

Een open-label, multicenter, gerandomiseerd, fase 3-onderzoek van encorafenib plus cetuximab met of zonder chemotherapie vergeleken met standaard zorgtherapie met een inleiding van encorafenib en cetuximab plus chemotherapie bij deelnemers met darmkanker met metastatische BRAF V600E-mutant

Gepubliceerd: 08-10-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509405-77-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van dit veiligheidsinleidingsonderzoek is om te bestuderen of encorafenib en cetuximab in combinatie met chemotherapie...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54332

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BREAKWATER

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

BRAF V600E-gemuteerde mCRC, Darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Pfizer

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRAF V600E-gemuteerde mCRC, Colorectale kanker, Darmkanker

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Primaire doelstellingen Veiligheidsinleiding:

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid van EC + mFOLFOX6 en EC + FOLFIRI te bepalen

Primaire doelstellingen fase 3:

- Om de werkzaamheid van EC + mFOLFOX6 (Arm B) versus SOC (controle-arm [arm C]) te vergelijken, zoals gemeten door PFS en ORR

Primaire doelstellingen cohort 3:

- De werkzaamheid van EC + FOLFIRI (arm D) vergelijken met FOLFIRI met of zonder bevacizumab (controlearm [arm E]), zoals gemeten met ORR

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen Veiligheidsinleiding:

- Beoordeel de algehele veiligheid en verdraagbaarheid van EC + mFOLFOX6 en EC

+ FOLFIRI

- Schat de werkzaamheid van EC + mFOLFOX6 en EC + FOLFIRI
- Schat de werkzaamheid van EC + mFOLFOX6 en EC + FOLFIRI
- Karakteriseren van de farmacokinetiek van encorafenib, irinotecan, oxaliplatine en relevante metaboliet
- Beoordeel de geneesmiddelinteractie van encorafenib met irinotecan of oxaliplatine

Secundaire doelstellingen fase 3:

- Verder vergelijken van de werkzaamheid van arm B versus de controlearm zoals gemeten door OS
- Verder vergelijken van de werkzaamheid van arm B versus de controlearm zoals gemeten door ORR, DOR, PFS, PFS2 en TTR
- Vergelijk de werkzaamheid van EC (arm A) versus de controlearm zoals gemeten door ORR, DOR, PFS, PFS2, TTR en OS
- Vergelijk de werkzaamheid van arm A versus arm B zoals gemeten door OS, PFS, PFS2, ORR, DOR en TTR
- Bepaal de veiligheid en verdraagbaarheid van EC
- Bepaal de veiligheid en verdraagbaarheid van EC + mFOLFOX6

Secundaire doelstellingen fase 3:

- Verder vergelijken van de werkzaamheid van arm D versus arm E zoals gemeten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De combinatie van encorafenib en cetuximab is goedgekeurd door gezondheidsinstanties (bijv. de Amerikaanse FDA) voor de behandeling van volwassen patiënten met darmkanker met metastatische BRAF V600E-mutatie na eerdere behandelingen, maar niet voor patiënten die geen eerdere behandelingen hebben gehad.

Chemotherapie met mFOLFOX6 en FOLFIRI is een standaardbehandeling voor metastatische darmkanker. Door encorafenib en cetuximab samen met mFOLFOX6 of FOLFIRI toe te dienen, willen onderzoekers zien of de onderzoeksmiddelen als combinatie beter werken. Uw onderzoeker of het onderzoeksteam zal u laten weten welke combinatie u krijgt.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509405-77-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van dit veiligheidsinleidingsonderzoek is om te bestuderen of encorafenib en cetuximab in combinatie met chemotherapie (mFOLFOX6 of FOLFIRI) veilig zijn en gunstige effecten hebben op u en uw darmkanker. Dit is een klein inleidend onderzoek om de meest verdraagbare combinatie te vinden voorafgaand aan het hoofdonderzoek. Uw onderzoeker zal u laten weten aan welke combinatie u bent toegewezen als u in aanmerking komt voor dit onderzoek.

