

Een gerandomiseerd, 2 delig, fase 3 open label studie met LGX818 en MEK162 versus vemurafenib en LGX818 monotherapie in patiënten met gevorderde of gemetastaseerde BRAF V600 mutatie positieve melanoom

Gepubliceerd: 04-07-2013 Laatste bijgewerkt: 22-04-2024

Onderzoeken en vaststellen of behandeling met LGX818 in combinatie met MEK162 de PFS verlengt ten opzichte van vemurafenib, en/of behandeling met LGX818 de PFS verlengt in vergelijking met vemurafenib bij patiënten met BRAF V600 mutant lokaal...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53071

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

COLUMBUS

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Array Biopharma Inc. (a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.)

Overige ondersteuning: Array BioPharma Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRAF, LGX818, MEK162, melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS, gemeten vanaf het moment van randomisatie tot de datum van de eerste gedocumenteerde ziekte progressie of overlijden, ongeacht de oorzaak.

PFS wordt vastgesteld dmv centrale bepaling volgens RECIST 1.1 en overlevingsdata

De RECIST bepaling door de lokale onderzoeker zal gebruikt worden als ondersteunende analyse.

Secundaire uitkomstmaten

Overall Survival : vergelijk tussen de behandelarmen

PFS vergelijk tussen de behandelarmen

Overall response rate vergelijk tussen de behandelarmen

TTR vergelijk tussen de behandelarmen

DCR vergelijk tussen de behandelarmen

DOR vergelijk tussen de behandelarmen

PRO uitslagen, vergelijk tussen de behandelarmen

onderzoek naar veiligheid en verdraagbaarheid in MEK162+LGX818 en LGX818

behandelarm

vergelijk van ECOG PS per behandelarm

karacteriseren van farmacokinetiek van LGX818 en MEK162

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks recente doorbraken, blijft gevorderd melanoom een agressieve ziekte met een slechte prognose. Er blijft behoefte om nieuwe behandelingen te ontwikkelen om de duur van respons verlengen, resistentie uit te stellen, en daarmee de behandelopties te vergroten in lokaal gevorderd niet resectabel of gemetastaseerd melanoom, inclusief die met een BRAF V600 mutatie.

Studies hebben al aangetoond dat BRAF targeted therapy effectief is in BRAF mutant melanoom, maar data laat ook zien dat de duur van een respons vaak kort is, en dat er snel resistentie wordt ontwikkeld op de therapie, ongeveer 6 maanden. Het aantal verschillende signaal routes in kanker, tezamen met de waarschijnlijkheid van behandel resistentie, ondersteunen de gedachte dat combinatie therapieën noodzakelijk zijn om effectief te kunnen behandelen.

Preklinisch is aangetoond dat de combinatie van een BRAF remmer en een MEK1/2 remmer resistentie helpen te voorkomen van een mono therapie, door op 2 plaatsen de RAF/MEK/ERK/ pathway te remmen.

Sommige toxiciteiten ontstaan met een BRAF remmer, worden geassocieerd met de activatie van de MAPK pathway in BRAF wild type cellen. In het licht dat MEK remmer en BRAF remmer op andere plaatsen in de signaalroute aangrijpen, is het aannemelijk dat de combinatie therapie, de graad en het aantal bijwerkingen kunnen verminderen. Deze data, tezamen met het resultaten van andere BRAF en MEK combinaties, ondersteunen de combinatie therapie van LGX818 met MEK162 as

eerste lijn behandeling in deze patienten groep.

Doel van het onderzoek

Onderzoeken en vaststellen of behandeling met LGX818 in combinatie met MEK162 de PFS verlengt ten opzichte van vemurafenib, en/of behandeling met LGX818 de PFS verlengt in vergelijking met vemurafenib bij patienten met BRAF V600 mutant lokaal gevorderde, niet resectabe gemetastaseerd melanoom.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, gerandomiseerde, open label ,multicentrum, fase 3 studie met parallele groepen waarin de effectiviteit en veiligheid van LGX818 met en zonder MEK162 wordt vergeleken met vemurafenib monotherapy.

