

Een gerandomiseerd, open-label, fase 3-onderzoek in meerdere centra met 3 groepen van encorafenib + cetuximab met of zonder binimetinib vs. irinotecan/cetuximab of infusie 5-fluorouracil (5-FU)/folinezuur (FA)/irinotecan FOLFIRI)/cetuximab met een veiligheidsvoorfase voor encorafenib + binimetinib + cetuximab bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met een BRAF V600E-mutatie

Gepubliceerd: 30-08-2016 Laatste bijgewerkt: 31-12-2024

Safety Lead-in Bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met een BRAF V600E mutatie (BRAFV600E) (mCRC): Primair: • Beoordelen van de veiligheid/verdraagbaarheid van de combinatie van encorafenib + binimetinib + cetuximab Secundair: •...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47693

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BEACON CRC Studie

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

colorectale kanker, darm kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Array BioPharma Inc.

Overige ondersteuning: Array

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Binimetinib, BRAF, Dikke darm kanker, Encorafenib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidsvoorfase

Primair:

- Incidentie van dosisbeperkende toxiciteit (DLT*s)
- Incidentie en ernst van bijwerkingen (AE*s) gegradeerd volgens de Common

Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) van het National Cancer

Institute (NCI), versie 4.03 (v.4.03), en veranderingen in klinische

laboratoriumparameters, vitale functies, elektrocardiogrammen (ecg*s),

elektrocardiogram (echo)/Multi-Gated Acquisition (MUGA)-scans en oogheelkundig onderzoek

- Incidentie van onderbrekingen in de dosis, wijzigingen in en stopzetten van de dosis als gevolg van AE*s

Gerandomiseerd fase 3

Primair:

- OS, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden door gelijk welke oorzaak, van groep met drie producten vs. controlegroep

Secundaire uitkomstmaten

Veiligheidsvoorfase

Secundair:

- ORR volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), versie 1.1 (v1.1), gedefinieerd als het aantal patiënten dat een totale beste respons bereikt van de volledige respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR) gedeeld door het totaal aantal patiënten
- DOR, gedefinieerd als de tijd van eerste röntgenologische tekenen van respons tot de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden als gevolg van de onderliggende ziekte
- Tijd tot respons, gedefinieerd als de tijd van de eerste dosis tot eerste röntgenologische tekenen van respons
- Plasma PK-parameters van encorafenib, cetuximab, binimetinib en het actieve metaboliet van binimetinib (AR00426032)

Verkenkend:

- OS, gedefinieerd als de tijd tussen de eerste dosis tot overlijden vanwege welke oorzaak dan ook

Gerandomiseerd fase 3

Secundair het belangrijkste:

- OS van groep met twee producten vs. controlegroep

Overige secundair:

- Bevestigde ORR volgens RECIST, v1.1 van groep met drie producten vs. controlegroep
- Bevestigde ORR volgens RECIST, v1.1 van groep met twee producten vs. controlegroep
- PFS, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot eerste gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden door gelijk welke oorzaak, van groep met drie producten vs. controlegroep
- PFS van groep met twee producten vs. controlegroep
- OS van groep met drie producten vs. groep met twee producten
- Bevestigde ORR volgens RECIST, v1.1 van groep met drie producten vs. groep met twee producten
- PFS van groep met drie producten vs. groep met twee producten
- DOR in de groep met drie producten vs. de controlegroep, in de groep met twee producten vs. de controlegroep en in de groep met drie producten vs. de groep met twee producten
- Tijd tot respons, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot eerste röntgenologische tekenen van respons, van de groep met drie producten vs. controlegroep, van groep met twee producten vs. controlegroep en van groep met drie producten vs. groep met twee producten
- Incidentie en ernst van AE*s, gecodeerd volgens de NCI CTCAE, v 4.03, en veranderingen in klinische laboratoriumparameters, vitale functies, ecg*s, echo*s/MUGA-scans en oogheeskundig onderzoek
- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de vragenlijst Quality of

Life Questionnaire for Cancer Patients (QLQ-C30) van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), de Functional Assessment of Cancer Therapy-Colon Cancer (FACT-C), EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L), en Patient Global Impression of Change (PGIC) in de groep met drie producten vs. de controlegroep, in de groep met twee producten vs. controlegroep en in de groep met drie producten vs. groep met twee producten

- Modelmatige PK-parameters van encorafenib, cetuximab, binimetinib en het actieve metaboliet van binimetinib (AR00426032)
- Modelmatige PK-beoordeling van geneesmiddelinteracties tussen encorafenib, cetuximab, binimetinib en het actieve metaboliet van binimetinib (AR00426032)

Verkenkend:

- Veranderingen in CEA en CA19-9
- Genomische en proteomische analyse van bloed- en weefselmonsters bij de uitgangswaarde en aan het eind van de behandeling (optioneel voor tumormonsters aan het eind van de behandeling)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gemetastaseerde colorectale kanker (metastatic colorectal cancer, mCRC) blijft een ernstige, levensbedreigende aandoening. Het is in de VS de vierde meest voorkomende vorm van kanker met ongeveer 130.000 verwachte nieuwe gevallen in 2015, en het is de tweede belangrijkste oorzaak van sterfte aan kanker met bijna 50.000 verwachte sterfgevallen in 2015 (Siegel et al. 2015). Het is ook het tweede vaakst voorkomende type kanker bij mannen en vrouwen in Europa. In 2012 werden bijna 450.000 nieuwe gevallen gediagnosticeerd en colorectale kanker (CRC) was verantwoordelijk voor 215.000 sterfgevallen. Ongeveer 25% van de patiënten presenteert met metastasen en 50% van de patiënten ontwikkelt uiteindelijk metastatische ziekte (Van Cutsem et al. 2014).

