

Een open-label fase 1b/2-onderzoek naar binimetinib toegediend in combinatie met nivolumab of nivolumab plus ipilimumab bij patiënten met eerder behandelde microsatelliet-stabiele (MSS) gemetastaseerde colorectale kanker met RAS-mutatie

Gepubliceerd: 24-10-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Primair:* Fase 1b:o Bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (maximum tolerated dose; MTD) en de aanbevolen fase 2-dosis (recommended phase 2 dose; RP2D) van binimetinib toegediend in combinatie met nivolumabo Bepalen van de MTD en de RP2D van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50266

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ARRAY-162-202

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

kanker van de dikke darm en endeldarm

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Array Biopharma, Inc.
Overige ondersteuning: Array Biopharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: binimetinib, colorectale kanker, fase 1b/2 onderzoek

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Fase 1b:
 - o Incidentie van gevallen van dosisbeperkende toxiciteit (dose-limiting toxicities; DLT's) als gevolg van binimetinib in combinatie met nivolumab
 - o Incidentie van DLT's als gevolg van binimetinib in combinatie met nivolumab plus ipilimumab
- * Fase 2: Objectieve responsrate (ORR) volgens RECIST v1.1

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- * Alleen fase 1b: ORR volgens RECIST v1.1 Beide fasen:
- * Duur van de respons (duration of response; DOR) volgens RECIST v1.1
- * Percentage volledige respons (CR) volgens RECIST v1.1
- * Incidentie en ernst van ongewenst voorvallen (adverse events; AE's), waarbij de graad wordt bepaald volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTAEA) van het National Cancer Institute (NCI) versie 4.03, en veranderingen in klinische en laboratoriumparameters.
- * Plasmaconcentraties voor binimetinib op basis van schaars bemonsteren

Verkenkend:

- * PFS volgens RECIST v 1.1
- * OS
- * PFS volgens iRECIST
- * ORR volgens iRECIST
- * DOR volgens iRECIST
- * Percentage CR volgens iRECIST
- * Correlaties op basis van modellen, tussen de farmacokinetiek van binimetinib en maten voor de veiligheid en werkzaamheid
- * Status van genomische, proteomische en immuunbiomarkers in bloed- en weefselmonsters bij de nulmeting
- * Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in genomische, proteomische en immuunbiomarkers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colorectale kanker is een ernstige, levensbedreigende aandoening. Wereldwijd zijn er in 2015 zo'n 774.000 mensen overleden aan colorectale kanker. In de Verenigde Staten en in Europa is het respectievelijk het tweede en het vierde meest voorkomende type kanker. Per jaar worden er in de VS ongeveer 130.000 nieuwe gevallen vastgesteld en is het de op één na belangrijkste oorzaak van sterfte door kanker. In Europa worden er jaarlijks zo'n 450.000 nieuwe gevallen vastgesteld en zijn er in 2012 215.000 mensen overleden door colorectale kanker. Bij een kwart van de patiënten zijn bij de aanvankelijke presentatie metastasen aanwezig, en het grootste deel van de patiënten ontwikkelt uiteindelijk gemetastaseerde ziekte. Bij de reguliere systemische behandeling van patiënten met niet-reseceerbare gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC) worden patiënten onder andere behandeld met combinatiebehandelingen met cytotoxische en doelgerichte geneesmiddelen. In de afgelopen tien jaar zijn er aanzienlijke vorderingen gemaakt in de behandeling van mCRC, die geleid hebben

tot een verbetering van de algehele overleving (overall survival; OS) van 10 tot 12 maanden voorheen, naar meer dan 20 maanden nu. Deze verbetering is opgetreden dankzij de toevoeging van irinotecan, oxaliplatine, bevacizumab, cetuximab en panitumumab aan de standaardbehandeling met 5-fluorouracil (5-FU)/folinezuur (leucovorine).

Ondanks de vele behandelingsopties voor mCRC is het totale voordeel van deze behandelingen na de eerstelijnsbehandeling slechts bescheiden, en is een volledige radiografische respons zeldzaam, wat de behoefte aan effectievere behandelingen nog eens benadrukt.

