

Een internationaal, multicenter, open-label, gerandomiseerd, fase 3-onderzoek naar BLU-285 vs. regorafenib bij patiënten met een lokaal gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde gastrointestinale stromale tumor (GIST)

Gepubliceerd: 16-04-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primaire doelstelling:* * De primaire doelstelling is het aantonen van de werkzaamheid van avapritinib gebaseerd op progressievrije overleving (PFS) aan de hand van een centrale radiologische beoordeling volgens de gemodificeerde criteria voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48964

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BLU-285-1303

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Gastrointestinale stromale tumor, sarcomen van de weke delen in het maagarmkanaal

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Blueprint Medicines Corporation

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Avapritinib vs Regorafenib, Gastro-intestinale stromale tumor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is PFS, gebaseerd op een centrale radiologische beoordeling op basis van de mRECIST, versie 1.1, bij patiënten met gevorderde GIST. Progressievrije overleving is gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot ziekteprogressie, of overlijden door om het even welke reden, afhankelijk van wat het eerst voorvalt.

Secundaire uitkomstmaten

De belangrijkste secundaire eindpunten zijn:

- * Objectieve responspercentage, gedefinieerd als het percentage van de patiënten bij wie de beste respons CR of PR is, zoals beoordeeld door centraal radiologisch onderzoek met behulp van mRECIST, versie 1.1.
- * Algehele overleving gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot overlijden door om het even welke oorzaak.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 90% van de patiënten met GIST heeft een tumor die afhankelijk is van een mutatie in ofwel de V-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma virale oncogene homolog (KIT) (75%-80%) ofwel het sterk gerelateerde eiwit

bloedplaatjes-afgeleide groeifactorreceptor alfa (PDGFR*) (10%-15%). Op moleculair niveau zijn de meest voorkomende locaties voor oncogene mutaties op het tijdstip van de diagnose in het juxtamembrane domein (exon 11 [60%-70%]) en het extracellulaire domein (exon 9 [5%-15%]) voor KIT en in de activeringslus (exon 18) voor PDGFR* waar de meest voorkomende mutatie in de activeringslus D842V is. Het huidige behandelingsparadigma voor gevorderde GIST omvat opeenvolgend gebruik van tyrosinekinaseremmers (TKI's) gericht tegen KIT of PDGFR*.

Avapritinib (voorheen BLU-285), een sterke en selectieve orale kinaseremmer, werd ontwikkeld als behandeling voor imatinib-resistente GIST en richt zich tegen mutanten van de activeringslus van KIT/PDGFR*. Avapritinib werkt sterk in op mutanten van de KIT- en PDGFR*-activeringslus (exon 17/18), waaronder de D842V-mutatie, met een biochemische halfmaximale remmende concentratie (IC50) tegen alle activeringslusmutanten van minder dan 2 nM. Bovendien heeft avapritinib een aanzienlijk sterke werking vertoond over een brede reeks van ziekte-relevante KIT-mutanten die worden aangetroffen bij patiënten met GIST, waaronder deze die optreden als secundaire mutanten na behandeling met imatinib en deze die worden aangetroffen als primaire mutanten bij imatinib-naïeve GIST.

Geen enkele momenteel goedgekeurde TKI remt de activeringslusmutaties van KIT en PDGFR* op een selectieve en krachtige manier. Bijgevolg vertegenwoordigen GIST's verbonden aan een van deze mutaties een belangrijke medische nood, vooral bij patiënten die niet reageren op imatinib en 1 andere TKI en niet werden behandeld met regorafenib.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

* * De primaire doelstelling is het aantonen van de werkzaamheid van avapritinib gebaseerd op progressievrije overleving (PFS) aan de hand van een centrale radiologische beoordeling volgens de gemodificeerde criteria voor responseevaluatie bij vaste tumoren (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST), versie 1.1, van patiënten met gevorderde GIST die 2 of 3 eerdere TKI-behandelingen, waaronder imatinib, in vergelijking met patiënten behandeld met regorafenib.

De belangrijkste secundaire doelstellingen zijn:

* Het evalueren van het objectieve responspercentage (objective response rate, ORR) bepaald door centraal radiologisch onderzoek volgens mRECIST, versie 1.1 bij patiënten met gevorderde GIST behandeld met avapritinib, in vergelijking met patiënten behandeld met regorafenib.

* Het evalueren van het algehele overlevingspercentage (overall survival, OS) bij patiënten met gevorderde GIST behandeld met avapritinib, in vergelijking met patiënten behandeld met regorafenib.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, gerandomiseerd, fase 3-onderzoek bij patiënten met lokaal gevorderde niet-reseceerbare metastatische GIST (gevorderde GIST) van avapritinib versus regorafenib bij patiënten die eerder werden behandeld met imatinib en 1 of 2 andere TKI's.

Alle onderzoeksbezoeken zijn poliklinisch. Nadat ze schriftelijk geïnformeerde toestemming hebben gegeven, worden de patiënten tijdens een screeningperiode binnen 4 weken (28 dagen) vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel op dag 1 van cyclus 1 (C1D1), geëvalueerd voor hun geschiktheid voor het onderzoek. Tijdens de screeningperiode wordt de geschiktheid bevestigd; concomitante aandoeningen bij de baseline worden geregistreerd en gestabiliseerd; en symptomen bij de baseline worden beoordeeld. Hematologie, bloedchemie, mutatiestatus, hersenbeelden (computertomografie [CT-scan]) of magnetische resonantiebeeldvorming [MRI]), en tumorbeoordelingen bij de baseline (CT-scan of MRI) worden uitgevoerd binnen 28 dagen vóór C1D1.

De patiënten worden, in een verhouding 1:1, random toegewezen aan 1 van de 2 behandelingsgroepen: Groep A (avapritinib) of groep B (regorafenib) gestratificeerd volgens behandelingslijn (derde vs. vierde), geografische regio (Azië vs. rest van de wereld), en mutatiestatus gemeten in ctDNA of een tumormonster (PDGFR* D842V-mutatie aanwezig vs. afwezig). Patiënten die zijn gerandomiseerd naar groep A ontvangen avapritinib 300 mg (PO) eenmaal daags (QD). Patiënten die ziekteprogressie ervaren tijdens behandeling met avapritinib, krijgen op basis van centrale beoordeling de gelegenheid om de behandeling met avapritinib voort te zetten als er geen klinisch bewijs van ziekteprogressie is (waaronder verslechtering van laboratoriumwaarden); als de patiënt heeft geen last van snelle progressie van de ziekte of als het gaat om een progressieve tumor die dringende alternatieve medische interventie vereist op kritieke anatomische plaatsen (bijv. compressie van het ruggenmerg); en als er geen afname is in Eastern Cooperative Oncology Group performancestatus (ECOG PS). Patiënten die gerandomiseerd zijn naar groep A moeten toestemming geven om de behandeling met avapritinib voort te zetten na ziekteprogressie.

Patiënten gerandomiseerd naar groep B krijgen regorafenib 160 mg PO QD gedurende 3 weken van elke 4 weken durende cyclus (28 dagen) (d.w.z. 3 weken wel/1 week niet). Patiënten die ziekteprogressie ervaren met regorafenib (groep B), zoals bevestigd door centraal radiologisch onderzoek, kunnen de gelegenheid worden geboden om over te stappen naar de behandelingsgroep met avapritinib (groep A) na beoordeling van hun ziekteprogressie en een uitwasperiode van 7 tot 28 dagen na hun laatste dosis van regorafenib.

Ten minste 60% van de ingeschreven patiënten moet het onderzoeksgeneesmiddel krijgen als hun derde behandelingslijn voor GIST, d.w.z. niet meer dan 40% van de patiënten krijgt het onderzoeksgeneesmiddel als hun vierde behandelingslijn

voor GIST.

Verder krijgen de patiënten de beste ondersteunende zorg, met uitsluiting van elke bijkomende kankerbehandeling zoals systemische anti-neoplastische behandeling (inclusief kinaseremmers en chemotherapie), radiotherapie of chirurgie.

Alle patiënten komen naar het onderzoekscentrum op C1D1 voor de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel, het meten van de vitale functies, veiligheidsmonitoring, beoordeling van de kwaliteit van leven (QoL), PRO-beoordelingen, een electrocardiogram (ECG), en registratie van bijwerkingen (adverse events, AE). Op dag 1 van cyclus 2 (C2D1) en dag 1 van cyclus 3 (C3D1) komen de patiënten naar de onderzoekscentra voor een lichamelijk onderzoek, laboratoriumtests, beoordelingen van de QoL, PRO-beoordelingen, en voor het registreren van bijwerkingen (AE)/concomitante medicatie. Voor alle daaropvolgende cycli leggen alle patiënten om de andere cyclus hun bezoeken af in de onderzoekscentra op dag 1 van de onpare cycli (d.w.z. C5D1, C7D1 enz.) voor veiligheidsmonitoring waaronder ECG, hematologie, bloedchemie, beoordelingen van QoL, PRO-beoordelingen, en voor het registreren van bijwerkingen (AE). De patiënten moeten, op welk moment dan ook tussen de behandelingscycli, naar het onderzoekscentrum komen of met het onderzoekscentrum contact opnemen om bijwerkingen (AE) te melden, te laten evalueren en medisch te laten behandelen.

Tumorbeoordelingen vinden plaats bij de baseline en daarna om de 8 weken (± 1 week), ongeacht de geplande behandelingscycli, d.w.z. indien de onderzoeksbehandeling wordt onderbroken of stopgezet om welke reden ook, moet de tumorbeeldvorming doorgaan volgens een 8-wekelijks schema, tot tumorprogressie bevestigd wordt met een centrale radiologische controle. De voorkeursmodaliteit voor beeldvorming is computertomografie met intraveneuze contraststof, behalve indien een ziektelocatie beter geëvalueerd kan worden met MRI.

Alle patiënten wonen een bezoek voor einde-van-behandeling bij (End-of-Treatment, EOT) binnen 14 (± 7) dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Er vindt een follow-upbezoek voor het ophelderen van eventuele actuele bijwerkingen (AE) plaats op dag 30 (± 7 dagen) na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, of op het moment dat de patiënt een andere anti-neoplastische behandeling start. Patiënten die de onderzoeksbehandeling stopzetten vóór ziekteprogressie, ondergaan tumorbeoordelingen om de 8 weken tot ziekteprogressie, overlijden, of intrekking van de toestemming van de patiënt. Nadat ziekteprogressie gedocumenteerd is aan de hand van een centraal radiologisch onderzoek, worden de patiënten gevolgd voor verdere anti-neoplastische behandeling en overleving, ongeveer om de 2 maanden tot overlijden, intrekking van toestemming, of afsluiting van het onderzoek door de sponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten worden, in een verhouding 1:1, random toegewezen aan 1 van 2 behandelingsgroepen: Groep A (avapritinib) of groep B (regorafenib) gestratificeerd volgens behandelingslijn (derde vs. vierde), geografische regio (Azië vs. rest van de wereld), en mutatiestatus gemeten in ctDNA of een tumormonster (PDGFR> D842V-mutatie aanwezig vs. afwezig). Groep A: avapritinib 300 mg PO) eenmaal daags (QD), dosisescalatie tot 400 mg PO QD is toegestaan. Groep B: regorafenib 160 mg PO QD gedurende 3 weken van elke 4 weken durende cyclus (28 dagen) (d.w.z. 3 weken wel/1 week niet). Naar verwachting zullen de patiënten ten minste 1 cyclus avapritinib krijgen indien ze gerandomiseerd worden naar groep A en regorafenib indien ze gerandomiseerd worden naar groep B; er is geen maximale behandelingsduur ingesteld. Na C1, kunnen de patiënten doorgaan met het onderzoeksgeneesmiddel tot uitsluiting wegens toxiciteit, gebrek aan therapietrouw, zwangerschap, intrekking van toestemming, beslissing van de arts, progressieve ziekte (progressive disease, PD), overlijden, of afsluiting van het onderzoek door de sponsor.

Inschatting van belasting en risico

Geen momenteel goedgekeurde TKI remt effectief exon 17 mutant KIT of D842V mutant PDGFRa. Bijgevolg vertegenwoordigen GIST's verbonden aan een van deze mutaties een on vervulde medische behoefte. Tegelijkertijd is de D816V-mutatie in KIT, die zich in exon 17 bevindt, een belangrijke driver in SM. Preklinische gegevens suggereren dat avapritinib (voorheen BLU-285), een selectieve en krachtige remmer van exon 17 mutant KIT en D842 mutant PDGFRa, mogelijk actief is in deze klinische settings.

Een voorlopige beoordeling van werkzaamheidsgegevens in de GIST-studie lijkt positief voor zowel PDGFRa D842-gestuurde GIST en behandelingsbestendige KIT-gestuurde GIST.

Na beoordeling van de tot nu toe verkregen cumulatieve veiligheidsinformatie in de lopende klinische onderzoeken blijft de baten/risicoverhouding van avapritinib gunstig voor de voortzetting van het ontwikkelingsprogramma.

Contactpersonen

Publiek

Blueprint Medicines Corporation

Sidney Street 45
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Blueprint Medicines Corporation

Sidney Street 45
Cambridge MA 02139
US

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. Patiënten *18 jaar oud.
2. Patiënten met een histologisch bevestigde gemetastaseerde of niet-reseceerbare GIST. Niet-resecteerbare GIST moet als niet-resecteerbaar worden bevestigd door een bevoegde chirurg.
3. Patiënten die imatinib en 1 of 2 andere TKI's kregen voor de behandeling van GITS, waaronder TKI's die voor adjuvante therapie werden gebruikt. Elke verschillende TKI wordt eenmaal geteld, ongeacht hoe vaak deze werd gebruikt, en als twee verschillende TKI's in combinatie worden gebruikt, worden beide TKI's geteld. Patiënten moeten ziekteprogressie hebben voorafgaand aan de registratie. Voorafgaand gebruik van andere systemische en lokale therapieën is niet beperkt.
4. Patiënten met een ECOG PS) van 0 tot 1.
5. Patiënten, of hun wettelijke voogd indien toegestaan door de lokale regelgevende instanties, die geïnformeerde toestemming geven voor deelname aan het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die eerder behandeld zijn met avapritinib of regorafenib.
2. Patiënten die meer dan 3 verschillende TKIs hebben gekregen voor de behandeling van GIST waaronder TKI's die voor adjuvante therapie werden gebruikt. Elke verschillende TKI wordt eenmaal geteld, ongeacht hoe vaak deze werd gebruikt, en als twee verschillende TKI's in combinatie worden gebruikt, worden beide TKI's geteld.
3. Patiënten waarvan bekend is dat ze beide KIT en PDGFR* type zijn.
4. Patiënten die binnen een week vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel systemische antikankertherapie hebben ontvangen. Eerdere radiotherapie (waaronder stereotactische radiotherapie) van belangrijke organen binnen 2 weken na de eerste dosis onderzoeksmiddel of focale radiotherapie, (waaronder stereotactische radiotherapie), zoals van botten, ledematen of andere gebieden zonder belangrijke organen, binnen 3 dagen.
5. Patiënten met een klinisch significante, ongecontroleerde, cardiovasculaire aandoening, waaronder congestief hartfalen, klasse II, III of IV volgens de New York Heart Association-classificatie, myocardinfarct of onstabiele angina in de voorgaande 6 maanden, of ongecontroleerde hypertensie.
6. Patiënten met arteriële trombotische of embolische voorvallen zoals cerebrovasculair accident binnen 6 maanden voor de eerste dosis onderzoeksmiddel of veneuze trombotische voorvallen zoals longembolie binnen de 14 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel of diepe veneuze trombose binnen 14 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel. Patiënten met veneuze trombotische voorvallen zoals longembolie of diepe veneuze trombose * 14 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel worden niet uitgesloten, mits zij een stabiele dosis anticoagulatie hebben of het geplande stollingsregime hebben voltooid.
7. Patiënten bij wie bloedingen of bloedingen NCI CTCAE-versie 5.0 graad 3 of hoger zijn opgetreden binnen 4 weken vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel .
8. Patiënten met een bekend risico op intracraniale bloedingen, zoals een hersenaneurisma dat niet is verwijderd of hersteld of een voorgeschiedenis van intracraniale bloedingen binnen een jaar voorafgaand aan randomisatie.
9. Patiënten met een symptomatische niet-genezende wond, zweer, gastro-intestinale perforatie of botbreuk.
10. Patiënten met een slechte orgaanfunctie zoals gedefinieerd door een of meer laboratoriumparameters, zoals beschreven in het protocol:
11. Patiënten die binnen 14 dagen na de eerste dosis onderzoeksmiddel neutrofiele groeifactorondersteuning hebben ontvangen.
12. Patiënten die behandeling nodig hebben met een medicijn dat een sterke remmer of sterke of gemiddelde CYP3A4-inductor is.
13. Patiënten die een grote chirurgische ingreep hebben ondergaan binnen 14 dagen na de eerste dosis onderzoeksmiddel . De patiënt heeft significant traumatisch letsel binnen 28 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel .

14. Patiënten met een voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit die binnen 3 jaar vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel is gediagnosticeerd of een behandeling vereiste. De volgende eerdere maligniteiten zijn niet uitgesloten: volledig verwijderde basaalcel en plaveiselcel huidkanker, curatief behandelde lokale prostaat kanker, en volledig verwijderde carcinoom in situ op elke plek. Patiënten met eerder of huidige maligniteit wiens voorgeschiedenis of behandeling niet van invloed zal zijn op de veiligheid en beoordeling van werkzaamheid van het onderzoeksmiddel mag worden geïncludeerd na goedkeuring door de medical monitor.
15. Patiënten met een voorgeschiedenis van een epileptische aandoening die medicatie tegen de aanvallen nodig hebben.
16. Patiënten met uitzaaiingen naar de hersenen.
17. Patiënten die niet bereid zijn of niet in staat zijn om te voldoen aan de geplande bezoeken, een plan voor het innemen van de medicatie, laboratoriumtests of andere studieprocedures en studiebeperkingen.
18. Patiënten met een QT-interval gecorrigeerd met behulp van de formule van Fridericia (QTcF) van > 450 msec
19. Vrouwen die niet bereid zijn, tenzij ze postmenopauzaal of chirurgisch steriel zijn, om zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of uiterst effectieve anticonceptie te gebruiken vanaf het moment van de eerste dosis onderzoeksmiddel en gedurende ten minste 60 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Mannen die niet bereid zijn, tenzij ze chirurgisch steriel zijn, om zich te onthouden van geslachtsgemeenschap of zeer effectieve anticonceptie te gebruiken vanaf het moment van de eerste dosis onderzoeksmiddel en gedurende ten minste 90 dagen na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel.
20. Vrouwen die zwanger zijn, zoals gedocumenteerd door een serum beta-humaan choriongonadotrofine (*hCG) zwangerschapstest consistent met zwangerschap, verkregen binnen 7 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksmiddel.
21. Vrouwen die borstvoeding geven.
22. Patiënten met een eerdere of een huidige klinisch significante ziekte, medische toestand, chirurgische geschiedenis, fysieke bevinding of laboratoriumafwijking die, naar mening van de onderzoeker, de patiënt een onaanvaardbaar hoog risico op toxiciteiten kan geven, of veranderende veiligheid van de patiënt zou kunnen beïnvloeden; de absorptie, distributie, metabolisme of uitscheiding van het studiemedicijn veranderen; of de beoordeling van studieresultaten negatief beïnvloeden.
23. Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor avapritinib, regorafenib of de hulpstoffen in beide studiemedicatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	17-04-2019
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avapritinib
Generieke naam:	Avapritinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Stivarga
Generieke naam:	Regorafenib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2017-003497-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03465722
CCMO	NL65030.091.18

Resultaten

Einddatum onderzoek: 23-11-2020

Datum resultaten gemeld: 15-04-2022

Datum eerste publicatie onderzoek

14-12-2020