Standaardbehandeling bij patiënten met niet-resecteerbare mCRC omvat combinatieregimes met cytotoxische en gerichte middelen. In de afgelopen 10 jaar hebben aanzienlijke verbeteringen in de behandeling van mCRC geresulteerd in een verbetering van de totale overleving (OS) van 10 tot 12 maanden naar meer dan 20 maanden (Grothey en Goldberg 2004). Deze verbetering is opgetreden door het toevoegen van irinotecan, oxaliplatine, bevacizumab, cetuximab en panitumumab aan de standaardbehandeling met 5-fluorouracil (5 FU)/folinezuur (FA). BRAF-mutaties, die leiden tot constitutieve activering van BRAF-kinase en aanhoudende RAS/RAF/MEK/ERK-signalering, wat resulteert in toegenomen celproliferatie en overleving (Corcoran et al. 2012), worden aangetroffen bij tot 20% van de patiënten met CRC met lagere prevalentie in meer gevorderde patiëntpopulaties (De Roock et al. 2010, Sorbye et al. 2015). Kankercellen met BRAF-mutaties zijn erg afhankelijk van MEK/ERK-signalering. Zoals aangetoond in melanoomcellen vindt MEK-afhankelijke activering van MAPK-signalering plaats na blokkering van BRAF en vrijwel volledige blokkering van fosfo-ERK is nodig voor tumorresponsen (Corcoran et al. 2012). In overeenstemming met de gepubliceerde literatuur heeft encorafenib in combinatie met cetuximab robuuste en synergistische antiproliferatieve effecten aangetoond in een menselijk xenotransplantaatmodel van BRAFV600E CRC. De combinatie van binimetinib, encorafenib en cetuximab is in een BRAF-V600E-mutant menselijk colorectaal xenotransplantaatmodel getest. De gemiddelde afname in tumorvolume bij alle dieren was beter in de groep die de drie producten ontving in vergelijking met de groep die encorafenib en cetuximab ontving.

Doel van het onderzoek

Safety Lead-in

Bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met een BRAF V600E mutatie (BRAFV600E) (mCRC):

Primair:

- Beoordelen van de veiligheid/verdraagbaarheid van de combinatie van encorafenib + binimetinib + cetuximab

Secundair:

- Beoordelen van de werking van encorafenib + binimetinib + cetuximab zoals gemeten door de onderzoeker bepaalde objectieve respons (ORR), duur van respons (DOR) en tijd tot respons
- Karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van encorafenib, cetuximab, binimetinib en het actieve metaboliet van binimetinib (AR00426032)

Verkenkend:

- Beoordelen van de werking van encorafenib + binimetinib + cetuximab zoals gemeten aan de hand van algehele overleving (OS)

Gerandomiseerd fase 3

Bij patiënten met BRAFV600E mCRC:

Primair:

- Vergelijken van de werking van encorafenib + binimetinib + cetuximab (drie groepen) vs. irinotecan/cetuximab of 5-fluorouracil (5-FU)/folinezuur

(FA)/irinotecan (FOLFIRI)/cetuximab (controlegroep) zoals gemeten aan de hand van algehele overleving (OS)

Secundair het belangrijkste:

- Vergelijken van de werking van encorafenib + cetuximab (groep met twee producten) vs. irinotecan/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab (controlegroep) zoals gemeten aan de hand van OS

Overige secundair:

- Vergelijken van de door de onderzoeker bepaalde ORR van encorafenib + binimetinib + cetuximab (groep met drie producten) vs. irinotecan/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab (controlegroep)
- Vergelijken van de door de onderzoeker bepaalde ORR van encorafenib + cetuximab (groep met twee producten) vs. irinotecan/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab (controlegroep)
- Vergelijken van de door de onderzoeker bepaalde progressievrije overleving (PFS) van encorafenib + binimetinib + cetuximab (groep met drie producten) vs. irinotecan/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab (controlegroep)
- Vergelijken van de door de onderzoeker bepaalde PFS van encorafenib + cetuximab (groep met twee producten) vs. irinotecan/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab (controlegroep)
- Vergelijken van de werking in de groep met drie producten vs. groep met twee producten zoals gemeten aan de hand van OS
- Vergelijken van de door de onderzoeker bepaalde ORR in de groep met drie producten vs. groep met twee producten
- Vergelijken van de door de onderzoeker bepaalde PFS in de groep met drie producten vs. groep met twee producten
- Vergelijken van de door de onderzoeker bepaalde DOR in de groep met drie producten vs. de controlegroep, in de groep met twee producten vs. de controlegroep en in de groep met drie producten vs. de groep met twee producten
- Vergelijken van de door de onderzoeker bepaalde tijd tot respons in de groep met drie producten vs. de controlegroep, in de groep met twee producten vs. de controlegroep en in de groep met drie producten vs. de groep met twee producten
- Beoordelen van de veiligheid/verdraagbaarheid in de groep met drie producten, in de groep met twee producten en in de controlegroep
- Vergelijken van het effect op de kwaliteit van leven (QoL) in de groep met drie producten vs. de controlegroep, in de groep met twee producten vs. de controlegroep en in de groep met drie producten vs. de groep met twee producten
- Karakteriseren van de PK van encorafenib, cetuximab, binimetinib en het actieve metaboliet van binimetinib (AR00426032)
- Beoordelen van geneesmiddelinteracties tussen encorafenib, cetuximab, binimetinib en het actieve metaboliet van binimetinib (AR00426032) op basis van PK-modellering

Verkenkend:

- Beoordelen van het verband tussen veranderingen in tumormarkers (carcino-embryonaal antigeen [CEA] en koolhydraatantigeen 19-9 [CA19-9]) en radiografische respons op de behandeling
- Beoordelen van op bloed en weefsel gebaseerde voorspellende biomarkers van

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label, fase 3-onderzoek met 3 groepen in meerdere centra ter beoordeling van encorafenib + cetuximab met of zonder binimetinib versus de keuze van de onderzoeker van ofwel irinotecan/cetuximab of FOLFIRI/cetuximab als controles bij patiënten met BRAFV600E mCRC bij wie de ziekte zich verder heeft ontwikkeld na 1 of 2 eerdere behandelingen bij gemetastaseerde kanker. Het onderzoek bevat een voorfase waarin de veiligheid en verdraagbaarheid van encorafenib + binimetinib + cetuximab wordt beoordeeld voorafgaand aan het fase 3-gedeelte van het onderzoek.