Het doel van het hoofdonderzoek, na dit veiligheidsinleidingsonderzoek, is om meer te weten te komen over de effecten van de onderzoeksmiddelen (encorafenib en cetuximab) in combinatie met chemotherapie (mFOLFOX6 of FOLFIRI genoemd) voor de behandeling van darmkanker met metastatische BRAF V600E-mutant. Deze onderzoeksmiddelen zijn experimentele geneesmiddelen omdat ze in Nederland niet als combinatie zijn goedgekeurd als eerste behandeling voor darmkanker met metastatische BRAF V600E-mutant.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, gerandomiseerde studie met een Safety Lead-in, gevolgd door het fase 3-deel van de studie. Het primaire doel is behandeling en interventie zal gebeuren met behulp van een parallel model.

Deelnemers komen in aanmerking voor het onderzoek op basis van identificatie van een BRAF V600E-mutatie in de tumor, zoals bepaald door het centrale laboratorium als onderdeel van de moleculaire voorscreening voor het onderzoek of door een lokaal testresultaat van de tumor of het bloed dat op enig moment voorafgaand aan de screening is verkregen .

Aangezien het EG-regime niet eerder is gecombineerd met cytotoxische chemotherapie, omvat het onderzoek een SLI, uit te voeren op een beperkt aantal locaties, om de veiligheid / verdraagbaarheid en farmacokinetiek van EC te evalueren in combinatie met elk van de SOC eerstelijns mCRC regimes mFOLFOX6 en FOLFIRI bij maximaal 30 patiënten per cohort. Deelnemers zullen op doorlopende basis worden toegewezen om EC + mFOLFOX6 of FOLFIRI te ontvangen, elk gedoseerd met hun volledige gelabelde doses. Opeenvolgende patiënten zullen indien mogelijk op een alternatieve manier aan elk cohort worden toegewezen op basis van geschiktheidscriteria.

Zodra de SLI is voltooid, worden de volgende in aanmerking komende deelnemers gerandomiseerd 1: 1 om EC (arm A), EC + mFOLFOX6 of FOLFIRI te ontvangen zoals bepaald in de SLI (arm B), of de keuze van de arts voor SOC-regimes die doorgaans worden gebruikt in de eerstelijns mCRC-instelling, inclusief mFOLFOX6, FOLFIRI, infusiegerelateerde fluorouracil / leucovorine / oxaliplatine / irinotecan (FOLFOXIRI) of capecitabine / oxaliplatine (CAPOX) met of zonder bevacizumab (of een goedgekeurde biosimilar; controle-arm). Deelnemers worden gestratificeerd op basis van ECOG-prestatiestatus (0 vs. 1) en regio (VS / Canada vs. de Europese Economische Ruimte (EER, die voor de doeleinden van deze studie het VK omvat) vs. de rest van de wereld). De E-DMC zal de beschikbare veiligheidsgegevens van alle 3 de behandelarmen beoordelen nadat de eerste 30 patiënten zijn gerandomiseerd en behandeld gedurende ten minste 1 cyclus en vervolgens ongeveer elke 6 maanden tijdens het fase 3-gedeelte van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Interventie volgens een parallel model. Deelnemers worden toegewezen aan een van de twee behandelgroepen: Groep 1: Encorafenib dagelijks 4 capsules oraal in te nemen. Cetuximab via IV infusie elke 2 weken. mFOLFOX6 via IV infusie elke 2 weken. Groep 2: Encorafenib dagelijks 4 capsules oraal in te nemen. Cetuximab via IV infusie elke 2 weken. FOLFIRI via IV infusie elke 2 weken.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Indien geen gearchiveerd tumor monster beschikbaar is, zal bij het pre-keuringsbezoek een bipt van wat tumormateriaal genomen worden om te bepalen of de patiënt in aanmerking komt voor de keuring (aantonen BRAF V600E mutatie).