Het onderzoek bestaat uit 2 delen.

Deel 1

Er zijn 3 behandelarmen: LGX818 plus MEK162 (comb0 450), LGX818 (mono arm), vemurafenib.

Deel 2:

Er zijn 2 behandelarmen: LGX818 plus MEK162 (combo 300), LGX818 (mono arm)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn in het totaal 4 behandelarmen, afhankelijk van de randomisatie verschilt de interventie: A) COMBO 450 MEK162 tabletten van 15mg, Oraal toegediend, dagelijks, continue Startdosis: 45mg / tweemaal daags (totaal 90 mg/dag) LGX818 capsules van 100 en 50mg , oraal toegediend, dagelijks, continue startdosering 450 mg/ eenmaal daags (totaal 450 mg per dag) B) MONO LGX818 capsules van 100 en 50 mg , oraal toegediend, dagelijks, continue startdosering 300 mg/ eenmaal daags (totaal 300 mg per dag) C) VEMURAFENIB Vemurafenib tabeltten van 960 mg, oraal toegediend, dagelijks, continue startdosering 920 mg/ tweemaal daags (totaal 1920 mg per dag) D) COMBO 300 MEK162 tabletten van 15mg, Oraal toegediend, dagelijks, continue Startdosis: 45mg / tweemaal daags (totaal 90 mg/dag) LGX818 capsules van 100, oraal toegediend, dagelijks, continue startdosering 300 mg/ eenmaal daags (totaal 300 mg per dag)

Inschatting van belasting en risico

Meest voorkomende bijwerkingen van LGX818 tot nu toe waargenomen bij kankerpatiënten (meer dan 1 op de 10 mensen):

- Verminderde eetlust
- Diarree
- Slaapproblemen
- Droge huid

- Zich moe voelen
- Koorts
- Haaruitval
- Hoofdpijn
- Jeuk
- Spierpijn of gewrichtspijn
- Misselijkheid
- Pijn, waaronder pijn in armen, benen en rug

Meest voorkomende bijwerkingen van de combinatie LGX818-MEK162 tot nu toe waargenomen bij kankerpatiënten, naast de meest voorkomende bijwerkingen die tot nu toe waargenomen zijn bij MEK162 en LGX818 los van elkaar:

Verandering in het lichtgevoelige deel aan de achterkant van het oog waardoor uw gezichtsvermogen aangetast kan worden, verhoging van labtestresultaten van creatine-fosfokinase (een enzym in het bloed) die kan wijzen op ontsteking of beschadiging van de spieren.

Meest voorkomende Bijwerkingen van MEK162 tot nu toe waargenomen bij kankerpatiënten (meer dan 1 op de 10 mensen):

- Verandering van het lichtgevoelige gedeelte van de achterkant van het oog die uw gezichtsvermogen kan aantasten met bijvoorbeeld troebel of niet goed zien
- Vermoeidheid
- Huiduitslag, acne of huidirritatie zoals roodheid, bultjes, droogheid of jeuk
- Zwelling in de buik, armen, benen, handen, voeten of het gezicht
- Spierspasmen, spierpijn of -ontsteking

Overige risico's:

- pijn, bloedingen, lokale bloeduitstortingen of thrombose als gevolg van bloedafnames.
- blootstelling aan straling (CT-scan, röntgenstraling, MUGA-scan of TTE). De blootstelling aan straling zal niet hoger zijn dan de maximale waarden die in NL zijn vastgesteld.
- allergische reactie op het gebruikte contrastmiddel bij een CT-scan
- veranderingen in de elektrische activiteit (QT verlenging) van het hart

Toxiciteiten bij het gebruik van Vemurafenib.

Contactpersonen

Publiek

Array Biopharma Inc. (a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.)

Walnut Street 3200
Boulder, CO 80301
US

Wetenschappelijk

Array Biopharma Inc. (a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.)

Walnut Street 3200
Boulder, CO 80301
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. Man of vrouw vanaf 18 jaar
2. Histologisch bevestigde diagnose van lokaal gevorderde, irresectabele of gemetastaseerde cutaan melanoom, of melanoom van onbekende origine, AJCC stadium IIIB, IIIC of IV
3. Aanwezigheid van BRAF V600E en/of V600K mutatie in tumor weefsel voor deelname aan de studie, vastgesteld door Centraal lab van sponsor
4. onbehandelde patiënten, of patiënten die progressief tijdens of na een eerstelijns immunotherapie behandeling voor irresectabel lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom
5. Documentatie van minimaal 1 meetbare lesie middels radiologisch of fotografisch bepaling
6. ECOG score van 0 of 1

7. Adequate beenmergfunctie, orgaanfunctie en laboratoriumwaarden:
 - 7.1. Absolute neutrophile (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$,
 - 7.2. Hemoglobine (Hgb) ≥ 9 g/dL zonder transfusies,
 - 7.3. Thrombocieten (PLT) $\geq 100 \times 10^9/L$ zonder transfusies,
 - 7.4. AST en/of ALT $\leq 2.5 \times ULN$; patiënten met lever metastasen $\leq 5 \times ULN$,
 - 7.5. Totaal bilirubin $\leq 2 \times ULN$,
 - 7.6. Creatinine ≤ 1.5 mg/dL, of berekend creatinine klaring (Cockcroft-Gault) ≥ 50 mL/min;
8. Adequate hartfunctie
 - 8.1. LVEF $\geq 50\%$ middels MUGA scan or ECHO vastgesteld
 - 8.2. QTc interval ≤ 480 ms;
9. Negatieve serum β HCG test

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Onbehandelde leasies in het centrale zenuwstelsel, tenzij de patient behandeld is met radiotherapie of operatie en tenminste meer dan 4 weken geen progressie vertoont. Patiënten moeten ten minste meer dan 3 weken geen corticosteroïde behandeling krijgen
2. Uveale en mucosale melanoom
3. Geschiedenis van leptomenigeale metastasen
4. Geschiedenis of huidige retinale vein occlusie or risico factoren voor RVO,
6. Geschiedenis van allogene beenmergtransplantatie of orgaantransplantatie
7. Eerdere of gelijktijdige maligniteiten met uitzondering van
 - a. Adequaate behandelde BCC of SCC van de huid
 - b. In situ carcinoom van de cervix, curatief behandeld en zonder bewijs van terugval tenminste 3 jaar voorafgaand aan de studiedeelname
 - c. Andere solide tumoren, curatief behandeld en zonder bewijs van terugval tenminste 3 jaar voorafgaand aan de studiedeelname
8. Eerdere systemische chemotherapie, extensieve radiotherapie of onderzoeksmiddel voor lokaal gevorderde irresectabel of gemetastaseerd melanoom, uitgezonderd immunotherapie, of meer dan 1 lijn immunotherapie
9. Verminderde cardiovasculaire functie of klinisch significante cardiovasculaire ziekte
10. Ongecontroleerde hypertensie ondanks medische behandeling
11. Bekende positieve serologie voor HIV, hepatitis B of C
12. Bekendheid met neuromusculaire aandoeningen die geassocieerd zijn met een verhoogd CK
13. gestoorde gastro-intestinale functie of gastro-intestinale ziekte
14. zwangere of borstvoedende vrouwen
15. vruchtbare vrouwen tenzij ze uiterst effectieve anti-conceptie gebruiken gedurende en tot 8 weken na de studie.
16. Seksueel actieve mannen tenzij ze een condoom gebruiken tijdens en tot 8

weken na de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-01-2014
Aantal proefpersonen:	50
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	binimetinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	encorafenib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zelboraf
Generieke naam:	Vemurafenib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-07-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-09-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	22-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-11-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-02-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-05-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-10-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-11-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	26-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

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	EUCTR2013-001176-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01909453
CCMO	NL45052.056.13

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 22-12-2023

Datum eerste publicatie onderzoek
17-10-2023