BRAF-onderzoek

Patiënten komen in aanmerking voor het onderzoek op basis van identificatie van een BRAFV600E-mutatie in de tumor zoals beoordeeld door het centraal laboratorium als onderdeel van de moleculaire prescreening voor het onderzoek of door een lokaal testresultaat dat op een bepaald moment vóór de screening is verkregen. Uitsluitend lokale testresultaten op basis van de polymerasekettingreactie (PCR) en next generation sequencing (NGS) zijn acceptabel. Als de patiënt is ingeschreven op basis van lokale testresultaten, moet de BRAFmutatiestatus niet later dan 30 dagen na de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling worden bevestigd door het centraal laboratorium. Wanneer er een tegenstrijdigheid is tussen de resultaten van de lokale test en die van het centraal laboratorium, of als het centraal laboratorium niet in staat is om binnen 30 dagen van het begin van het onderzoek de aanwezigheid van een BRAFV600E-mutatie te bevestigen als gevolg van een ontoereikend of in slechte staat verkerend monster, kunnen patiënten alleen met de behandeling doorgaan als er geen klinische indicatie is van verslechtering of ziekteprogressie en de onderzoeker vaststelt dat de patiënt er baat bij heeft. In zulke gevallen moet de patiënt worden geïnformeerd dat de BRAF-mutatiestatus niet bevestigd is en moet hij/zij een afzonderlijk informatie- en toestemmingsformulier ondertekenen dat deze informatie bevat en alternatieve behandelingsopties beschrijft.

BRAF-mutatietests van het centraal laboratorium met een definitieve uitslag (positief of negatief) kunnen niet worden herhaald om een tegenstrijdige uitslag op te lossen. Als wordt vastgesteld dat het monster van patiënten ontoereikend is of als de uitslag onduidelijk is na een test door het centraal laboratorium kunnen deze patiënten opnieuw monsters indienen voor een test. Als er op enig tijdstip een verschil is tussen de resultaten van de lokale test en die van het centraal laboratorium of als de BRAFV600E-bevestiging ontbreekt bij in totaal 18 patiënten (3% van de totaal geplande inschrijving van het gerandomiseerde deel van het onderzoek), moet bij alle volgende patiënten de BRAFV600E door het centraal laboratorium worden bepaald om te worden behandeld (d.w.z., lokale BRAF-tests worden niet langer geaccepteerd om in aanmerking te komen voor het onderzoek). Informatie over centra en laboratoria die gerelateerd is aan tegenstrijdige resultaten wordt bewaard en resultaten van laboratoria met meer dan 1 eerder tegenstrijdig resultaat worden niet

geaccepteerd.

Moleculaire prescreening

Voorafgaand aan de geschiktheidsbeoordeling voor inschrijving/randomisatie in het onderzoek kunnen patiënten moleculaire prescreening van de tumor ondergaan met de BRAF mutatie-test van het centraal laboratorium op elk gewenst moment voor de screening zolang ze aan alle inclusie-/exclusiecriteria van de moleculaire prescreening voldoen. Merk op dat tumormonsters waarvan eerder door lokale beoordeling is vastgesteld dat ze BRAF-wildtype zijn (BRAFWT) bij het centraal laboratorium kunnen worden ingediend. Met name kan bij tumoren met klinikopathologische kenmerken van BRAF-mutaties worden overwogen om ze door het centraal laboratorium te laten testen ongeacht de resultaten van eerdere lokale BRAF-mutatie-tests.

Veiligheidsvoorfase

De veiligheidsvoorfase wordt in een beperkt aantal centra uitgevoerd. Dosisbeperkende toxiciteit wordt bepaald en de verdraagbaarheid van de combinatie van binimetinib, encorafenib en cetuximab wordt door de sponsor en de onderzoeker tijdens (naar schatting) wekelijkse communicatie beoordeeld. De onafhankelijke raad voor gegevenscontrole (DMC) beoordeelt de veiligheidsgegevens op vooraf bepaalde tijdstippen en, indien nodig, op extra tijdstippen gedurende de uitvoering van de veiligheidsvoorfase. De eerste 9 beoordeelbare patiënten worden op voortschrijdende basis ingeschreven in een enkel cohort ter beoordeling van de combinatie encorafenib 300 mg eenmaal daags (QD) + binimetinib 45 mg tweemaal daags (BID) + cetuximab 400 mg/m² gevolgd door 250 mg/m² IV wekelijks. Extra patiënten worden op basis van beoordelingen van de veiligheidsgegevens door de DMC ingeschreven gedurende de Veiligheidsvoorfase. De doses voor de groep met drie producten in het gerandomiseerde fase 3-deel van het onderzoek worden bepaald nadat in totaal 25-30 patiënten met de voorgestelde doses zijn behandeld en hun gegevens door de DMC zijn beoordeeld.

Fase 3

Nadat de verdraagbaarheid van de voorgestelde doses voor de groep met drie producten is vastgesteld, begint het fase 3-deel van het onderzoek en geschikte patiënten worden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1 ingedeeld in de groep met drie producten, groep met twee producten of de controlegroep. Het aantal 3e-lijnspatiënten (die 2 eerdere behandelingen hebben ondergaan) wordt beperkt tot 215 (35% van het totaal aantal gerandomiseerden), waarna slechts patiënten met 1 eerdere behandeling worden gerandomiseerd. Patiënten met 2 eerdere behandelingen die aan de screening begonnen op het moment dat de limiet werd bereikt kunnen met het onderzoek doorgaan als wordt bepaald dat ze verder geschikt zijn. Patiënten die in de controlegroep zijn gerandomiseerd kunnen met ofwel irinotecan + cetuximab of FOLFIRI + cetuximab worden behandeld, afhankelijk van de keuze van de onderzoeker. De keuze van irinotecan of FOLFIRI moet vóór de randomisatie worden opgegeven.