Het voorgestelde onderzoek zal worden uitgevoerd bij volwassen patiënten met gevorderde mCRC met MSS waarin een RAS-mutatie aanwezig is. Patiënten met colorectale tumoren met defecten in het DNA-mismatch repair systeem, ook wel tumoren met MSI (microsatelliet-instabiliteit) genoemd, worden uitgesloten van deelname. De centrale doelstelling van het onderzoek is het vaststellen of er bij gebruik van nivolumab in combinatie met binimetinib, of nivolumab in combinatie met ipilimumab en binimetinib, een klinisch betekenisvolle ORR optreedt. Bij de groep die de tweevoudige behandeling krijgt, wordt gestreefd naar een responspercentage van 20%, en bij de groep die de drievoudige behandeling krijgt, wordt gestreefd naar een responspercentage van 30% bij deze patiënten met MSS mCRC en een RAS-mutatie.

Toevoeging van binimetinib aan nivolumab en aan nivolumab plus ipilimumab, zal mogelijk de antigeenpresentatie verbeteren en de respons op checkpoint-remmers in MSS-tumoren versterken.

Doel van het onderzoek

Primair:

* Fase 1b:

o Bepalen van de maximaal verdraagbare dosis (maximum tolerated dose; MTD) en de aanbevolen fase 2-dosis (recommended phase 2 dose; RP2D) van binimetinib toegediend in combinatie met nivolumab

o Bepalen van de MTD en de RP2D van binimetinib toegediend in combinatie met nivolumab plus ipilimumab

* Fase 2: Beoordelen van de preliminaire antitumoractiviteit van de behandelingscombinaties op basis van de RECIST-criteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versie 1.1

Secundair:

Beide fasen:

* Verder onderzoeken van preliminaire antitumor activiteit van de behandelingscombinaties op basis van de RECIST-criteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versie 1.1

* Karakteriseren van het veiligheidsprofiel van de behandelingscombinaties

* Karakteriseren van de farmacokinetiek (PK) van binimetinib in beide behandelingscombinaties

Verkenkend:

- * Verkrijgen van preliminaire schattingen van de progressievrije overleving (progression-free survival; PFS) en de algehele overleving (overall survival; OS)
- * Beoordelen van de preliminaire antitumoractiviteit van de behandelingscombinaties op basis van de iRECIST-criteria (immune Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
- * Onderzoeken van de blootstelling-responsrelaties van binimetinib met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid
- * Beoordelen van voorspellende biomarkers van activiteits- en immuuneffecten, in bloed en weefsel

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, open-label fase 1b/2-onderzoek ter bepaling van de MTD en RP2D en het toedieningsschema van binimetinib, en ter beoordeling van de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van binimetinib toegediend in combinatie met nivolumab of nivolumab plus ipilimumab bij patiënten met eerder behandelde MSS gemetastaseerde colorectale kanker (metastatic colorectal cancer; mCRC) met een gedocumenteerde RAS-mutatie. Het onderzoek zal bestaan uit een periode voor dosisbepaling in fase 1b, gevolgd door een gerandomiseerde fase 2-periode.

Het totale aantal patiënten dat wordt ingeschreven in fase 1b van het onderzoek is afhankelijk van het aantal dosisniveaus dat zal worden getest en het aantal patiënten dat in ieder cohort wordt behandeld voordat de MTD voor elke behandelingsgroep is vastgesteld.

Er zijn ongeveer 90 patiënten nodig om dit onderzoek te voltooien. Er zullen maximaal ongeveer 42 patiënten deelnemen aan fase 1b en minimaal ongeveer 48 patiënten aan fase 2.

* Fase 1b:

o Groep 1A - binimetinib plus nivolumab (tweevoudige behandeling): Bepalen van de MTD, de RP2D en het toedieningsschema van binimetinib in combinatie met nivolumab.

o Groep 1B - binimetinib met nivolumab plus ipilimumab (drievoudige behandeling): Bepalen van de MTD, de RP2D en het toedieningsschema van binimetinib in combinatie met nivolumab plus ipilimumab.

* Fase 2:

* Groep 2A - binimetinib plus nivolumab (tweevoudige behandeling): Bepalen van de werkzaamheid van binimetinib in combinatie met nivolumab.

o Groep 2B - binimetinib met nivolumab plus ipilimumab (drievoudige behandeling): Bepalen van de werkzaamheid van binimetinib in combinatie met nivolumab plus ipilimumab.

Eén behandelcyclus duurt voor alle groepen 28 dagen (4 weken). De toediening van de doses voor de verschillende behandelingen vindt plaats volgens de schema's die hieronder zijn aangegeven.

