

Massabalansonderzoek naar PM01183 (lurbinectedine) bij een intraveneuze toediening gedurende 1 uur bij patiënten met gevorderde kanker

Gepubliceerd: 17-11-2016 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Het belangrijkste doel van het onderzoek is te weten komen hoe PM01183 door het lichaam wordt verspreid, afgebroken en verwijderd wordt in patiënten met gevorderde kanker. Daarnaast staat het onderzoek ook toe om, indien mogelijk, om gevormde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45543

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PM1183-A-015-16

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

gevorderde kanker, solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pharma Mar

Overige ondersteuning: Pharma Mar

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gevorderde kanker, Lurbinectedine, Massa balans

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Om de massabalans en het tijdsverloop van de uitscheiding van PM01183 bij volwassen patiënten met vergevorderde kanker vast te stellen..
- Om PM01183 metabolieten gevormd bij volwassen patiënten met vergevorderde kanker te identificeren.

Secundaire uitkomstmaten

- Om, indien mogelijk, de concentratie van zoveel mogelijk PM01183-metabolieten in lichaamsvloeistoffen te bepalen.
- Om, indien mogelijk, te bepalen of cytochroom P450(CYP) en / of nucleaire receptoren en drug transportergenotypes, verantwoordelijk voor PM01183-metabolisme, n verband te brengen zijn met grote verschillen in de blootstelling van de patiënt aan PM01183.
- Om het veiligheidsprofiel en de haalbaarheid van van PM01183 bij patiënten met gevorderde kanker vast te stellen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PM01183 (lurbinectedin) is een nieuw synthetische tetrahydroisochinoline waarvan de structuur verwant is aan ecteinascidines. PM01183 is een nieuwe chemische entiteit die bindt aan het DNA wat leidt tot de vorming van DNA dubbele-strand breuken (DSBs). De binding met DNA gebeurt in de kleine groeve

en induceert apoptosise en vertraagde progressie via de S/G2-fase in de celcyclus. PM01183 induceert ook de specifieke afbraak van RNA Pol II in verschillende menselijke tumor cellijnen.

In vitro is aangetoond dat PM01183 verschillende cytotoxische effecten heeft tegen een brede selectie van tumor types met een halve maximale remmende concentratie (IC50) van 1-10 nM. Hoewel selectiviteit ook werd gezien, is een bundeling van gevoelige tumoren niet geïdentificeerd. PM01183 toont ook antitumorale activiteit tegen verschillende modellen van humane xenograft afkomstige tumor soorten. PM01183 is getest als één stof of in combinatie met verschillende drugs in solide tumoren; terwijl antitumorale activiteit in hematologische tumoren werd geacht te verwaarlozen, heeft PM01183 activiteit aangetoond in verschillende solide tumoren. Sommige van de meest responsieve tumor typen waren borst, kleincellige longkanker (SCLC), kanker van de eierstokken en baarmoederslijmvlies.

Op basis van de huidige klinische gegevens, is de toxiciteit van PM01183 voorspelbaar, omkeerbaar en beheersbaar. De meest relevante toxiciteit is omkeerbare myelosuppressie met een nadir dat zich voordoet in het midden van de tweede week na dag 1 infusie in een cyclus van elke-drie weken; over het geheel genomen is de incidentie van koorts neutropenie (FN) onder de 20% bij alle lopende fase II onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Het belangrijkste doel van het onderzoek is te weten komen hoe PM01183 door het lichaam wordt verspreid, afgebroken en verwijderd wordt in patiënten met gevorderde kanker. Daarnaast staat het onderzoek ook toe om, indien mogelijk, om gevormde potentiële PM01183-gerelateerde metabolieten te identificeren en kwantificeren in patiënten met gevorderde kanker.

Onderzoeksofzet

Dit is een fase I, open-label, ongecontroleerde, farmacologie studie naar de massabalans van PM01183 toegediend als 1 uur (h) intraveneuze (i.v.) infusie elke drie weken (eenmaal per 3 weken) (één cyclus = drie weken) karakteriseren. De patiënt verblijft minimaal 8 dagen in de onderzoeksunit. De eerste dosis PM01183 zal radioactief-gelabeld zijn met ¹⁴C1; de volgende doses PM01183, tot maximaal acht cycli, zal niet gelabeld zijn. PM01183 zal worden toegediend aan zes evalueerbare patiënten voor bepaling van het primaire eindpunt en voor een maximum van acht cycli, het belang van de patiënt in acht genomen of totdat: progressie van de ziekte optreedt, onaanvaardbare toxiciteit optreedt, bijkomende ziekten van voldoende mate wat een **veilige voortzetting van de studie belemmert, de patiënt weigert en / of de studie-eisen niet naleeft, een protocol afwijking optreedt met een effect op de risico / baten-verhouding van de klinische studie, meer dan twee PM01183 dosisverlagingen te wijten aan ongunstige gebeurtenissen die verband houden met PM01183 (tenzij duidelijk voordeel is gedocumenteerd en altijd met instemming van de Sponsor) of een

andere reden die naar het oordeel van de arts die PM01183 voortzetting uitsluit.

Als de patiënt reageert op behandeling of een stabiele ziekte behaalt na acht behandelingscycli, kan behandeling met PM01183 buiten dit onderzoek in het kader van een 'compassionate use programma' met dezelfde dosering gebaseerd op de beslissing van onderzoeker en in overleg met de Sponsor voortgezet worden. Indien de patiënt verder gaat onder een compassionate use programma, moet het behandelend centrum toestemming van de autoriteiten vragen en de Sponsor zo snel mogelijk hierover op de hoogte stellen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dit is een fase I, open-label, ongecontroleerde, farmacologie studie naar de massabalans van PM01183 toegediend als 1 uur (h) intraveneuze (i.v.) infusie elke drie weken (eenmaal per 3 weken) (één cyclus = drie weken) karakteriseren. De patiënt zal minimaal 8 dagen in de research unit moeten blijven. De eerste dosis van PM01183 zal radioactief gelabeld zijn met ¹⁴C (koolstof 14); de volgende doses van PM01183, tot een maximum van acht cycli, zal niet radioactief zijn.

Inschatting van belasting en risico

Iedereen die aan het onderzoek deelneemt, kan bijwerkingen krijgen en zal hierop zorgvuldig worden gecontroleerd. Artsen kennen echter niet alle bijwerkingen die kunnen optreden. Niet alle patiënten zullen deze ondervinden en ze kunnen variëren van licht tot zeer ernstig. Veel ervan zullen snel verdwijnen nadat de patiënt gestopt is met het gebruik van PM01183. In sommige gevallen kunnen bijwerkingen ernstig zijn, lang aanhouden of niet meer verdwijnen. Er bestaat ook een zeer klein risico op overlijden. Tijdens eerdere klinische onderzoeken zijn de volgende bijwerkingen in verband met PM01183 waargenomen, die meestal matig van intensiteit waren en na een korte periode verdwenen:

Zeer vaak voorkomend (waargenomen bij $\geq 10\%$ van de patiënten):

- * Anemie (bloedarmoede): een aandoening waarbij een lager dan normaal aantal rode bloedcellen aanwezig is. Dit kan resulteren in symptomen als vermoeidheid, hartkloppingen, duizeligheid of malaise. Dit kan transfusies van rode bloedcellen nodig maken.

- * Trombocytopenie: een aandoening waarbij een lager dan normaal aantal bloedplaatjes in het bloed aanwezig is. Dit kan resulteren in snel blauwe plekken krijgen en overmatige bloedingen uit wonden of bloedingen in slijmvliezen en andere weefsels

Leukopenie: een aandoening waarbij een lager dan normaal aantal witte bloedcellen (leukocyten) in het bloed aanwezig is. Dit kan het risico op infectie verhogen.

- * Neutropenie: een aandoening waarbij er een lager dan normaal aantal

neutrofielen (een type witte bloedcellen) in het bloed aanwezig is. Dit kan het risico op mogelijk ernstige infecties verhogen.

- * Febriele neutropenie of neutropenische infectie (ernstige infectie terwijl uw afweer zwak is, wat ziekenhuisopname en intraveneuze antibiotische therapie nodig kan maken).

Afwijkende bloedtests met betrekking tot de leverfunctie. Dit gaat meestal niet gepaard met klinische symptomen.

- * Misselijkheid: Een ziek gevoel of een onaangenaam gevoel in de maag, wat gepaard kan gaan met een aandrang om over te geven.

- * Overgeven.

- * Vermoeidheid: een toestand van extreme vermoeidheid en onvermogen om te functioneren vanwege gebrek aan energie en kracht, zwakte.

- * Diarree: Frequentie en waterige ontlasting.

- * Obstipatie (verstopping): een aandoening waarbij de ontlasting hard en droog wordt en de stoelgang moeilijk en niet zeer vaak plaatsvindt. Mogelijke andere symptomen omvatten pijnlijke ontlasting en een opgeblazen, onaangenaam en sloom gevoel.

- * Anorexie: Een abnormaal verlies van eetlust.

- * Buikpijn of buikklachten.

Vaak voorkomend (waargenomen bij $\geq 1\%$ maar $< 10\%$ van de patiënten):

- * Zweertjes (stomatitis) in de mond of ontsteking in het spijsverteringsstelsel (mucositis), wat al dan niet pijnlijk kan zijn. De eventuele pijn waarmee dit gepaard gaat kan resulteren in moeilijk kunnen eten en drinken.

- * Koorts, koude rillingen of een gevoel van temperatuursverhoging zonder koorts.

- * Hoofdpijn.

- * Dyspneu: ademhalingsmoeilijkheden of kortademigheid.

- * Gewichtsverlies.

- * Vocht-/vloeistofophoping (oedeem).

- * Veranderingen in de smaak van voedsel (dysgeusie).

- * Perifere neuropathie: Gevoelloosheid of verminderde druksensatie, wat normale dagelijkse activiteiten zoals aan- en uitkleden kan belemmeren.

- * Huidveranderingen: zoals huiduitslag en/of droge huid.

- * Insomnia (slapeloosheid).

- * Flebitis of lokale reacties op de infusieplaats: ontsteking (roodheid, zwelling, pijn en een warm gevoel) van een ader waardoor PM01183 wordt toegediend.

- * Alopecia: er kan haaruitval optreden; dit gebeurt echter zelden op grote schaal bij alleen een PM01183 behandeling; haar groeit meestal na stopzetting van de behandeling weer aan.

- * De hik.

- * Hoesten.

- * Epistaxis (neusbloedingen).

- * Dyspepsie (gestoorde spijsvertering of brandend maagzuur).

- * Een verhoogd risico op en/of verlengde duur van vaak voorkomende infecties als gevolg van een tijdelijke afname van het vermogen van uw immuunsysteem om micro-organismen (bacteriën, virussen, schimmels) te bestrijden. Hierbij kan

het onder andere gaan om infecties zoals nasofaryngitis, rinitis, pneumonie, vaginitis en urineweginfecties.

- * Hypotensie (lage bloeddruk) met of zonder duizeligheid of malaise wanneer u snel van houding verandert.
- * Tachycardie (snellere dan normale hartslag) met of zonder hartkloppingen (waarbij u uw hart voelt kloppen).
- * Skeletspierstelsel- en/of gewrichtspijn.
- * In sommige gevallen kan er sprake zijn van veranderingen in bloedgerelateerde laboratoriumparameters (bijv. glucose, natrium, kalium, magnesium, calcium, creatinine of urinezuur), wat specifieke behandeling nodig kan maken.

Ongebruikelijke, maar potentieel ernstige bijwerkingen (waargenomen bij ongeveer 1% van de patiënten):

- * Pneumonie of pneumonitis (longinfectie of -ontsteking).
 - * Hypertensie (hoge bloeddruk).
 - * Ernstige infecties en/of sepsis (ernstige infectie veroorzaakt door micro-organismen, met name bacteriën, in het bloed of weefsels), die intraveneuze antibiotische behandeling en ziekenhuisopname nodig maken voor adequate behandeling.
 - * Leverfalen, nierfalen, ademhalingsfalen of falen van meerdere organen, waarvoor opname op de Intensive Care nodig kan zijn voor adequate behandeling.
 - * Hartfalen met als mogelijke gevolgen vochtophoping, verminderde inspanningstolerantie en moeite met ademen, vooral bij *s nachts in bed liggen (orthopneu).
 - * Dehydratie (uitdroging).
 - * Geelzucht (gelige verkleuring van de huid, ogen en mond, met of zonder donkere verkleuring van urine).
- Sierpijn en/of zwakte in combinatie met afwijkende bloedtests m.b.t. de spierfunctie.
- * Extravasatie, het tijdens de toediening buiten de ader treden van het geneesmiddel, wat kan leiden tot roodheid en pijn in minder ernstige gevallen of wat, in ieder geval theoretisch, kan leiden tot ernstige weefselbeschadiging en zweervorming. Slechts één patiënt heeft melding gemaakt van extravasatie bij gebruik van PM01183, wat resulteerde in een lichte reactie en succesvol werd behandeld met ontstekingsremmers zonder dat chirurgie nodig was; de patiënt herstelde volledig zonder complicaties.

Sommige van deze bijwerkingen zijn zelden waargenomen; ze kunnen echter ernstig zijn en sommige kunnen zelfs levensbedreigend zijn, zodat er voor adequate behandeling onmiddellijk ziekenhuisopname nodig is. De meeste patiënten die last hebben gekregen van deze bijwerkingen zijn met adequate behandeling volledig hersteld; het risico bestaat echter dat sommige patiënten niet volledig herstellen of dat het een aantal weken duurt voordat ze herstellen.

Risico*s m.b.t. de voortplanting: Omdat de effecten van PM01183 tijdens de zwangerschap bij dieren of bij mensen nooit formeel zijn onderzocht, kunnen we op dit moment niet uitsluiten dat het gebruik ervan in deze situatie schadelijk

of nadelig kan zijn. Daarom mag de patiënt niet zwanger worden of een kind krijgen tijdens deelname aan dit onderzoek en gedurende ten minste zes maanden na stopzetting van de onderzoeksbehandeling. De patiënt mag terwijl zij aan dit onderzoek meedoet en gedurende zes maanden na stopzetting van de behandeling geen borstvoeding geven, omdat we op dit moment niet kunnen uitsluiten dat het gebruik van dit product in deze situatie schadelijk of nadelig kan zijn. Als gevolg hiervan moeten de patiënt en partner om zwangerschap te vermijden akkoord gaan met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende zes maanden na stopzetting van de behandeling. Zeer effectieve anticonceptiemethodes omvatten een spiraaltje, orale anticonceptiemiddelen, onderhuids implantaat, tweezijdig afbinden van de eileiders of vasectomie.

Als de vrouwelijke partner zwanger wordt, zal haar worden gevraagd een formulier voor vrijgave van informatie te ondertekenen om het verzamelen van informatie over de voortgang van de zwangerschap en de uitkomst hiervan toe te staan. De onderzoeksarts zal deze informatie ter beschikking stellen.

Contactpersonen

Publiek

Pharma Mar

Avda. de los Reyes 1
Colmenar Viejo (Madrid) 28770
ES

Wetenschappelijk

Pharma Mar

Avda. de los Reyes 1
Colmenar Viejo (Madrid) 28770
ES

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)

- 1) Vrijwillig gedateerde en ondertekende schriftelijke Toestemmingsverklaring die bij de patiënt voorafgaand aan elke specifieke studie procedure is verkregen.
- 2) Beschikbaarheid van de patiënt om tot een minimum van acht dagen in de onderzoeksfaciliteit te blijven.
- 3) Patiënten met histologisch / cytologisch bevestigde vaste kwaadaardige ziekte (niet in de uitsluitingscriteria opgenomen), waarvoor geen standaard therapie redelijkerwijs naar verwachting tot genezing of palliatie zou leiden.
- 4) Leeftijd ≥ 18 jaar.
- 5) Lichaamsoppervlak (BSA) $\geq 1,56$ m².
- 6) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) ≤ 2
- 7) Een adequate orgaanfunctie blijkend uit:
 - a) Neutrofielentelling $\geq 1,5 \times 10^9$ / l.
 - b) Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9$ / l.
 - c) Hemoglobine ≥ 9 g / dl (5,6 mmol / l).
 - d) Albumine $\geq 3,0$ g / dL.
 - e) Berekende creatinineklaring (CrCl) ≥ 30 ml / min (volgens de Cockcroft en Gault formule).
 - f) Totaal Serum bilirubine $\leq$ bovengrens van normaal (ULN) of, direct bilirubine ULN en zolang totaal bilirubine $\leq 1,5$ ULN.
 - g) aspartaataminotransferase (AST) of alanineaminotransferase (ALT) $\leq 3,0 \times$ ULN.
 - h) Creatinine (CPK) $\leq 2,5 \times$ ULN.
 - i) Ejectiefraction linker hartkamer (LVEF) door echocardiogram (ECHO) of hartscintigrafie (MUGA) scan moet binnen het normale bereik zijn (volgens de normen van de instelling).
- 8) Herstel tot graad < 1 vanaf elke AE afgeleid van eerdere behandeling (alopecia van elke graad en perifere neuropathie [PN] graad < 2 zijn toegestaan).
- 9) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serum zwangerschapstest hebben vóór het deelnemen aan de studie. Zowel vrouwen als mannen moeten instemmen met het gebruik van zeer effectieve methodes van anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende zes maanden na de stopzetting van de behandeling. Zeer effectieve methoden van anticonceptie zijn onder meer intra-uteriene anticonceptiemiddel (spiraaltje), orale anticonceptiva, onderhuidse implantaat, bilaterale eileiders occlusie of vasectomie (bijlage 2).
- 10) De patiënten moeten een centrale veneuze katheter dragen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Gelijktijdige ziekten / aandoeningen:

a) Geschiedenis of aanwezigheid van instabiele angina, myocard infarct, hartkleppenafwijking of congestief hartfalen in de afgelopen 12 maanden.

b) Symptomatische aritmie of elke aritmie die nu behandeld wordt, en/of verlengde QT-QTc graad ≥ 2 .

c) Active ongecontroleerde infectie.

d) Beperking van het vermogen van de patiënt om het behandelings of follow-up protocol vol te houden.

e) Elke andere ziekte die, naar het oordeel van de onderzoeker, een aanzienlijk verhoging van het deelnamerisico teweeg brengt. Deze omvat, maar is niet beperkt tot, belangrijke ziekte zoals hart-, long-, endocriene, renale, neurologische of psychiatrische stoornissen.

2) Symptomatisch, progressief of corticosteroïd-vereisende gedocumenteerde hersenmetastasen of leptomeningeale aandoening (gecontroleerd en stabiel of niet-progressieve hersenmetastasen zonder steroïden zijn toegestaan).

3) Patiënten met de volgende tumoren:

a) Colorectale kanker.

b) Primaire CZS tumoren.

4) Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

5) Hoge transfusienoodzaak ($>$ twee verpakkingen of eenheden rode bloedcellen en/of één bloedplaatjestransfusie) binnen 30 dagen voorafgaand aan inclusie in de studie.

6) Chemotherapie, radiotherapie, immunotherapie of moleculair gerichte kankertherapie binnen vier weken voor het begin van PM01183 toediening (zes weken voor mitomycine C, nitrosourem therapie, temozolomide en andere minor groove binders). Deze beperking geldt niet voor steroïden en/ of bisfosfonaten.

7) Ernstige chirurgische ingreep in de laatste acht weken vóór de eerste PM01183 administratie.

8) Breed spectrum radiotherapie ($> 25\%$ van BM reserve) binnen 12 maanden voorafgaand aan toediening van PM01183 (bekken straling wordt beschouwd als 25% BM reserve).

9) Bekende overgevoeligheid voor één van de hulpstoffen.

10) Deelname aan een ander klinisch onderzoek of een gelijktijdige behandeling met een onderzoeksproduct in de periode van 30 dagen voorafgaand aan de opname in de studie en/of deelname aan een ^{14}C studie in de laatste zes maanden voorafgaand aan de screening voor de huidige studie. Totale radioactiviteit blootstelling van de huidige studie en eventuele eerdere ^{14}C studie mag niet meer dan 5 mSv.

11) Tumor of andere aandoeningen van het maag-darmkanaal of in de buurt van het maag-darmkanaal die naar verwachting een gehele of gedeeltelijke afsluiting van de GI lumen veroorzaken.

12) Aanwezigheid of voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekten of darmstelselafwijkingen.

13) Significante constipatie (gedefinieerd als $<$ een afzetting elke twee dagen of behoefte van laxeremiddelen).

14) Elke voorwaarde die resulteert in een klinisch duidelijk obstructie van de urinewegen.

15) Een geschiedenis van regelmatig gebruik van tabak of nicotine-bevattende producten

binnen drie maanden voorafgaand aan de screening.

16) Consumptie van rode wijn, Sevilla-sinaasappelen, grapefruit of grapefruitsap sap twee dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de studie medicatie.

17) Gebruik van Hypericum perforatum (Sint-janskruid) kruiden extracten ten minste zeven dagen vóór de eerste dosis van de studie medicatie.

18) Geschiedenis van alcoholisme.

19) Iedere omstandigheid die zou interfereren met de nauwkeurige evaluatie en het herstel van radioactief koolstof 14.

20) Voorafgaande allogene, syngeneische of autologe BM transplantatie of stamceltransplantatie.

21) Onwil of onvermogen om de procedures die worden beschreven in het protocol te volgen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 18-05-2017

Aantal proefpersonen: 6

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: PM01183

Generieke naam: Lurbinectedine

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: radio-gelabeld PM01183

Generieke naam: radiogelabeld ¹⁴C1lurbinectedine

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-11-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-03-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-08-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2016-000800-27-NL

NL59571.031.16

Resultaten

Einddatum onderzoek: 08-05-2018

Datum resultaten gemeld: 18-05-2020

Datum eerste publicatie onderzoek

04-09-2019