De randomisatie wordt gestratificeerd volgens de score van de Eastern

Cooperative Oncology Group bij de uitgangswaarde (ECOG PS; 0 vs. 1), eerder gebruik van irinotecan (ja vs. nee) en oorsprong van cetuximab (US-licentie vs. goedgekeurd door EU). De DMC zal de beschikbare veiligheidsinformatie doornemen nadat de eerste 30 patiënten in het gerandomiseerde fase 3-deel van het onderzoek (d.w.z., ongeveer 10 patiënten in elke groep) de gelegenheid hebben gehad om ten minste 1 behandelingscyclus te voltooien om de verdraagbaarheid te bevestigen.

De behandeling wordt toegediend in cycli van 28 dagen tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming, de start van een volgende behandeling tegen kanker of overlijden. In speciale gevallen (gedefinieerd in rubriek 4.5) wordt voortzetting van de behandeling na ziekteprogressie toegestaan. Nadat de behandeling is stopgezet, blijven gerandomiseerde fase 3-patiënten gevolgd worden voor algemene overleving (OS), tenzij de toestemming voor opvolging voor overlevingscijfers is ingetrokken.

Einde van onderzoek

Het einde van onderzoek wordt gedefinieerd als het moment waarop alle patiënten ten minste 1 jaar na de randomisatiedatum van de laatst ingeschreven patiënt kunnen zijn gevolgd, of tot ten minste 80% van de patiënten een OS-voorval hebben gehad, afhankelijk van welk van beide het laatst optreedt. Patiënten die aan het eind van het onderzoek nog steeds onderzoeksgeneesmiddelen ontvangen kunnen doorgaan naar goeddunken van de onderzoeker en zolang als er aan geen van de criteria voor stopzetten van de behandeling is voldaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksproducten in dit onderzoek zijn encorafenib en binimetinib, die oraal (PO) worden toegediend in combinatie met cetuximab (d.w.z., encorafenib + binimetinib + cetuximab [veiligheidsvoorfase en groep met drie producten] en encorafenib + cetuximab [groep met twee producten]). De behandeling met een combinatie van vergelijkende middelen wordt door de onderzoeker gekozen: ofwel irinotecan/cetuximab of FOLFIRI/cetuximab (controlegroep). Patiënten ontvangen het volgende per cyclus van 28 dagen: Veiligheidsvoorfase en groep met drie producten: • Encorafenib: 300 mg (4 × 75 mg orale capsule) QD PO • Binimetinib: 45 mg (3 × 15 mg oraal tablet) BID PO • Cetuximab: 400 mg/m² eerste dosis (intraveneus infuus van 120 minuten op dag 1 van cyclus 1), vervolgens eenmaal per week 250 mg/m² (intraveneus infuus van 60 minuten) Groep met twee producten: • Encorafenib: 300 mg (4 × 75 mg orale capsule) QD PO • Cetuximab: 400 mg/m² eerste dosis (intraveneus infuus van 120 minuten op dag 1 van cyclus 1), vervolgens eenmaal per week 250 mg/m² (intraveneus infuus van 60 minuten) Controlegroep: • Irinotecan: 180 mg/m² intraveneus op dag 1 en 15 • Cetuximab: 400 mg/m² eerste dosis (intraveneus infuus van 120 minuten op dag 1 van cyclus 1), vervolgens eenmaal per week 250 mg/m² (intraveneus infuus van 60 minuten) OF • Irinotecan: 180 mg/m² intraveneus op dag 1 en 15 • FA: 400 mg/m² intraveneus op dag 1 en 15 • 5-FU: 400 mg/m² intraveneus op dag 1 en 15, vervolgens een continu infuus met 1200 mg/m²/d x 2 dagen (totaal 2400 mg/m² gedurende 46-48 uur) • Cetuximab: 400 mg/m² eerste dosis (intraveneus infuus van 120 minuten op dag 1 van cyclus 1), vervolgens eenmaal per week 250 mg/m² (intraveneus infuus van 60 minuten) Bij een individuele patiënt kan in voorkomend geval de dosis van het/de onderzoeksgeneesmiddel(en) worden verlaagd of onderbroken op basis van door het

protocol gedefinieerde wijzigingen in de behandeling. In het fase 3-deel van het onderzoek moeten patiënten hun eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel binnen 5 dagen na de randomisatie ontvangen.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende bijwerkingen van binimetinib als enkelvoudig middel (in meer dan 2 op de 10 proefpersonen) zijn:

- Uitslag, acne of huidirritatie, waaronder roodheid, droogheid of jeuk
- diarree
- zwelling als gevolg van het vasthouden van vocht of een verergering van het vasthouden van vocht in bepaalde delen van het lichaam die al vocht vasthielden. Dit kan optreden door het gehele lichaam of in specifieke gebieden zoals de buik, armen, benen, handen, voeten of het gezicht
- een toename in een laboratoriumtest die creatinefosfokinase wordt genoemd (een enzym dat in het bloed wordt aangetroffen en bij toename kan wijzen op spierontsteking of -schade of andere ernstige spierproblemen)
- een zwak gevoel, vermoeid of geen energie
- misselijkheid

De meest voorkomende bijwerkingen van encorafenib als enkelvoudig middel (in meer dan 2 op de 10 proefpersonen) zijn:

- rood worden, zwellen, gevoelloosheid en schilfering van de handpalmen en voetzolen (hand-voet huidreactie)
- verdikking van het buitenste deel van de huid
- kleine, ruwe bulten op de huid
- droge huid
- jeukende huid
- huiduitslag
- huid tags
- roodheid van de huid
- nieuwe moedervlekken op de huid of veranderingen in bestaande moedervlekken
- verminderde eetlust
- misselijkheid
- braken
- diarree
- verstopping
- zwakte en vermoeidheid
- pijn:
 - o buikpijn
 - o pijn in armen en benen
 - o rugpijn
 - o pijn in gewrichten en spieren
 - o zenuwpijn
- haarverlies
- hoofdpijn
- slaapproblemen