Fase 1b van het onderzoek zal bestaan uit cohorten voor dosisbepaling in groep 1A en groep 1B. Alle beslissingen omtrent dosisescalatie worden gemaakt op

basis van de zogenaamde 'modified toxicity probability interval' (mTPI-2)-methode.

- * Patiënten die zijn toegewezen aan behandelingsgroep 1A (tweevoudige behandeling) krijgen om de 4 weken (Q4W) 480 mg nivolumab en aanvankelijk tweemaal daags 45 mg binimetinib toegediend als initieel dosisniveau 4. Mocht dit dosisniveau niet verdragen worden, dan kunnen er lagere dosisniveaus, of een intermitterend toedieningsschema voor binimetinib worden getest.
- * Patiënten die zijn toegewezen aan behandelingsgroep 1B (drievoudige behandeling) krijgen de RP2D voor binimetinib uit groep 1A toegediend, plus 480 mg nivolumab Q4W en 1 mg/kg ipilimumab Q8W.

Er vindt verdere de-escalatie van de dosis plaats als de behandeling niet wordt verdragen. Ook kan er evaluatie van intermitterende toedieningsschema's voor binimetinib plaatsvinden.

Intra-patiënt-dosisescalatie is niet toegestaan.

Opmerking: In beide groepen zal er ruimte zijn voor de beoordeling van een intermitterend toedieningsschema voor binimetinib (30 of 45 mg tweemaal daags; bijvoorbeeld 3 weken behandeling afgewisseld met 1 week zonder behandeling) als continue behandeling niet wordt verdragen (tabel 1), afhankelijk van het moment waarop de DLT's zich voor het eerst manifesteren.

In fase 1b: Er wordt in cyclus 1 gestreefd naar een waarschijnlijkheid van optreden van een DLT van 30%, met een equivalentie-interval, dat wil zeggen een aanvaardbaar interval, van 25% tot 35%. Toediening in fase 1b binnen een behandelingsgroep gaat door tot er 9 patiënten (uit de set voor dosisbepaling) zijn behandeld met dezelfde dosis met een aanbeveling om de betreffende dosis te houden (of een aanbeveling de dosis te verhogen, als er geen hoger dosisniveau is of als de verdraagbaarheid van het volgende dosisniveau niet aanvaardbaar is), of tot de maximale steekproefomvang binnen een behandelingsgroep in fase 1b (n=21) is bereikt.

Indien er verdere veiligheidsbeoordelingen nodig zijn, kunnen er extra patiënten aan een cohort worden toegevoegd.

Een geval van toxiciteit wordt alleen beschouwd als DLT als dit zich voordoet in cyclus 1, hoewel de algehele veiligheid, met inbegrip van latere cycli, wel in beschouwing wordt genomen voor dosisescalaties en voor iedere bepaling van de RP2D.

Patiënten moeten cyclus 1 voltooien (* 75% van de geplande cumulatieve dosis binimetinib) voordat ze worden beschouwd als evalueerbaar voor het vaststellen van de MTD, tenzij de behandeling gestaakt werd vanwege een DLT (d.w.z. in de set voor dosisbepaling).

Fase 2 van het onderzoek zal bestaan uit 2 behandelingsgroepen om de veiligheid en de klinische activiteit te onderzoeken van de RP2D's die in fase 1b zijn vastgesteld: Groep 2A (nivolumab in combinatie met binimetinib) en groep 2B (nivolumab plus ipilimumab in combinatie met binimetinib).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Fase 1b: Groep Dosisniveau (Initieel Dosisniveau*) Binimetinib Nivolumab Ipilimumab 1A 4*
45 mg tweemaaldaags 480mg Q4W NVT (tweevoudige behandeling) 3 45 mg tweemaaldaags

