gebied op het oppervlak van de kankercellen dat CD37 wordt genoemd. De bedoeling van deze behandeling is om de radioactiviteit op de kankercellen te richten, zodat ze binnen in het lichaam worden bestraald.

Doel van het onderzoek

DEEL B (FL fase IIb *PARADIGME*):

Primaire doelstelling:

Gerandomiseerd gedeelte van deel B - Het evalueren van de werkzaamheid van het *40/15*-dosisregime (40 mg lilotomab/15 MBq/kg Betalutin) in vergelijking met het *100/20*-dosisregime (100 mg/m² lilotomab/ 20 MBq/kg Betalutin) op basis van een beoordeling door de onafhankelijke beoordelingscommissie (Independent Review Committee, IRC) van de tumorresponspercentages bij volwassen patiënten met recidiverend folliculair lymfoom dat refractair is voor rituximab/anti-CD20. Geselecteerd regime voor verdere ontwikkeling: - ter evaluatie van het algeheel responspercentage (overall response rate, ORR) van het regime dat voor verdere ontwikkeling is geselecteerd op basis van de beoordeling door de onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) van de tumorresponspercentages bij volwassen patiënten met recidiverend FL dat refractair is voor rituximab/anti-CD20.

Onderzoeksopzet

DEEL B (fase IIb)-*PARADIGME*

Open-label, 1:1 gerandomiseerd (gestratificeerd voor dubbelrefractaire patiënten, waarbij onder *dubbelrefractair* wordt verstaan refractair voor zowel een therapie gericht tegen CD20 als een therapie met een alkylender middel - zie sectie 9.1.7.2 voor de volledige definitie) voor het krijgen van 1 van de 2 aanbevolen fase 2-doses (recommended phase 2 doses, RP2D's) (40 mg lilotomab + 15 MBq/kg Betalutin [*40/15* genoemd] of 100 mg/m² lilotomab + 20 MBq/kg Betalutin [*100/20* genoemd]). De patiënten krijgen een enkelvoudige dosis rituximab 375 mg/m² op dag -14, en daarna een sequentiële toediening van lilotomab, binnen 4 uur gevolgd door Betalutin op dag 0. Zodra 50 patiënten zijn behandeld (ongeveer 25 per arm) zal een tussentijdse analyse (interim analysis, IA) voor futiliteit worden uitgevoerd (zie *Statistische methoden en geplande analyse*).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksproducten (DEEL A en B): Betalutin is een antilichaam-radionuclideconjugaat (ARC) dat bestaat uit het radio-isotoop lutetium-177 (¹⁷⁷Lu), het koppelstuk p-SNC-benzyl-DOTA (ook wel satetraxetan genoemd) en het muizen-anti-humaan CD37-immunoglobuline G1 (IgG1)-antilichaam, lilotomab. Het actieve deel bestaat uit het bèta- deeltjesemitterende nuclide ¹⁷⁷Lu. Lutetium-177 heeft een fysische halfwaardetijd van 6,7 dagen. Het antilichaam lilotomab herkent epitopen op het humane CD37-antigeen, dat overvloedig aanwezig is op het celoppervlak van tumoren met een B-celoorsprong, waaronder non-Hodgkin-lymfoom (NHL). Betalutin wordt bereid als een oplossing voor intraveneuze toediening. De hoeveelheid Betalutin (ook wel lutetium (¹⁷⁷Lu) lilotomab-satetraxetan genoemd) die per patiënt wordt geïnjecteerd, hangt af van het dosisniveau en het gewicht van de patiënt; er wordt echter een bovengrens aan de dosis gesteld bij patiënten die meer dan 130 kg wegen (patiënten die zwaarder dan 130 kg zijn krijgen de dosis voor een patiënt van 130 kg). De concentratie lilotomab-satetraxetan in de Betalutin-formulering bedraagt 0,78 mg/ml, en de geïnjecteerde hoeveelheid hangt af van hoeveel dagen na productie het product wordt gegeven, tot maximaal 18 mg lilotomab. Betalutin wordt geleverd in flacons die een gebruiksklare oplossing bevatten. Het onderzoeksgeneesmiddel (investigational medicinal product, IMP) wordt in het protocol Betalutin of lutetium (¹⁷⁷Lu)-lilotomab-satetraxetan genoemd. Rituximab, een chimeer anti-CD20-antilichaam, zal worden gebruikt om de circulerende normale perifere B lymfocyten in het bloed en in de milt te verwijderen voordat Betalutin wordt toegediend. Dit kan ervoor zorgen dat Betalutin beter toegang krijgt tot minder toegankelijke compartimenten, zoals lymfknoten en grotere tumormassa's. Rituximab is gericht op CD20 en blokkeert niet de binding van Betalutin aan CD37 op de B-lymfocyten of tumorcellen. Premedicatie, bestaande uit een antipyreticum en antihistaminicum, dient voorafgaand aan de infusie van rituximab te worden toegediend. De soorten premedicatie zullen overeenstemmen met de routinepraktijk van ieder ziekenhuis, met inbegrip van een eventueel gebruik van corticosteroïden. Voor gedetailleerde richtsnoeren met betrekking tot het gebruik van rituximab en mogelijke bijwerkingen kunt u de samenvatting van de productkenmerken of de voorschrijfinformatie raadplegen. Lilotomab is een muizen-anti-humaan CD37-antilichaam, en hetzelfde antilichaam dat wordt gebruikt in Betalutin, dat zal worden gebruikt om de binding aan overgebleven B-cellen in de lymfoïde organen te blokkeren na de voorbehandeling met rituximab. De toediening van lilotomab zal plaatsvinden binnen 4 uur vóór de toediening van Betalutin op dag 0. Premedicatie, bestaande uit een antipyreticum en antihistaminicum, dient voorafgaand aan de infusie van lilotomab te worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Graag verwijst ik u naar appendix D van de PIF