- koorts

De meest voorkomende bijwerkingen van de combinatie van binimetinib en encorafenib (in meer dan 2 op de 10 proefpersonen) zijn:

- misselijkheid (met of zonder braken)
- diarree
- verstopping
- buikpijn
- vermoeidheid
- koorts
- vocht in het netvlies van het oog (subretinale vloeistof)
- spierpijn (myalgie)
- lichamelijke zwakte (asthenie)
- Aandoening van het netvlies (retinopathie) (verandering in het lichtgevoelige deel achter in het oog)
- toename in het leverenzym dat alanine-aminotransferase wordt genoemd (een enzym dat in het bloed wordt aangetroffen en bij toename kan wijzen op leverafwijkingen, zoals een ontsteking of leverschade)

Bijwerkingen van binimetinib

Voorkomen Bijwerkingen

1 tot 2 op de 10 proefpersonen • verstopping

- braken
- hoge bloeddruk
- toename in de resultaten van een bloedonderzoek waarbij wordt gecontroleerd hoe goed de lever functioneert
- afname van rode bloed cellen

1 op de 100 tot 1 op de 10 proefpersonen • 100gaandoeningen zoals:

- o veranderingen in het gezichtsvermogen (zoals wazig zien) of
- o zien van schaduwachtige vormen in het gezichtsveld of
- o veranderingen in het lichtgevoelige deel van de achterkant van het oog
- bloedingen van de neus, maag, darmen of de hersenen
- bloedpropfen in de bloedvaten van de benen, ogen en longen
- kneuzingen
- wisselingen in hartritme
- hoest
- uitdroging
- koorts
- verminderd vermogen van de nier om afvalstoffen te filteren (nierfalen)
- lage bloeddruk
- haaruitval
- infecties, waaronder infectie van de huid of long (longontsteking)
- Afname in een test waarbij het vermogen van het hart wordt getest om bloed rond te pompen (verminderde knijpkracht van het hart)
- spijsverteringsproblemen
- spierzwakte, waaronder zwakte van de nekspieren resulterend in problemen met het rechtop houden van het hoofd of spierpijn

- zweertjes in de mond of ontsteking van het slijmvlies in uw mond, maag of darm
- kortademig
- barsten in de huid
- gewrichtspijn
- buikpijn

Minder dan 1 op 100 proefpersonen • een proefpersoon had acuut leverfalen (de lever verliest snel het vermogen om normaal te functioneren) met de dood tot gevolg. Als gevolg van dit voorval en de waargenomen toename in waarden die de functie van de lever weergeven, wordt uw lever regelmatig beoordeeld

- een crisis door een hoge bloeddruk (hypertensieve crisis) was beschreven bij een onderzoek met binimetinib als een enkel middel. Een toename in bloeddruk kan een mogelijk risico vormen als u binimetinib ontvangt. Proefpersonen met een risico op hoge bloeddruk worden nauwlettend gecontroleerd. Indien noodzakelijk krijgen deze proefpersonen specifieke behandeling voor hoge bloeddruk

- gevallen van ernstige bijwerkingen van het longweefsel (pneumonitis) zijn gemeld in klinisch onderzoek met binimetinib. Ademhalingsproblemen, vaak gepaard met hoesten en koorts, is het meest voorkomende symptoom van longontsteking.

- een ernstige huidreactie waaronder ernstige aandoening met blaarvorming van de huid, mond, ogen en geslachtsdelen is gemeld bij een proefpersoon die binimetinib ontving in combinatie met een ander experimenteel geneesmiddel (BYL719). Het is mogelijk dat een van deze geneesmiddelen deze reactie heeft veroorzaakt.

- tumorlyssyndroom, een probleem dat wordt veroorzaakt door een snelle afname van het aantal kankercellen dat het lichaam kan overweldigen en kan leiden tot misselijkheid en braken, en in ernstiger gevallen tot nierbeschadiging, toevallen, abnormaal hartritme en zelfs de dood.

Overig Een klein aantal proefpersonen in klinische studies ontwikkelden galbulten en/of zwelling van de mond, ook bekend als angio oedeem. Dit kan worden gezien als een teken van een allergische reactie. Informeer uw dokter direct als u het gevoel hebt dat uw keel wordt dicht gedrukt, wat kan samengaan met problemen bij het ademen.

1 Oogaandoeningen: Binimetinib heeft bij sommige proefpersonen tot lichte tot matige veranderingen in het gezichtsvermogen geleid. Deze veranderingen omvatten onder meer het zien van schaduwachtige vormen in het gezichtsveld, zwelling en/of ontsteking in en rond de ogen en veranderingen in het netvlies. Hoewel dit soort visuele beperking kan verdwijnen, bestaat het risico dat de visuele veranderingen kunnen blijven. Wazig zicht en, in een aantal gevallen, verlies van het gezichtsvermogen kunnen worden waargenomen met binimetinib. Er bestaat de kans dat deze veranderingen de activiteiten van uw dagelijks leven kunnen aantasten (zoals autorijden of het bedienen van machines). Proefpersonen met een voorgeschiedenis van of huidige abnormaliteiten in de bloedvaten van het netvlies zijn niet in staat om aan dit onderzoek deel te nemen. Alle proefpersonen ondergaan een gedetailleerd oogonderzoek bij aanvang van het onderzoek. Het is belangrijk om uw arts te vertellen over eventuele reeds bestaande oogproblemen die u heeft en visuele veranderingen die optreden

terwijl u de onderzoeksbehandeling neemt omdat de onderzoeksarts uw behandeling kan stopzetten.