3W wel/ 1W niet 480mg Q4W NVT 2 30 mg tweemaaldaags 480mg Q4W NVT 1 30 mg tweemaaldaags 3W wel/ 1W niet 480mg Q4W NVT 4 45 mg tweemaaldaags 480mg Q4W 1mg/kg Q8W 1B 3 45 mg tweemaaldaags 3W wel/ 1W niet 480mg Q4W 1mg/kg Q8W (drievoudige behandeling)** 2 30 mg tweemaaldaags 480mg Q4W 1mg/kg Q8W 1 30 mg tweemaaldaags 3W wel/ 1W niet 480mg Q4W 1mg/kg Q8W ** Het initiële dosisniveau van groep 1B (drievoudige behandeling) is de RP2D voor binimetinib uit groep 1A. Indien deze dosis wordt verdragen, zal de RP2D uit groep 1A plus ipilimumab worden beschouwd als de RP2D voor groep 1B. Als de dosis niet wordt verdragen, kan ieder dosisniveau onder de RP2D voor groep 1B worden onderzocht. Fase 2: Groep 2A: Patiënten die gerandomiseerd zijn naar de groep met nivolumab en binimetinib krijgen nivolumab toegediend als 480 mg Q4W door middel van een intraveneuze (i.v.) infusie van 30 minuten op dag 1 van elke behandelingscyclus, en de aanbevolen dosis binimetinib uit groep 1A van fase 1b. Groep 2B: Patiënten die gerandomiseerd zijn naar de groep met nivolumab, ipilimumab en binimetinib krijgen nivolumab toegediend als 480 mg Q4W door middel van een i.v. infusie van 30 minuten op dag 1 van elke behandelingscyclus, ipilimumab i.v. in een dosis van 1 mg/kg Q8W, en de aanbevolen dosis binimetinib uit groep 1B van fase 1b.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van binimetinib

Omdat binimetinib een experimenteel geneesmiddel is, zijn niet alle bijwerkingen bekend en bestaat er kans op ernstige bijwerkingen, inclusief overlijden. De langetermijneffecten van deze behandeling zijn ook onbekend.

De bijwerkingen van binimetinib in combinatie met nivolumab (dubbele combinatie) of nivolumab plus ipilimumab (drievoudige combinatie) zijn niet bekend.

Bijwerkingen bij kankerpatiënten die met binimetinib worden behandeld kunnen bestaan uit de hieronder beschreven bijwerkingen.

Meest waarschijnlijke bijwerkingen (komen voor bij 1 op de 5 mensen of meer):

- * Verandering van het lichtgevoelige gedeelte van de achterkant van het oog die uw gezichtsvermogen kan aantasten, waaronder wazig of verminderd zien
- * Huiduitslag, acne of huidirritatie inclusief roodheid, bultjes, droogheid of jeuk
- * Zwelling door vochtretentie of verergering van reeds bestaande vochtretentie in specifieke gebieden van het lichaam. Dit kan verspreid door uw hele lichaam gebeuren of in specifieke gebieden zoals de buik of armen, benen, handen, voeten of gezicht.
- * Zwak gevoel, vermoeid gevoel of gebrek aan energie

Minder waarschijnlijke bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 mensen tot 1 op de 5 mensen):

- * Spierspasmen, spierpijn of ontsteking

Binimetinib kan lichte tot matige veranderingen in het gezichtsvermogen (zwelling en/of ontsteking in en rond de ogen en veranderingen in het netvlies,

wazig zicht en in sommige gevallen zichtverlies) veroorzaken. Deze bijwerkingen kunnen weer verdwijnen, maar er is een risico dat deze bijwerkingen niet meer weggaan.

Bijwerkingen van nivolumab

Nivolumab kan een of meer van de hieronder genoemde bijwerkingen veroorzaken. Deze informatie is gebaseerd op gegevens van proefpersonen met kanker in andere klinische onderzoeken met nivolumab. Er kunnen ook bijwerkingen optreden die nu nog niet bekend zijn.

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 mensen) voorkomende bijwerkingen van nivolumab zijn:

- * Vermoeidheid
- * Diarree
- * Jeuk
- * Huiduitslag

Risico's in verband met nivolumab in combinatie met ipilimumab

Zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 mensen) voorkomende bijwerkingen zijn:

- * Verhoogde concentratie ALT en/of ASAT: laboratoriumtestresultaat dat verband houdt met afwijkende leverfunctie
- * Verminderde eetlust
- * Diarree
- * Vermoeidheid
- * Koorts (temperatuur 38°C of hoger)
- * Jeuk
- * Verhoogde concentratie lipase: laboratoriumresultaat dat verband houdt met ontsteking van de alvleesklier
- * Pijn in botten en spieren
- * Misselijkheid
- * Huiduitslag
- * Verminderde schildklierfunctie

Langdurige behandeling met medicijnen die ontsteking onderdrukken (soms nodig om de bijwerkingen van behandeling met nivolumab onder controle te houden), kan het vermogen van het lichaam verminderen om bepaalde infecties (opportunistische infecties) te bestrijden. Deze infecties kunnen behandeling met antibiotica of antischimmelmedicatie nodig maken en kunnen fataal zijn.