Veel van de keuringstests en -procedures van het keuringsbezoek zijn onderdeel

van de reguliere kankerzorg en worden mogelijk ook uitgevoerd als de patiënt niet aan het onderzoek meedoet. Als de patiënt er onlangs een aantal heeft ondergaan, hoeven deze mogelijk niet herhaald te worden.

Belasting bestaat uit het bijhouden van een doseringsdagboek, lichamelijk onderzoek (meten van lengte, gewicht, bloeddruk, ademhalingsritme, hartslag, temperatuur en huidonderzoek), bloedafnames, afgifte urine, ECGs, CT- en/of MRI-scans, afname tumor monsters, het oraal innemen van capsules, IV-injecties en infusen (per infuus 120 minuten voor Cetuximab, 46-48 uur voor 5-FU en afhankelijk van de behandelgroep 120 minuten voor Oxaliplatine, Leucovorine of 90 minuten voor Irinotecan, 120 minuten voor Leucovorine).

In de eerste cyclus moeten patiënten 4 keer naar het ziekenhuis komen, in opvolgende cycli 2 keer.

Mogelijke risico's in toevoeging op die in vraag E9 (patiënten worden hierover geïnformeerd):

Encorafenib heeft invloed op de mannelijke voortplantingsorganen. Het effect van encorafenib bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven is niet bekend.

Alle geneesmiddelen kennen een mogelijk risico op een allergische reactie die (indien niet snel behandeld) levensbedreigend kan worden. Andere allergische reacties kunnen huiduitslag of netelroos zijn.

Bloedafnames kunnen pijn of blauwe plekken veroorzaken. Per cyclus wordt 199-245 ml bloed afgenomen, afhankelijk van de groep waarin de patiënt zit.

Stralingsbelasting

Bij de beeldvormingstests: röntgenfoto's en CT-scans, maken we gebruik van röntgenstraling. De stralingsbelasting in dit onderzoek is 10 mSv per scan. De straling die tijdens het onderzoek wordt gebruikt kan leiden tot schade aan de gezondheid. Dit risico is echter klein.

Risico's van encorafenib

Vaak voorkomend (kunnen optreden bij maximaal 1 van de 100 mensen):

- Buikpijn
- Verandering in hoe voedsel smaakt of verandering in het smaakvermogen
- Constipatie
- Het gevoel dat u duizelig bent
- Hoge bloedsuiker
- Verhoogde waarde in het bloed bij controle van de werking van de lever
- Verhoogde waarde in het bloed bij controle van de werking van uw nieren
- Laag aantal rode bloedcellen
- Spierzwakte en -spasmen
- Nieuwe huidgroei, waaronder huidkanker
- Steelwratjes, nieuwe moedervlekken op de huid of veranderingen aan bestaande moedervlekken

- Zwakte van de gezichtsspieren of verlies van beweging in het gezicht

Soms voorkomend (kunnen optreden bij maximaal 1 van de 1000 mensen):

- Ontsteking van het oog wat leidt tot pijn, roodheid en lichtgevoeligheid
- Ontsteking (zwellings) van de alvleesklier wat leidt tot pijn in de buik die ook in de rug gevoeld kan worden en gepaard kan gaan met misselijkheid of braken. De symptomen kunnen mild zijn en kunnen zonder behandeling verdwijnen, maar in sommige gevallen kunnen ze ernstiger zijn en is een behandeling nodig.

Veranderingen in de elektrische activiteit van het hart, QT-verlenging genoemd, werden gemeld bij sommige mensen die met encorafenib werden behandeld. QT-verlenging kan een onregelmatige hartslag veroorzaken die levensbedreigend kan zijn. Gerelateerde symptomen zijn onder meer kortademigheid, snelle of langzame hartslag, een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen.