2 Afname van de knijpkracht van het hart: Een daling in de knijpkracht is gemeld in onderzoek met binimetinib. Deze bijwerking is ook beschreven bij andere vergelijkbare chemische verbindingen. Uw hartfunctie wordt vóór en tijdens het onderzoek beoordeeld. Proefpersonen met ernstige en recente hartafwijkingen of voorvallen mogen geen binimetinib ontvangen.

Bijwerkingen van encorafenib

Voorkomen Bijwerkingen

1 tot 2 op de 10 proefpersonen • verlamming van het gezicht of zwakte van de gezichtsspieren

- toename in de resultaten van een bloedonderzoek waarbij wordt gecontroleerd hoe goed de nieren functioneren

- toename in de resultaten van een bloedonderzoek waarbij wordt gecontroleerd hoe goed de lever functioneert

- zwelling vanwege het vasthouden van vocht

1 op de 100 tot 1 op de 10 proefpersonen • angst

- veranderde smaak

- rillingen

- verwardheid

- donkerder worden van de huid

- afname van rode en witte bloedcellen

- uitdrogin

Contactpersonen

Publiek

Array BioPharma Inc.

Walnut Street 3200

Boulder CO 80301

US

Wetenschappelijk

Array BioPharma Inc.

Walnut Street 3200

Boulder CO 80301

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)

Inclusiecriteria voor moleculaire prescreening

Er moet aan alle onderstaande inclusiecriteria worden voldaan voordat een patiënt in aanmerking komt om de moleculaire prescreening van de tumor te ondergaan:

1. Een ondertekend en gedateerd informatie- en toestemmingsformulier voor prescreening verstrekken
2. Leeftijd $\geq$ 18 jaar oud ten tijde van de geïnformeerde toestemming
3. Histologisch of cytologisch bevestigde CRC die gemetastaseerd is
4. Geschikt om cetuximab te ontvangen volgens lokaal goedgekeurd gebruik met betrekking tot de RAS-status van de tumor
5. In staat om een voldoende hoeveelheid representatief tumormonster af te staan (primair of gemetastaseerd, bewaard of vers verkregen) voor het testen door het centraal laboratorium van de BRAF- en KRAS-mutatiestatus (ten minste 15 coupes).;Inclusiecriteria hoofd studie

Een patiënt moet aan alle onderstaande criteria voldoen om opgenomen te kunnen worden in het onderzoek:

1. Een ondertekend en gedateerd geïnformeerd toestemmingsdocument voor screening verstrekken
2. Leeftijd $\geq$ 18 jaar oud ten tijde van de geïnformeerde toestemming
3. Histologisch of cytologisch bevestigde CRC die gemetastaseerd is
4. Aanwezigheid van BRAFV600E in tumorweefsel, eerder bepaald door een lokale test op een bepaald moment vóór de screening of door het centraal laboratorium

NB:

- a. Alleen op PCR- en NGS-gebaseerde lokale testresultaten zijn acceptabel.
- b. Tests door het centraal laboratorium kunnen niet worden herhaald om tegenstrijdigheden met een lokaal resultaat op te lossen nadat het centraal laboratorium een definitieve uitslag (positief of negatief) heeft afgegeven.
- c. Als het resultaat van het centraal laboratorium onbepaald is of als het monster

- ontoreikend wordt geacht voor het testen, kan een tweede monster worden ingediend.
- d. Indien er wanneer dan ook een tegenstrijdigheid is tussen de resultaten van de lokale test en die van het centraal laboratorium (mogelijk vals positief lokaal resultaat), of gebrek aan bevestiging van BRAFV600E bij 18 patiënten, dan moet het centraal laboratorium BRAFV600E bij alle volgende patiënten bepalen vóór deelname
- e. Resultaten van lokale laboratoria met meer dan 1 tegenstrijdig resultaat die ertoe hebben geleid dat patiënten werden ingeschreven worden niet geaccepteerd voor verdere inschrijving van patiënten.
5. In staat om een voldoende hoeveelheid representatief tumormonster af te staan (primair of gemetastaseerd, bewaard of vers verkregen) voor bevestigende tests van het centraal laboratorium van de BRAF- en KRAS-mutatiestatus (ten minste 15 coupes)
- NB: Tumormonsters moeten zo spoedig mogelijk na het ondertekenen van het informatie- en toestemmingsformulier voor moleculaire prescreening worden ingediend bij het centraal laboratorium voor BRAF-tests. De BRAF-status moet niet later dan 30 dagen na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel worden bevestigd.
6. Geschikt om cetuximab te ontvangen volgens lokaal goedgekeurd gebruik met betrekking tot de RAS-status van de tumor
7. Progressie van de ziekte na 1 of 2 eerdere behandelingen bij gemetastaseerde ziekte
- NB:
- a. Terugval van de ziekte tijdens de behandeling of binnen 6 maanden na ondersteunende behandeling wordt beschouwd als gemetastaseerde ziekte.
- b. Onderhoudsbehandeling die voor gemetastaseerde ziekte wordt gegeven wordt niet beschouwd als een afzonderlijke behandeling.
- c. In het fase 3-deel van het onderzoek wordt het aantal patiënten dat 2 eerdere behandelingen heeft ontvangen beperkt tot 215 (35% van het totaal aantal gerandomiseerden). Patiënten met 2 eerdere behandelingen die aan de screening begonnen op het moment dat de limiet werd bereikt kunnen met het onderzoek doorgaan als wordt bepaald dat ze verder geschikt zijn.
8. Bewijs van meetbare of beoordeelbare niet-meetbare ziekte volgens RECIST, v1.1
9. ECOG PS van 0 of 1
10. Voldoende beenmergfunctie, gekenmerkt door het volgende bij de screening:
- a. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$;
- b. Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$;
- c. Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl
- NB: Transfusies zijn toegestaan om hieraan te voldoen. Transfusies zijn toegestaan op voorwaarde dat de patiënt in de afgelopen 4 weken niet meer dan 2 eenheden rode bloedcellen heeft ontvangen om aan dit criterium te voldoen.
11. Voldoende nierfunctie, gekenmerkt door serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ bovenlimiet van de normaalwaarde (ULN), of berekend met behulp van de formule van Cockcroft-Gault of rechtstreeks gemeten creatinineklaring ≥ 50 ml/min bij de screening
12. Voldoende electrolyte bij baseline, gedefinieerd als serum kalium en magnesium niveau binnen de instituut normal waardes
13. Voldoende leverfunctie, gekenmerkt door het volgende bij de screening:
- a. Totaal bilirubine in het serum $\leq 1,5 \times$ ULN en < 2 mg/dl
- NB: Patiënten met een totale bilirubinespiegel $> 1,5 \times$ ULN worden toegelaten als hun indirecte bilirubinespiegel $\leq 1,5 \times$ ULN is
- b. Alanine-aminotransferase (ALT) en/of aspartaataminotransferase (AST) $\leq 2,5 \times$ ULN, of