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 de pre-screening:

1. Een ingevuld en gedateerd toestemmingsformulier voor pre-screening overhandigen.
2. Man of vrouw die ten tijde van het ondertekenen van het toestemmingsformulier voor de screening * 18 jaar oud is.
3. Meetbare, histologisch of cytologisch bevestigde mCRC volgens RECIST v1.1.
4. Bereid en in staat zijn deel te nemen aan het onderzoek.
5. In staat zijn een voldoende hoeveelheid (tumorblok of ten minste 6 objectglaasjes) representatief tumormonster af te staan (primair of gemetastaseerd, gearchiveerd of nieuw verkregen) voor het testen van de RAS-mutatiestatus en MSS door het centrale laboratorium.

- a. Als er een vers tumormonster wordt afgestaan, moet er ook een bloedmonster worden genomen.
6. Niet meer dan 2 eerdere systematische behandelingslijnen hebben ondergaan in de metastatische setting (onderhoudstherapie bij metastasering wordt niet beschouwd als afzonderlijke behandeling). In het algemeen worden behandelingen waartussen ziekteprogressie is opgetreden, beschouwd als verschillende behandelingen.
7. Voorgaande systemische behandeling ontvangen zoals aanbevolen door de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) of European Society for Medical Oncology (ESMO) richtlijnen, inclusief fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan of bevacizumab in de metastatische setting of vergelijkbare behandeling, volgens lokale richtlijnen.
8. Geen bekende contra-indicaties voor de onderzoeksbehandeling.,
Inclusiecriteria voor de screening: 1. Patiënten moeten voldoen aan alle inclusiecriteria voor de pre-screening.
2. Een door de patiënt zelf ingevuld en gedateerd toestemmingsformulier voor de screening overhandigen.
3. mCRC gecategoriseerd als MSS door middel van immunohistochemistry (IHC) of polymerasekettingreactie (PCR) gebaseerd op het protocol zoals dat ter plaatse wordt gebruikt, op enig moment voorafgaand aan de screening, of door het centrale laboratorium.
4. RAS-mutatie aangetoond volgens het protocol zoals dat ter plaatse wordt gebruikt, op enig moment voorafgaand aan de screening, of door het centrale laboratorium.
5. Ten minste één eerdere systematische behandelingslijn hebben gehad in de metastatische setting zoals aanbevolen door de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) of European Society for Medical Oncology (ESMO) richtlijnen, inclusief fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan of bevacizumab in de metastatische setting of vergelijkbare behandeling, volgens lokale richtlijnen, en voldoen aan ten minste één van de volgende criteria:
- a. de patiënt verdroeg de eerdere eerstelijnsbehandeling niet
 - b. er trad ziekteprogressie op tijdens of na de eerdere eerstelijnsbehandeling van de gemetastaseerde ziekte
 - c. er trad ziekteprogressie op tijdens of binnen 6 maanden na afloop van de adjuvante chemotherapie
- Opmerking: In het algemeen worden behandelingen waartussen ziekteprogressie is opgetreden, beschouwd als verschillende behandelingen.
6. ECOG-performance status (Eastern Cooperative Oncology Group) van 0 of 1.
7. Vrouwelijke patiënten zijn al ten minste 1 jaar postmenopauzaal, of zijn ten minste 6 weken geleden chirurgisch gesteriliseerd; als een vrouwelijke patiënt kinderen kan krijgen, moet zij instemmen met het opvolgen van instructies voor (een) aanvaardbare of zeer effectieve anticonceptiemethode(n) gedurende de gehele onderzoeksbehandeling en gedurende 5 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling met nivolumab (dus 30 dagen (duur van de ovulatiecyclus) plus ongeveer 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel) .
8. Niet-gesteriliseerde mannelijke patiënten die seksueel actief zijn met vrouwelijke partners die kinderen kunnen krijgen, moeten instemmen met het

opvolgen van instructies voor (een) aanvaardbare of zeer effectieve anticonceptiemethode(n) gedurende de gehele onderzoeksbehandeling en gedurende 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling met nivolumab (dus 90 dagen (duur van de cyclus van de ontwikkeling en rijping van sperma) plus ongeveer 5 halfwaardetijden van het onderzoeksmiddel).