Contactpersonen

Publiek

Nordic Nanovector ASA

Kjelsåsveien 168B
Oslo NO-0884
NO

Wetenschappelijk

Nordic Nanovector ASA

Kjelsåsveien 168B
Oslo NO-0884
NO

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)

Inclusiecriteria: DEEL B (fase IIb) , 1. Histologisch bevestigd (aan de hand van de WHO-classificatie) recidiverend non-Hodgkin-B-cel-FL (graad I-IIIa).
2. Man of vrouw, ≥ 18 jaar oud.
3. Heeft ten minste 2 eerdere systemische, op immunotherapie gebaseerde regimes of antineoplastische behandelingen gekregen (onderhoudstherapie na een CR/PR wordt niet beschouwd als afzonderlijke therapielijn. Systemische regimes waaronder middelen zoals idelalisib of andere PI3K-remmers worden beschouwd als eerdere therapielijn.
4. De eerdere therapie moet hebben bestaan uit een rituximab/anti-CD20-middel en een alkyliserend middel die mogelijk in afzonderlijke regimes zijn toegediend.
5. Patiënten moeten refractair zijn voor ten minste één eventueel eerder regime

dat rituximab of een anti-CD20-middel bevatte, waarbij refractair (ongevoeligheid) gedefinieerd is als:

- geen respons (geen CR of PR) tijdens de behandeling of
- een respons (CR/PR) die minder dan 6 maanden aanhoudt na de voltooiing van een regime van rituximab/anti-CD20-behandeling (met inbegrip van het optreden van progressieve ziekte [PD] tijdens de onderhoudsbehandeling met rituximab/anti-CD20, of binnen 6 maanden na voltooiing van de onderhoudsbehandeling).