$\leq 5 \times \text{ULN}$ als levermetastasen aanwezig zijn

14. Voldoende hartfunctie, gekenmerkt door het volgende bij de screening:

- a. Ejectiefractie linkerventrikel (LVEF) $\geq 50\%$ zoals bepaald door een MUG-scan of echo;
- b. Gemiddelde waarde van het QT-interval in drievoud, gecorrigeerd voor hartslag met behulp van de formule van Fridericia $\leq 480 \text{ msec}$

15. In staat orale medicatie te nemen

16. Bereid en in staat zich te houden aan de geplande bezoeken, het behandelplan, laboratoriumtesten en andere onderzoeksprocedures.

17. Vrouwelijke patiënten zijn ofwel ten minste 1 jaar lang postmenopauzaal, zijn ten minste al 6 weken chirurgisch onvruchtbaar, of moeten instemmen met het nemen van passende voorzorgsmaatregelen om vanaf de screening tot en met de opvolging zwangerschap te voorkomen als ze vruchtbaar zijn

NB: Toegestane methoden die ten minste 99% effectief zijn voor het voorkomen van zwangerschap moeten worden medegedeeld aan de patiënten en er moet worden bevestigd dat ze dit begrijpen. Bij alle vrouwen moet de zwangerschapstest bij de screening negatief zijn.

18. Mannen moeten instemmen met het nemen van passende voorzorgsmaatregelen om vanaf de screening tot en met de opvolging te voorkomen dat ze een kind verwekken.

Toegestane methoden die ten minste 99% effectief zijn voor het voorkomen van zwangerschap moeten worden medegedeeld aan de patiënten en er moet worden bevestigd dat ze dit begrijpen.

19. Patiënten onder voogdij of gedeeltelijke voogdij zullen in aanmerking komen tenzij verboden door lokale wetgeving of door locale/central ethische commissies. Waar toegestaan moeten alle wettelijke voorgescreven procedures worden gevolgd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor moleculaire prescreening

Patiënten die bij de prescreening aan één of meer van onderstaande criteria voldoen komen niet in aanmerking voor het ondergaan van moleculaire prescreening van de tumor:

1. Leptomeningitis
2. Voorgeschiedenis of huidige aanwijzingen van retinale veneuze occlusie (RVO) of huidige risicofactoren voor RVO (zoals ongecontroleerde glaucoom of oculaire hypertensie, voorgeschiedenis van hyperviscositeit of hypercoagulabiliteitssyndromen)
3. Bekende voorgeschiedenis van acute of chronische pancreatitis
4. Voorgeschiedenis van chronische inflammatoire darmziekte of de ziekte van Crohn die medische interventie heeft vereist (immunomodulatoire of immunosuppressieve geneesmiddelen of chirurgie) ≤ 12 maanden vóór de randomisatie
5. Gelijktijdige neuromusculaire aandoening die gepaard gaat met mogelijke verhoogde creatinekinase (CK) (bijv., inflammatoire myopathieën, spierdystrofie, amyotrofe laterale sclerose, spinale musculaire atrofie)
6. Bekende voorgeschiedenis van infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv)
7. Bekende voorgeschiedenis van syndroom van Gilbert of het is bekend dat hij/zij een van de volgende genotypen heeft: UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28, of UGT1A1*6/*28

8. Bekende contra-indicatie tegen 5-FU of FA
9. Bekende contra-indicatie tegen cetuximab of irinotecan bij de geplande doseringen
10. Eerdere behandeling met anti-epidermale groeifactorreceptor (EGFR)
11. Meer dan 2 eerdere behandelingen bij een gemetastaseerde ziekte

NB:

a. Terugval van de ziekte tijdens de behandeling of binnen 6 maanden na ondersteunende behandeling wordt beschouwd als gemetastaseerde ziekte.

b. Onderhoudsbehandeling die voor gemetastaseerde ziekte wordt gegeven wordt niet beschouwd als een afzonderlijke behandeling.;Exclusiecriteria

Patiënten die aan één of meer van de onderstaande criteria voldoen worden niet in het onderzoek opgenomen:

1. Eerdere behandeling met een RAF-blokker, MEK-blokker, cetuximab, panitumumab of andere EGFR-blokkers

2. Eerdere overgevoeligheid voor of toxiciteit van irinotecan die erop kan wijzen dat irinotecan 180 mg/m² elke 2 weken niet kan worden verdragen

3. Symptomatische hersenmetastasen

NB: Patiënten die eerder al dan niet voor de aandoening zijn behandeld en die asymptomatisch zijn in afwezigheid van corticosteroïden en behandeling tegen epileptie mogen deelnemen. Hersenmetastasen moeten gedurende ≥ 4 weken stabiel zijn, waarbij medische beeldvorming (zoals magnetische resonantiebeeldvorming [MRI] of computertomografie [CT]) geen huidige tekenen van progressieve hersenmetastasen aantoonst bij de screening.

4. Leptomeningitis

5. Voorgeschiedenis of huidige aanwijzingen van RVO of huidige risicofactoren voor RVO (zoals ongecontroleerde glaucoom of oculaire hypertensie, voorgeschiedenis van syndromen met hyperviscositeit of hypercoagulabiliteit)

6. Gebruik van kruidengeneesmiddelen/supplementen of medicatie of voedsel die sterke remmers of inductoren zijn van cytochroom P450 (CYP) 3A4/5 ≤ 1 week vóór de start van de onderzoeksbehandeling

7. Bekende voorgeschiedenis van acute of chronische pancreatitis

8. Voorgeschiedenis van chronische inflammatoire darmziekte of de ziekte van Crohn die medische interventie heeft vereist (immunomodulatoire of immunosuppressieve geneesmiddelen of chirurgie) ≤ 12 maanden vóór de randomisatie

9. Verminderde cardiovasculaire functie of klinisch significante cardiovasculaire ziekten, waaronder de volgende:

a. Voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct, acute coronaire syndromen (met inbegrip van instabiele angina, coronaire bypassoperatie [CABG], coronaire angioplastie of stentbehandeling) ≤ 6 maanden vóór de start van de onderzoeksbehandeling;

b. Symptomatisch congestief hartfalen (d.w.z., graad 2 of hoger), voorgeschiedenis of huidige tekenen van klinisch significante hartritmestoornissen en/of geleidingsstoornissen ≤ 6 maanden vóór de start van de onderzoeksbehandeling, met uitzondering van atriumfibrilleren en paroxysmale supraventriculaire tachycardie

10. Ongecontroleerde arteriële hypertensie ondanks medische behandeling

11. Verminderde leverfunctie, gedefinieerd als Child-Pughclassificatie B of C

12. Verminderde gastro-intestinale (GI) functie of aandoening die de absorptie van encorafenib of binimetinib significant kan veranderen (bijv. ziekten waarbij zweren optreden, ongecontroleerd braken, malabsorptiesyndroom, resectie van de dunne darm met

verminderde intestinale absorptie)

13. Andere maligniteiten die gelijktijdig met deelname aan het onderzoek optreden of binnen 5 jaar voorafgaand aan deelname zijn opgetreden, met uitzondering van genezen basaalcel- of plaveiselcelhuidkanker, oppervlakkige blaaskanker, intra-epitheliaal neoplasma van de prostaat, carcinoom in situ van de baarmoederhals, en andere niet-invasieve of indolente maligniteiten zonder goedkeuring door de sponsor

14. Voorgeschiedenis van trombo-embolische of cerebrovasculaire gebeurtenissen ≤ 6 maanden vóór de start van de onderzoeksbehandeling, met inbegrip van transiënte ischemische aanvallen, cerebrovasculaire accidenten, diepe veneuze trombose en longembolie

15. Gelijktijdig optredende neuromusculaire aandoening die gepaard gaat met mogelijke verhoogd CK (bijv. inflammatoire myopathieën, spierdystrofie, amyotrofe laterale sclerose, spinale musculaire atrofie)

16. Behandeling met een van de volgende:

a. Cyclische chemotherapie binnen een periode die korter was dan de cyclusduur die voor die behandeling staat (bijv. 6 weken voor nitrosourem, mitomycine-C) vóór de start van de onderzoeksbehandeling

b. Biologische behandeling (bijv., antilichamen) met uitzondering van bevacizumab of aflibercept, continue of intermitterende therapie met kleine moleculen, of andere onderzoeksmiddelen binnen een periode die ≤ 5 halfwaardetijden ($t_{1/2}$) of ≤ 4 weken (afhankelijk van wat korter is) vóór de start van de onderzoeksbehandeling ligt

c. Behandeling met bevacizumab of aflibercept ≤ 3 weken vóór de start van de onderzoeksbehandeling

d. Bestralingstherapie die $> 30\%$ van het beenmerg omvatte

17. Resterende CTCAE $\geq$ graad 2-toxiciteit door een eerdere behandeling tegen kanker, met uitzondering van graad 2-alopécie of graad 2-neuropathie

18. Bekende voorgeschiedenis van hiv-infectie

19. Actieve infectie met hepatitis B of hepatitis C

20. Bekende voorgeschiedenis van syndroom van Gilbert of het is bekend dat hij/zij een van de volgende genotypen heeft: UGT1A1*6/*6, UGT1A1*28/*28, of UGT1A1*6/*28

21. Bekende contra-indicatie tegen 5-FU of FA

22. Bekende contra-indicatie tegen cetuximab of irinotecan bij de geplande doseringen

23. Huidige behandeling met een niet-topisch geneesmiddel waarvan bekend is dat het een sterke remmer van CYP3A4 is. Patiënten die ten minste 3 dagen vóór de start van de onderzoeksbehandeling met deze behandeling stoppen of overstappen op een ander geneesmiddel komen echter in aanmerking.

24. Gelijktijdig gebruik van Sint-Janskruid (*hypericum perforatum*)

25. Andere ernstige, acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of afwijkende laboratoriumwaarde, die het risico van deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksgeneesmiddel kunnen verhogen of de interpretatie van de onderzoeksresultaten kunnen hinderen, en die de proefpersoon volgens de onderzoeker ongeschikt maken voor deelname aan dit onderzoek

26. Zwanger, bevestigd door een positief laboratoriumtestresultaat voor humaan choriongonadotrofine (hCG), of borstvoeding gevend (lacterend)

27. Eerdere deelname aan in dit klinisch onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	11-10-2016
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Binimetinib
Generieke naam:	Binimetinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Encorafenib
Generieke naam:	Encorafenib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	07-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	13-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	18-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	EUCTR2015-005805-35-NL
CCMO	NL58048.031.16

Resultaten

Einddatum onderzoek:	14-10-2022
Datum resultaten gemeld:	09-10-2023
Totaal aantal deelnemers:	58

Datum eerste publicatie onderzoek
15-04-2023