Risico's van cetuximab

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 van de 100 of meer mensen):

- Hoofdpijn
- Vermoeidheid
- Irritatie en roodheid van het oog
- Diarree
- Te veel vochtverlies, wat het gevolg kan zijn van diarree of verminderde vochtinname
- Zich ziek of misselijk voelen
- Braken
- Gebrek aan eetlust of verlies van eetlust
- Afname van calciumconcentraties in het bloed
- Ernstige infusie-gerelateerde reacties, in sommige gevallen met dodelijke afloop

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 van de 1000 of meer mensen):

- Bloedstolsels in de aderen van de benen
- Bloedstolsels in de longen
- Ontsteking van het ooglid of het voorste deel van het oog
- Ontsteking van de longen (interstitiële longziekte genoemd)

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 van de 10.000 mensen):

- Blaarvorming of afschilfering van de huid, wat kan wijzen op een ernstige huidreactie, die het *syndroom van Stevens-Johnson* genoemd wordt. Als u deze symptomen ervaart, laat het uw arts dan onmiddellijk weten.

Niet bekend (kan niet worden ingeschat op basis van de beschikbare gegevens):

- Huidreacties kunnen leiden tot superinfecties en sepsis, wat in zeldzame gevallen kan leiden tot overlijden

- Ontsteking van de bekleding van de hersenen

Risico's van irinotecan

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 van de 100 of meer mensen):

- Te veel vochtverlies, wat het gevolg kan zijn van diarree of verminderde vochtinname
- Koorts en verminderd aantal witte bloedcellen
- Infecties
- Verminderd aantal bloedplaatjes
- Constipatie
- Verhoogde creatinineconcentraties in het bloed (nierfunctie)
- Verhoogde bilirubineconcentraties in het bloed (leverfunctie)
- Verhoogde waarden van bepaalde leverenzymen in het bloed

Risico's van oxaliplatine

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 van de 100 of meer mensen):

- Verstopte neus/loopneus
- Infecties van de bovenste luchtwegen
- Ontstekingsreactie op infectie
- Koorts met laag aantal witte bloedcellen
- Te veel vochtverlies, wat het gevolg kan zijn van diarree of verminderde vochtinname
- Verlaagde calciumconcentraties in het bloed
- Depressie
- Slapeloosheid
- Duizeligheid
- Spierzwakte
- Stijfheid van de nek veroorzaakt door ontsteking
- Roodheid van het oog
- Visuele stoornis
- Bloedingen
- Blozen
- Bloedstolsels in de aderen van de benen
- Hoge bloeddruk
- Hik
- Bloedstolsels in de longen
- Indigestie
- Gastro-oesofageale reflux
- Gastro-intestinale bloeding
- Rectale bloeding
- Hand- en voetsyndroom dat roodheid, zwelling en pijn van de handpalmen of voetzolen veroorzaakt
- Roodheid van de huid
- Uitslag
- Overmatig zweten

- Nagelaandoening
- Gewrichtspijn
- Botpijn
- Bloed in de urine
- Pijn bij het plassen
- Abnormale frequentie van plassen
- Verhoogde creatinineconcentraties in het bloed (nierfunctie)
- Gewichtsafname (gemetastaseerde setting)
- Onstabiel zijn, wat kan leiden tot vallen

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 van de 1000 of meer mensen):

- Infectie waardoor uw immuunsysteem uw lichaam aanvalt
- Elektrolytenstoornis
- Nervositeit
- Schade aan het binnenoor
- Obstructie of blokkade in de darm als gevolg van minder darmbeweging die gepaard kan gaan met buikpijn, een opgeblazen gevoel en misselijkheid en braken
- Darmverstopping

In zeer zeldzame gevallen (kan optreden bij 1 van de 10.000 mensen), kunt u last krijgen van:

- Verminderd aantal bloedplaatjes als gevolg van een allergische reactie
- Rode cellen die niet goed functioneren
- Motorische spraakstoornis
- Omkeerbare zwelling in de hersenen
- Omkeerbare veranderingen in het oog en het gezichtsvermogen
- Doofheid
- Ontsteking van de longen (interstitiële longziekte genoemd)
- Verdikking van het longweefsel
- Ontsteking van het slijmvlies

Contactpersonen

Publiek

Pfizer

Hudson Boulevard East 66
New York NY 10001
US

Wetenschappelijk

Pfizer

Hudson Boulevard East 66
New York NY 10001
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Opnamecriteria voor moleculaire prescreening

1. Voor de Safety Lead In (SLI): mannelijke of vrouwelijke deelnemers ouder dan 18 jaar op het moment van geïnformeerde toestemming. Voor fase 3 en Cohort 3: mannelijke of vrouwelijke deelnemers leeftijd ≥ 16 jaar op het moment van geïnformeerde toestemming / instemming. Zie bijlage 4 voor voortplantingscriteria voor mannelijke (paragraaf 10.4.1) en vrouwelijke (paragraaf 10.4.2) deelnemers.

2. Lichaamsgewicht ≥ 40 kg.

3. Deelnemers met histologisch of cytologisch bevestigd colorectaal adenocarcinoom.

4. Deelnemers met bewijs van stadium 4 gemetastaseerde ziekte.

Opmerking: Patiënten met een oligometastatische aandoening die eerder curatief zijn behandeld, komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek, zolang ze een meetbare ziekte bij aanvang hebben volgens RECIST 1.1. Oligometastatisch colorectale kanker wordt gekenmerkt door een beperkte uitgezaaide verspreiding van ziekte. Oligometastatische ziekte wordt gedefinieerd als de betrokkenheid van maximaal 3 sites met 5 of soms meer metastasen, die voor hun anatomische lokalisatie onvatbaar zijn voor lokale therapieën, waardoor de patiënt

ziektevrij gemaakt wordt.

5. In staat om een **voldoende hoeveelheid representatief tumormonster te leveren voor het centraal testen van de BRAF V600E-mutatiestatus en tumor weefsel beoordeling.

Opmerking: Tumormonster kan gearchiveerd of de novo zijn (nieuw verzameld vast biopsiemonster) en moet zich in een FFPE-blok bevinden, of minimaal 15 ongekleurde objectglaasjes van analyseerbaar weefsel. Dit weefselmonster moet verkregen uit een biopsie of operatie die binnen 2 jaar is uitgevoerd voorafgaand aan de studie-inschrijving. Deelnemers met minder dan de vereiste aantal objectglaasjes met analyseerbaar weefsel kan in aanmerking komen als: Sponsor stelt vast dat de glaasjes voldoende zijn voor centrale toetsing.

6. In staat om ondertekende geïnformeerde toestemming / instemming te geven zoals beschreven in bijlage 1, waaronder naleving van de vereisten en beperkingen die zijn vermeld in de ICD en in dit protocol.

Opname criteria voor screening

7. Deelnemers die aan alle inclusiecriteria voor Molecular Prescreening hebben voldaan.

8. Deelnemers die bereid en in staat zijn zich te houden aan alle geplande bezoeken, behandelplan, laboratoriumtesten, leefstijloverwegingen en andere onderzoeksprocedures.

9. Aanwezigheid van een BRAF V600E-mutatie in tumorweefsel of bloed (bijv. Genetisch testen van ctDNA). Het volgende is acceptabel:

a. Lokale laboratoriumtest (alleen op PCR of NGS-gebaseerd) uitgevoerd op elk moment voorafgaand aan screening met behulp van tumorweefsel of bloed.

b. Centrale laboratoriumtest uitgevoerd tijdens de screeningperiode met alleen tumorweefsel (niet bloed).

Opmerking: voor deelnemers die zijn ingeschreven op basis van een lokale BRAF-mutatietest, moeten tumormonsters zo snel mogelijk na ondertekening van de ICD worden ingediend bij het centrale laboratorium voor BRAF-testen. De BRAF-status moet uiterlijk 30 dagen na de eerste dosis studie-interventie worden bevestigd.

10. De onderzoeker moet voorafgaand aan cyclus 1 dag 1 (SLI) of datum van randomisatie (fase 3 en cohort 3) voldoende tumorweefsel (primair of metastatisch, archief of nieuw verkregen) verkrijgen voor indiening bij een centraal laboratorium voor bevestiging van BRAF V600E en tumor weefsel beoordeling.

Opmerking: Zodra de mutatiestatus van de BRAF V600E is bepaald door het centrale laboratorium (tumorweefsel), worden de resultaten als definitief beschouwd om in aanmerking te komen. Er worden geen herhaalde tests uitgevoerd.

Opmerking: het ontbreken van de BRAF V600E-bevestiging door het centrale laboratorium kan te wijten zijn aan onenigheid tussen de lokale assay en de centrale laboratoriumresultaten (mogelijk vals-positieve lokale assayresultaten), of aan een inadequate of slechte monsterconditie voor centraal testen (onbepaalde resultaten). Als er op enig moment in het onderzoek geen BRAF V600E-bevestiging is in totaal 6% van de totale geplande inschrijving van het gerandomiseerde deel van het onderzoek (42 deelnemers) of een

discrepanantie tussen de lokale test en het centrale laboratorium van 3% van de totale geplande inschrijving (21 deelnemers), moeten alle volgende deelnemers de BRAF V600E laten bepalen door het centrale laboratorium voor behandeling (dwz lokale BRAF-tests worden niet langer geaccepteerd om in aanmerking te komen voor de proef).

Opmerking: bij deelnemers van wie het monster als ontoereikend is vastgesteld of die een onbepaald resultaat hebben bij centraal testen, kunnen aanvullende tumormonsters worden ingediend voor testen.

Zie paragraaf 5.1 van het protocol voor een volledige lijst.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Uitsluitingscriteria voor moleculaire prescreening

1. Andere medische of psychiatrische aandoening, waaronder recente (in het afgelopen jaar) of actieve zelfmoordgedachten / -gedrag of laboratoriumafwijkingen die kan het risico van deelname aan het onderzoek vergroten of, naar het oordeel van de onderzoeker, de deelnemer ongeschikt maken voor het onderzoek.
2. Aanwezigheid van acute of chronische pancreatitis.
3. Leptomenigeale ziekte.
4. Geschiedenis van chronische inflammatoire darmaandoeningen die medische tussenkomst vereisen (immunomodulerende of immunosuppressieve medicatie of operatie) ≤ 12 maanden voorafgaand aan randomisatie.
5. Bekende DPD-deficiëntie; refereer naar lokale fluorouracil- of capecitabine-label of lokale klinische richtlijnen, voor DPD status advies vooraf aan start behandeling.
6. Syndroom van Gilbert of bekend homozygoot UGT1A1 * 28 / * 28- of UGT1A1 * 6 / * 6-genotypen of dubbel heterozygoot UGT1A1 * 6 / * 28-genotype:
 - a. SLI: Deelnemers met gedocumenteerd Gilbert-syndroom of bekende homozygote UGT1A1 * 28 / * 28- of UGT1A1 * 6 / * 6-genotypen of dubbel heterozygote UGT1A1 * 6 / * 28-genotype worden uitgesloten van Cohort 1 (EC + FOLFIRI) van de SLI.
 - b. Fase III: deelnemers met gedocumenteerd syndroom van Gilbert of bekend homozygoot UGT1A1*28/*28 of UGT1A1*6/*6 genotypen of dubbel heterozygoot UGT1A1*6/*28 genotype kunnen worden ingeschreven, maar ontvangen mogelijk geen FOLFOXIRI indien gerandomiseerd naar de controle-arm.
 - c. Cohort 3: deelnemers met gedocumenteerd of bekend syndroom van Gilbert of homozygoot UGT1A1*28/*28 of UGT1A1*6/*6 genotypen of dubbel heterozygoot UGT1A1*6/*28 genotype worden uitgesloten van cohort 3 Arm D en Arm E (EC + FOLFIRI en FOLFIRI $\pm$ bevacizumab).
7. Personeel ter plaatse van de onderzoeker of werknemers van Pfizer die rechtstreeks betrokken zijn bij de uitvoering van het onderzoek, personeel van de site dat anderszins onder toezicht staat van de onderzoeker, en hun respectievelijke familieleden.

8. Colorectaal adenocarcinoom dat RAS-mutant is of waarvoor RASmutatiestatus onbekend is.
9. Lokaal bevestigd dMMR- of MSI-H colorectaal carcinoom of onbekende MSI/MMR status. Indien de deelnemer lokaal is bevestigd dMMR of MSI-H en vanwege een reeds bestaande medische aandoening niet in staat is om immuuncontrolepunten te ontvangen, kan deze worden ingeschreven.

Uitsluitingscriteria voor screening

10. Verminderde gastro-intestinale functie (bijv. Ongecontroleerde misselijkheid, braken of diarree, malabsorptiesyndroom, dunne darmresectie) of ziekte die de absorptie van orale studie-interventie of recente veranderingen in de darmfunctie significant kan veranderen, wat wijst op een huidige of dreigende darmobstructie.
11. Klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen, waaronder een van de volgende:
 - een. Voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct, acute coronaire syndromen (inclusief onstabiele angina, coronaire bypass-graft, coronaire angioplastiek of stenting) ≤ 6 maanden voorafgaand aan randomisatie;
 - b. Congestief hartfalen dat behandeling vereist (New York Heart Association graad klasse II en daarboven);
 - c. Recente voorgeschiedenis (binnen 1 jaar voorafgaand aan randomisatie) van of aanwezigheid van klinisch significante hartrithestoornissen (inclusief ongecontroleerde atriumfibrilleren of ongecontroleerde paroxismale supraventriculaire tachycardie);
 - d. Voorgeschiedenis van trombo-embolische of cerebrovasculaire voorvallen ≤ 12 weken voorafgaand aan randomisatie. Voorbeelden zijn onder meer voorbijgaande ischemische aanvallen, cerebrovasculaire accidenten, hemodynamisch significante (dwz massieve of sub-massieve) diepe veneuze trombose of longembolieën. Opmerking: Deelnemers met diepe veneuze trombose of longembolieën die niet resulteren in hemodynamische instabiliteit mogen deelnemen zolang ze gedurende ten minste 4 weken een stabiele dosis anticoagulantia krijgen. Opmerking: Deelnemers met trombo-embolische voorvallen die verband houden met verblijfskatheters (inclusief PICC-lijnen) of andere procedures kunnen worden ingeschreven.
 - e. Drievoudig gemiddeld QTcF-interval ≥ 480 ms of een voorgeschiedenis van verlengd QT-syndroom. Opmerking: deelnemers met een bundeltakblok (BBB) **of met een geïmplanterd pacemaker, kunnen na overleg met de sponsor deelnemen.
 - f. Congenitale LQTS.
12. Bewijs van actieve niet-infectieuze pneumonitis.
13. Bewijs van actieve en ongecontroleerde bacteriële of virale infectie, met bepaalde uitzonderingen, zoals hieronder vermeld, voor chronische infectie met HIV, hepatitis B of hepatitis C, binnen 2 weken voorafgaand aan de start van de studie-interventie.
14. Deelnemers die positief zijn voor hiv, komen niet in aanmerking, tenzij ze aan alle volgende voorwaarden voldoen:
 - een. Een stabiel regime van zeer actieve antiretrovirale therapie dat niet

gecontra-indiceerd is (zie rubriek 6.5);

b. Geen behoefte aan gelijktijdige antibiotica of antischimmelmiddelen voor de preventie van opportunistische infecties;

c. Een CD4-telling > 250 cellen / mcL en een niet-detecteerbare HIV-virale lading op standaard PCR-gebaseerde tests.

Zie sectie 5.2 van het protocol voor een volledige lijst.

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2022
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bevacizumab
Generieke naam:	Avastin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Capecitabine
Generieke naam:	Xeloda

Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cetuximab
Generieke naam:	Erbitux
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Encorafenib
Generieke naam:	Braftovi
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Oxaliplatine
Generieke naam:	N/A
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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
CTIS	CTIS2023-509405-77-00
EudraCT	EUCTR2020-001288-99-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04607421
CCMO	NL75120.028.20