6. WHO-performancestatus van 0-2.

7. Levensverwachting van ≥ 3 maanden.

8. Tumorinfiltratie in beenmerg $< 25\%$ (op basis van een biopt dat uit een niet eerder bestraalde plaats is genomen).

9. Meetbare ziekte aan de hand van CT of MRI: langste diameter (LDi) $> 1,5$ cm voor nodale laesie, Ldi $> 1,0$ cm voor extranodale laesie bij een beoordeling die tijdens de screeningsperiode werd uitgevoerd. Aan criteria 10 en 11 moet binnen 72 uur na de toediening van rituximab worden voldaan:

10. Absoluut aantal neutrofielen (absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

11. Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$.

Criteria 12 t/m 15 moeten ten tijde van de geschiktheidsbeoordeling worden geverifieerd, binnen 2 weken voorafgaand aan toediening van rituximab:

12. Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl.

13. Totale bilirubine $\leq 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN) (behalve patiënten met een gedocumenteerd syndroom van Gilbert [$< 3,0$ mg/dl]).

14. Leverenzymen: Aspartaattransaminase (ASAT); alaninetransaminase (ALAT) of alkalische fosfatase (alkaline phosphatase, ALP) $\leq 2,5 \times$ ULN (of $\leq 5,0 \times$ ULN in geval van betrokkenheid van de lever bij primaire ziekte).

15. Toereikende nierfunctie, zoals aangetoond aan de hand van een serumcreatininegehalte $< 1,5 \times$ ULN.

16. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten:

a) begrijpen dat de onderzoeksmedicatie naar verwachting een teratogeen risico met zich meebrengt.

b) bij de screening een negatief resultaat van een zwangerschapstest met gebruikmaking van het serumgehalte van bèta-humaan choriongonadotrofine (β -hCG) hebben.

c) zich toeleggen op voortdurende onthouding van heteroseksuele geslachtsgemeenschap (periodieke onthouding en coïtus interruptus niet inbegrepen) of beginnen met een zeer effectieve anticonceptiemethode met een Pearl-index $< 1\%$, zonder onderbreking vanaf 4 weken vóór het starten met de onderzoeksmedicatie, gedurende de gehele behandeling met de onderzoeksmedicatie en tot 12 maanden na het einde van de behandeling met de onderzoeksmedicatie, ook als ze amenorroe heeft. Behalve onthouding zijn zeer effectieve anticonceptiemethoden de volgende:

i. Gecombineerde (oestrogeen- en progestageenbevattende) hormonale anticonceptie geassocieerd met remming van de ovulatie (oraal, intravaginaal, transdermaal).

ii. Hormonale anticonceptie met alleen progestageen, geassocieerd met remming

- van de ovulatie (oraal, injecteerbaar, implanteerbaar).
- iii. Spiraaltje (intrauterine device, IUD).
 - iv. Intra-uterien hormoonafgevend systeem (intrauterine hormone-releasing system, IUS).
 - v. Bilaterale tubaocclusie.
 - vi. Partner die vasectomie heeft ondergaan.
17. Mannelijke patiënten moeten ermee instemmen om gedurende de gehele toediening van de onderzoeksbehandeling en gedurende 12 maanden na de toediening van Betalutin tijdens de geslachtsgemeenschap een condoom te gebruiken.
18. De patiënt is bereid en in staat om zich te houden aan het protocol, en gaat ermee akkoord om naar het ziekenhuis terug te komen voor follow-upbezoeken en onderzoek.
19. De patiënt is volledig over het onderzoek geïnformeerd en heeft het informatie- en toestemmingsformulier ondertekend.
20. Negatief resultaat van een HAMA-test bij de screening.
21. Negatief resultaat bij de screening voor hepatitis B- (negatief HBsAG en anti-HBC), hepatitis C- en hiv.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria: DEEL B (fase IIb) ,