9. Toereikende nier- en beenmergfunctie, gemeten aan de hand van de volgende laboratoriumwaarden bij screening:

- a. Witte bloedcellen (WBC) * 2000/ μ l
- b. Neutrofielen * 1500/ μ l
- c. Trombocyten * $100 \times 10^3/\mu$ l
- d. Hemoglobine * 9,0 g/dl
- e. Serumcreatinine * $1,5 \times$ de bovengrens van normaal (upper limit of normal; ULN) of een berekende creatinineklaring > 50 ml/min (volgens de formule van Cockcroft-Gault) of berekende glomerulaire filtratiesnelheid > 50 mL/min/1.73 m² (volgens de studieformule van Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]).

10. Toereikende leverfunctie, gekarakteriseerd aan de hand van de volgende laboratoriumwaarden bij screening:

- a. Totaal bilirubinegehalte in serum * $1,5 \times$ ULN en < 2 mg/dl
Opmerking: Patiënten met een totaal bilirubinegehalte > $1,5 \times$ ULN mogen wel deelnemen bij een indirect bilirubinegehalte * $1,5 \times$ ULN.
- b. Alanine-aminotransferase (ALAT) en aspartaat-aminotransferase (ASAT) * $2,5 \times$ ULN, of * $5 \times$ ULN in aanwezigheid van levermetastasen

11. Toereikende hartfunctie, bepaald als volgt:

- a. Linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) * 50% of boven de normale waarde van de instelling, vastgesteld door middel van een MUGA scan of echocardiografie
- b. QTcF-interval * 480 msec (bij voorkeur het gemiddelde van in drievoud uitgevoerde elektrocardiogrammen (ECG's))

12. Bereid en in staat zich aan de geplande bezoeken, het behandelplan, laboratoriumtests en andere onderzoeksprocedures te houden, met inbegrip van CT-scans (computertomografie)/MRI-scans (magnetic resonance imaging: beeldvorming door magnetische resonantie).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor de pre-screening:, 1. Eerder behandeld met een of meer MEK-remmers.

2. Eerder behandeld met antilichamen tegen programmed death-1 (PD-1), PD-L1, PD-L2, CD137, of cytotoxische T-cel lymphoma-4 antigeen (CTLA-4), of een ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek gericht is tegen de costimulatie van T-cellen of tegen checkpoint-routes.

3. Een of meer onbehandelde laesies van het centraal zenuwstelsel (CZS).

Patiënten komen echter wel in aanmerking voor deelname indien: a) alle bekende laesies van het CZS zijn behandeld met radiotherapie of chirurgie, en b) patiënten * 4 weken na afloop van de behandeling geen aanwijzingen vertoonden

van ziekteprogressie in het CZS, en c) patiënten de afgelopen

* 3 weken niet behandeld zijn met corticosteroïden.

4. Patiënten met een actieve, bekende of vermoede auto-immuunziekte, met de volgende uitzonderingen: patiënten met diabetes mellitus type I, hypothyreoïdie waarvoor alleen hormoonvervangende therapie nodig is, huidaandoeningen (zoals vitiligo, psoriasis of alopecia) waarvoor geen systemische behandeling nodig is, of aandoeningen die zich naar verwachting niet opnieuw zullen voordoen bij afwezigheid van een externe uitlokkende factor, mogen wel deelnemen.

5. Gedeeltelijke of volledige darmobstructie.

6. Verminderde gastro-intestinale werking of een ziekte met een aanzienlijk effect op de absorptie van binimetinib (bijvoorbeeld ulcererende ziekten, ongecontroleerd braken, malabsorptiesyndroom, dunnedarmresectie met verminderde absorptie door de darm) of al aanwezige diarree * graad 1.

7. Bekende voorgeschiedenis van retinale veneuze occlusie (RVO).

8. Gelijktijdige of eerdere andere maligniteit in de 5 jaar voorafgaand aan de opname in het onderzoek, met uitzondering van genezen basaalcelkanker of plaveiselcelkanker van de huid, oppervlakkige blaaskanker, intra-epitheliaal neoplasma van de prostaat, in situ baarmoederhalskanker, of een andere niet-invasieve of indolente maligniteit.

9. Bekende voorgeschiedenis van het syndroom van Gilbert.

10. Ernstige ongecontroleerde medische aandoening.

11. Psychische ziekte die het geven van geïnformeerde toestemming of het volgen van het protocol verhindert.

12. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

13. Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties tegen monoklonale antilichamen (mAb's).

14. Voorgeschiedenis van allergie of intolerantie voor bestanddelen van het onderzoeksmiddel of infusies met polysorbaat 80 (onaanvaardbare AE's).

Exclusiecriteria voor de screening: 1. Patiënten mogen aan geen van de exclusiecriteria voor de pre-screening voldoen.

2. Behandeling met systemische immunosuppressiva (met inbegrip van, maar niet beperkt tot prednison, cyclofosfamide, azathioprine, methotrexaat, thalidomide en middelen gericht tegen tumor necrosis factor (TNF)) in de 2 weken voorafgaand aan de eerste dag van de onderzoeksbehandeling:

a. Het gebruik van geïnhalede corticosteroïden en mineralocorticoïden (bijvoorbeeld fludrocortison) en topische steroïden is wel toegestaan.

Patiënten die acute en/of lage doses systemische immunosuppressiva (bijvoorbeeld een eenmalige dosis dexamethason tegen misselijkheid of chronisch gebruik van * 10 mg/dag prednison of een dosisequivalent corticosteroïd) hebben gekregen, mogen na overleg met en goedkeuring van de Medische Monitor van de sponsor wel deelnemen.

3. Verminderde gastro-intestinale werking of een ziekte met een aanzienlijk effect op de absorptie van binimetinib (bijvoorbeeld ulcererende ziekten, ongecontroleerd braken, malabsorptiesyndroom, dunnedarmresectie met verminderde absorptie door de darm) of al aanwezige diarree * graad 1.

4. Voorgeschiedenis van trombo-embolische of cerebrovasculaire voorvallen

* 6 maanden voor het begin van de onderzoeksbehandeling, met inbegrip van

transiënte ischemische aanvallen, cerebrovasculaire accidenten, diepveneuze trombose of longembolie.

5. Ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als een aanhoudende systolische bloeddruk * 150 mmHg of een diastolische bloeddruk * 100 mmHg ondanks de huidige behandeling.

6. Gelijktijdige neuromusculaire aandoening die gepaard gaat met een kans op een verhoogd creatinekinase (CK) (bijvoorbeeld inflammatoire myopathieën, spierdystrofie, amyotrofische laterale sclerose, spinale spieratrofie).

7. Voorgeschiedenis of huidige aanwijzingen voor RVO of huidige risicofactoren voor RVO (bijvoorbeeld ongecontroleerd glaucoom of oculaire hypertensie, voorgeschiedenis van hyperviscositeitsyndroom of hypercoagulabiliteitssyndroom).

8. Klinisch significante hartziekte, met inbegrip van maar niet beperkt tot een van de volgende:

a. Congestief hartfalen waarvoor behandeling nodig is (graad 2 of hoger volgens de criteria van de New York Heart Association).

b. Klinisch significant, ongecontroleerd atriumfibrilleren.

c. Voorgeschiedenis van acute coronaire syndromen waaronder myocardiinfarct, instabiele angina pectoris, aortocoronaire bypassoperatie, coronaire angioplastiek of stentplaatsing < 6 maanden vóór de screening.

d. Symptomatisch chronisch hartfalen, voorgeschiedenis van of huidige aanwijzingen voor een klinisch significante hartritmestoornis en/of geleidingsstoornis < 6 maanden vóór de screening, met uitzondering van gecontroleerd atriumfibrilleren en paroxysmale supraventriculaire tachycardie.

9. Residuele toxiciteit * graad 2 volgens de CTCAE, van eventuele eerdere antikankerbehandeling, met uitzondering van alopecia graad 2 of neuropathie graad 2.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 22-10-2018
Aantal proefpersonen: 9
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Binimetinib
Generieke naam: Binimetinib
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Opdivo
Generieke naam: Nivolumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Yervoy
Generieke naam: Ipilimumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-10-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-02-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-04-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	26-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-03-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-03-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-05-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-10-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-10-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-04-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-04-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-03-2021
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	ID
EudraCT	EUCTR2017-003464-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03271047
CCMO	NL63366.031.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 02-03-2021

Datum resultaten gemeld: 24-12-2021

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900