- 1. Eerdere transplantatie met allogene hematopoëtische stamcellen.
- 2. Patiënten met een eerdere autologe stamceltransplantatie (SCT) worden uitgesloten, tenzij er ten minste twee jaar zijn verstreken sinds de transplantatie.
- 3. Aanwijzingen voor histologische transformatie van FL naar diffuus grootcellig B-cellymfoom (DGBCL) ten tijde van de screening (transformatie naar graad IIIB die met succes werd behandeld met terugkeer van de oorspronkelijke kloon graad I-IIIA wordt aanvaard).
- 4. Eerdere totale lichaamsbestraling.
- 5. Eerdere antilymfoombehandeling (chemotherapie, immunotherapie of ander systemisch middel waaronder een onderzoeksmiddel) binnen 4 weken vóór de start van de onderzoeksbehandeling (corticosteroïdbehandeling met doses van ≤ 20 mg/dag, topische of inhalatiecorticosteroïden, granulocyt-koloniestimulerende factor [granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF] of granulocyt-macrophage-koloniestimulerende factor [granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF] zijn tot 2 weken vóór de start van rituximab.
- 6. Patiënten die andere onderzoeksgeneesmiddelen krijgen.
- 7. Patiënten met een bekend of vermoedelijk lymfoom met betrokkenheid van het CZS.
- 8. Voorgeschiedenis van andere maligniteit dan FL binnen 5 jaar voorafgaand aan screening (d.w.z. patiënten met kanker die binnen 5 jaar voorafgaand aan screening werd vastgesteld of die eerder dan 5 jaar werd vastgesteld en die

niet in CR waren of die binnen 5 jaar voorafgaand aan screening werden behandeld), met uitzondering van maligniteiten met een verwaarloosbaar risico van uitzaaiingen of overlijden (bijv. een OS-percentages (overall survival, algehele overleving) over 5 jaar van > 90%), zoals adequaat behandeld carcinoma in situ van de baarmoederhals, non-melanoom huidcarcinoom, gelokaliseerde prostaatkanker, ductaalcarcinoom in situ of baarmoederkanker in stadium 1.

9. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

10. Blootstelling aan een ander op CD37 gericht geneesmiddel.

11. Een bekende overgevoeligheid voor rituximab, lilotomab, Betalutin of muizenewitten of een hulpstof die wordt gebruikt in rituximab, lilotomab of Betalutin.

12. Heeft binnen 30 dagen vóór de inschrijving een levend verzwakt vaccin gekregen.

13. Aanwijzingen voor ernstige of ongecontroleerde systemische ziekten:

a. Ongecontroleerde infectie, waaronder aanwijzingen voor een aanhoudende systemische bacteriële, schimmel- of virale infectie (virale infecties van de bovenste luchtwegen niet inbegrepen) ten tijde van de start van de onderzoeksbehandeling.

b. Longaandoeningen, bv. instabiele of niet-gecompenseerde respiratoire ziekte.

c. Lever-, nier-, neurologische of metabole aandoeningen die, naar het oordeel van de onderzoeker, de doelstellingen van het protocol in gevaar zouden kunnen brengen.

d. Psychiatrische aandoeningen, bv. patiënten die zich waarschijnlijk niet aan het protocol zullen houden, bv. patiënten met een geestelijke gesteldheid waardoor hij/zij niet in staat is om de aard, omvang en mogelijke gevolgen van deelname aan het onderzoek te begrijpen.

e. Voorgeschiedenis van erythema multiforme, toxische epidermale necrolyse of syndroom van Stevens-Johnson.

f. Hartaandoeningen in de voorafgaande 24 weken (voor datum van toestemming), waaronder

i. voorgeschiedenis van acute coronaire syndromen (waaronder instabiele angina).

ii. Hartfalen klasse II, III of IV zoals gedefinieerd in het functionele classificatiesysteem van de New York Heart Association (NYHA).

iii. bekende ongecontroleerde aritmieën (behalve sinusaritmie).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	27-11-2019
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Betalutin
Generieke naam:	Betalutin
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lilotomab
Generieke naam:	Lilotomab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rituximab 100mg
Generieke naam:	MabThera (Roche) 100mg
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Rituximab 500mg
Generieke naam:	MabThera (Roche) 500mg
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	13-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2011-000033-36-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01796171
CCMO	NL65124.042.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 16-03-2020

Totaal aantal deelnemers: 1

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries