

Open-label, multicenter fase Ib/II-onderzoek naar MEN1611, een PI3K-remmer, en cetuximab bij patiënten met PIK3CA gemuteerde gemetastaseerde colorectale kanker bij wie behandeling met irinotecan, oxaliplatine, 5-FU en anti-EGFR-bevattende behandelingschema's niet doeltreffend is

Gepubliceerd: 19-03-2020 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

Belangrijkste doelstelling Stap 1: Vaststellen van de aanbevolen fase-2-dosis (RP2D) MEN1611, oraal toegediend in combinatie met cetuximab, aan patiënten met colorectale kanker met een mutatie in het PIK3CA-gen bij wie behandelingschema's op basis...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54485

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MEN1611-02 C-PRECISE-01

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

darmkanker uitgezaaide darmkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Menarini Ricerche S.p.A.

Overige ondersteuning: pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cetuximab, Gemetastaseerde colorectale kanker, MEN1611, PI3K-remmer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Stap 1 (vaststellen van de dosis voor de cohortuitbreiding):

1. Vaststellen van de dosis voor de cohortuitbreiding, gedefinieerd als het hoogste dosisniveau (maximale geteste dosis 48 mg BID, minimale geteste dosis 32 mg BID) waarbij niet meer dan 1 op de 6 patiënten een dosisbeperkende toxiciteit (DLT) ondervindt tijdens het DLT-evaluatievenster (28 dagen) of de maximale dosis die door de DSC verdraagbaar wordt geacht. De DSC beoordeelt en evalueert alle beschikbare veiligheidsgegevens, DLT's en PK-gegevens die tijdens stap 1 zijn verzameld om te bevestigen welke RP2D er in stap 2 moet worden onderzocht.

Stap 2 (cohortuitbreidingsfase):

1. Beste algehele responspercentage (ORR), gedefinieerd door middel van een lokale beoordeling aan de hand van RECIST v1.1 van een CT- of MRI-scan van borst en buik (inclusief bekken en bijnieren). Daarnaast dienen alle andere aangedane gebieden te worden onderzocht op basis van de tekenen en symptomen

van de betreffende patiënt.

Secundaire uitkomstmaten

1. Veiligheid en verdraagbaarheid:

-Incidentie, ernst volgens CTCAE versie 5.0, hevigheid en causaal verband met de behandeling van bijwerkingen die optreden tijdens de behandeling (TEAE's).

-Frequentie van klinisch significante afwijkingen bij lichamelijk onderzoek, veiligheidslaboratoriumonderzoek, urineanalyse, vitale functies en 12-afleidingen-ECG.

2. PK-profiel: gegevens over het tijdsverloop van de plasmaconcentratie van MEN1611 worden geanalyseerd aan de hand van een PK-populatiebenadering. Er wordt een niet-lineair model voor gemengde effecten gebruikt voor het vaststellen van de populatie-PK-parameters en de bijbehorende variabiliteit (bijv. schijnbare systemische klaring $[CL/F]$, $[V/F]$, $[K_a]$).

Individuele PK-parameters (bijv. gebied onder de concentratie-tijdcurve $[AUC]$, maximale waargenomen plasmaconcentratie $[C_{max}]$) worden geschat aan de hand van een post-hocanalyse).

3. De mate van ziektebeheersing (DCR), gedefinieerd als het percentage patiënten bij wie de ziekte afneemt of stabiel blijft gedurende een bepaalde periode. De DCR is de som van de percentages van complete en partiële respons en stabiele ziekte, zoals beoordeeld volgens lokale procedures.

4. Duur van de respons, gedefinieerd als de tijd vanaf de bevestiging van een partiële respons (PR), complete respons (CR) of stabiele ziekte (SD), beoordeeld volgens lokale procedures, totdat de ziekte na behandeling aantoonbaar progressie vertoont.

5. Progressievrije overleving (PFS): gedefinieerd als het aantal dagen tussen de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling en de datum van eerste gedocumenteerde ziekteprogressie, recidief of overlijden door welke oorzaak dan ook, zoals beoordeeld volgens lokale procedures. Voor censurering van patiënten die een respons vertonen en patiënten die onbereikbaar worden voor opvolging wordt de datum van hun laatste tumorbeoordeling gebruikt.

6. Algehele overleving (OS): Gedefinieerd als het aantal dagen tussen de eerste toediening van de onderzoeksbehandeling en overlijden door welke oorzaak dan ook.

Voor de baselinebeoordeling dient binnen 4 weken vóór aanvang van de onderzoeksbehandeling een CT- of MRI-scan te worden uitgevoerd. Tijdens de onderzoeksbehandeling worden om de 2 cycli vervolgbeoordelingen uitgevoerd, vanaf dag 1 van cyclus 3 (binnen een venster van 7 dagen vóór de bezoekdatum) tot het optreden van objectieve ziekteprogressie zoals gedefinieerd in RECIST v1.1, of tot het afsluitende bezoek. Van elke andere locatie waar vermoedelijk sprake is van nieuwe ziekte, moet op de juiste wijze beeldmateriaal verzameld worden. Als er een ongepland onderzoek wordt uitgevoerd en er doet zich geen ziekteprogressie voor, dan moeten de volgende beoordelingen worden uitgevoerd tijdens de geplande bezoeken.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Colorectale kanker (CRC) is een van de meest gediagnosticeerde vormen van kanker ter wereld en een belangrijke doodsoorzaak. De prognose voor patiënten

met gemetastaseerde CRC (mCRC) is ongunstig. Naast enkele lokale therapieën krijgt het overgrote deel van de patiënten met mCRC een systemische behandeling met chemotherapeutische middelen zoals irinotecan, oxaliplatine en fluoropyrimidines, in combinatie met gerichte monoklonale antilichamen, zoals cetuximab, bevacizumab, panitumumab, aflibercept en ramucirumab, die gelden als de huidige geaccepteerde zorgstandaard voor eerstelijns- of tweedelijnsbehandeling. Het optimale behandelingsschema voor chemotherapie na de tweedelijnsbehandeling blijft echter onduidelijk terwijl meer dan 30% van de mCRC-patiënten drie of meer behandellijnen krijgt.

Cetuximab is een antilichaam tegen EGFR dat zorgt voor een onderbreking van de door EGF gemedieerde tyrosinekinase-siginaaltransductieroute om zo de celproliferatie te verminderen. In de afgelopen jaren zijn op basis van verschillende bevindingen andere voorspellende biomarkers geïdentificeerd: mutaties in KRAS en NRAS zijn aangemerkt als biomarkers van resistentie tegen anti-EGFR-antilichamen; deze antilichamen worden momenteel aanbevolen voor mCRC-patiënten met expressie van wild-type RAS.

Fosfoinositide 3-kinasen (PI3K's) verzorgen de aansturing van de belangrijkste regulerende factoren in vele cellulaire processen, waaronder de celcyclus, overleving, proliferatie en differentiatie, metabolisme, motiliteit, migratie en genomische instabiliteit. PI3K wordt onder andere geactiveerd door EGFR. In de meeste gevallen van kanker vertoont PI3K mutaties die leiden tot hyperactiviteit waardoor de celproliferatie toeneemt. Vaak waargenomen mutaties komen voor in het gen voor polypeptide PIK3CA (phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit alpha) en het gen voor PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10).

De RAS/RAF/MEK/ERK- en PI3K/AKT/PTEN-siginaaltransductieroutes zijn nauw met elkaar verbonden. EGFR activeert ook de PIK3CA/PTEN-siginaaltransductiecascade en beide kunnen door EGFR-remmers geblokkeerd worden, wat leidt tot apoptose van tumorcellen.

Voor patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met een mutatie in PI3K en wild-type RAS zijn er tot nu toe maar weinig behandelingsmogelijkheden na progressie bij standaard chemotherapie en gerichte therapie inclusief behandelingsschema's op basis van anti-EGFR. Preklinische gegevens suggereren dat combinatietherapieën gericht tegen zowel PI3K- als EGFR-routes de respons bij plaveiselcelcarcinoom van het hoofd-halsgebied (HNSCC) zouden kunnen verbeteren. Gezien deze veelbelovende gegevens zijn er voor HNSCC verschillende klinische onderzoeken naar cetuximab in combinatie met PI3K-remmers van start gegaan.

Daarom is het huidige onderzoek opgezet, omdat rationele combinatie van cetuximab en de PI3K-remmer MEN1611 naar verwachting elke mogelijke siginaaltransductiecascade zal blokkeren en zodoende een optimale aanpak zou

kunnen vormen om de resistentie tegen anti-EGFR-therapie te overwinnen.

Doel van het onderzoek

Belangrijkste doelstelling

Stap 1: Vaststellen van de aanbevolen fase-2-dosis (RP2D) MEN1611, oraal toegediend in combinatie met cetuximab, aan patiënten met colorectale kanker met een mutatie in het PIK3CA-gen bij wie behandelingsschema's op basis van irinotecan, oxaliplatine, 5-FU en anti-EGFR niet zijn aangeslagen.

Stap 2: Vaststellen van de antitumoractiviteit van MEN1611 in combinatie met cetuximab bij patiënten met gemetastaseerde colorectale kanker met een mutatie in het PIK3CA-gen bij wie behandelingsschema's op basis van irinotecan, oxaliplatine, 5-FU en anti-EGFR niet zijn aangeslagen.

Secundaire doelstelling

- Vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van MEN1611 in combinatie met cetuximab.
- Vaststellen van het farmacokinetische (PK-) profiel van MEN1611 als combinatietherapie met cetuximab.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, multicenter, fase Ib/II-onderzoek met dosisbevestiging en cohortuitbreiding. Het onderzoek bestaat uit twee opeenvolgende stappen: Stap 1 (bevestiging van de dosis voor de cohortuitbreiding): De aanvangsdosis MEN1611 is 48 mg tweemaal daags (BID). Indien wordt vastgesteld dat 48 mg BID in combinatie met cetuximab veilig en verdraagbaar is bij de eerste 6 behandelde DLT-evalueerbare patiënten (d.w.z. er mag bij deze dosis niet meer dan 1 DLT worden gerapporteerd op een totaal van n = 6 patiënten), dan zal 48 mg worden beschouwd als de aanbevolen fase-2-dosering (RP2D) die in de uitbreidingsfase zal worden getest. Indien 48 mg BID in combinatie met cetuximab als niet verdraagbaar wordt beschouwd, wordt in cohort 2 een lager dosisniveau van 32 mg BID getest. Indien 32 mg BID volgens het protocol veilig en verdraagbaar is bij de eerste 6 behandelde DLT-evalueerbare patiënten, dan zal 32 mg BID worden getest als de RP2D in de uitbreidingsfase (d.w.z. er mag bij deze dosis niet meer dan 1 DLT worden gerapporteerd op een totaal van n = 6 patiënten). Indien 32 mg BID in combinatie met cetuximab niet wordt verdragen, wordt het onderzoek stopgezet en wordt niet begonnen met stap 2.

Stap 2 (cohortuitbreidingsfase): De RP2D wordt onderzocht op werkzaamheid bij 40 evalueerbare patiënten (waarbij inbegrepen de patiënten die al in stap 1 zijn opgenomen).

In stap 2 wordt de antitumoractiviteit van MEN1611 in combinatie met cetuximab onderzocht en worden de veiligheid en verdraagbaarheid van deze combinatie verder beoordeeld.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie in dit onderzoek bestaat uit: 1. MEN1611, capsule voor orale toediening: capsules met 16 mg, voor toediening tweemaal daags (BID) gedurende een continue cyclus van 28 dagen. Patiënten ontvangen MEN1611 48 mg of 32 mg BID (in de vorm van respectievelijk 3 of 2 capsules), voor een totale dagelijkse dosis van respectievelijk 96 mg of 64 mg. 2. Cetuximab, oplossing voor infusie: een oplaaddosis van 400 mg/m² cetuximab wordt intraveneus (i.v.) toegediend door middel van een infusie van 120 minuten op dag 1 van cyclus 1, gevolgd door een wekelijkse onderhoudsdosis van 250 mg/m² i.v. (infusie van 60 minuten) vanaf dag 8 van een continue cyclus van 28 dagen. Voorafgaand aan de toediening van cetuximab is premedicatie met dexamethason en een histamine 1 (H1)-receptorantagonist (dexchlorfeniramine of difenhydramine) vereist.

Inschatting van belasting en risico

In een farmaceutisch onderzoek als dit, is niet elk risico of elke bijwerking te voorspellen. Iedere persoon kan anders reageren op een onderzoeksmiddel. Dit is niet de eerste keer dat MEN1611 aan mensen wordt gegeven. In een eerder onderzoek werd MEN1611 onderzocht bij 38 proefpersonen met gevorderde solide tumoren waarvoor geen standaardbehandeling beschikbaar was. Uit de resultaten van dat onderzoek werd afgeleid dat MEN1611 goed wordt verdragen (geen ernstige bijwerkingen of ongemak veroorzaakt) in totale dagelijkse doses tot 96 mg, eenmaal daags of verdeeld over twee dagelijkse doses. De meeste onderzoeksdeelnemers hadden een aantal bijwerkingen, waaronder voornamelijk misselijkheid, braken, diarree, ontsteking van het mondslijmvlies, buikpijn, droge huiduitslag, verminderde eetlust, verhoogd bloedsuikergehalte, bloedarmoede, leveraandoeningen, infecties van de onderste luchtwegen en andere infecties en vermoeidheid.

Cetuximab is goedgekeurd door de regelgevende gezondheidsautoriteiten en wordt door artsen gebruikt voor de behandeling van onderzoeksdeelnemers met colorectale kanker. Net als elk ander geneesmiddel kan cetuximab echter een aantal verwachte of onverwachte bijwerkingen hebben, waaronder infuusgerelateerde bijwerkingen en bijwerkingen met betrekking tot de huid en de longen.

Op dit moment is niet bekend of het gebruik van MEN1611 in combinatie met cetuximab kan leiden tot verergering van bekende bijwerkingen of het optreden van mogelijk onbekende effecten. Gezien het gebrek aan reguliere therapeutische opties voor de geselecteerde patiëntenpopulatie, de farmacologische eigenschappen en het aanvaardbare toxicologische profiel dat in preklinische en klinische onderzoeken is aangetoond, wordt de verhouding van risico's en voordelen in het kader van dit klinisch onderzoek echter als gunstig beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Menarini Ricerche S.p.A.

Via Sette Santi 1
Firenze 50131
IT

Wetenschappelijk

Menarini Ricerche S.p.A.

Via Sette Santi 1
Firenze 50131
IT

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten die aan alle volgende criteria voldoen, komen in aanmerking voor deelname aan de pre-screening:

1. In staat om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven.
2. Gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC).
- 3 Progressie of recidief na een eerdere anti-EGFR-bevattende behandeling en ten minste in de tweede behandelingslijn voor mCRC.
4. Bekende N-K-RAS (exons 2, 3 en 4) wildtype status.
5. Bekende BRAF-wildtype of onbekende BRAF-status.
6. Man en vrouw van ≥ 18 jaar.

Patiënten die tijdens de screenings visite aan alle onderstaande criteria voldoen, komen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek:

1. In staat schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven voorafgaand aan

alle onderzoeksgelateerde procedures.

2. Histologisch gedocumenteerd adenocarcinoom van het colon of rectum met radiologisch bewijs van progressieve ziekte na de meest recente behandeling.
3. Progressie of recidief na eerdere behandelingsschema's op basis van irinotecan, oxaliplatine, fluoropyrimidine bevattende behandeling en anti-EGFR (anti-epidermale-groefactorreceptor) voor gemetastaseerde ziekte. Patiënten met een voorgeschiedenis van intolerantie voor therapie op basis van irinotecan of die niet in aanmerking komen voor behandeling met irinotecan komen ook in aanmerking zolang ze eerder behandeling op basis van oxaliplatine hebben gehad. Patiënten met een voorgeschiedenis van intolerantie voor therapie op basis van oxaliplatine of die niet in aanmerking komen voor behandeling met oxaliplatine komen ook in aanmerking zolang ze eerder behandeling op basis van irinotecan hebben gehad.
4. Partiële respons (PR) of tenminste stabiele ziekte (SD) gedurende 4 maanden als beste respons op het laatste behandelingsschema met anti-EGFR, volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)-criteria.
5. Meetbare ziekte op basis van RECIST versie 1.1.
6. Tumor met NRAS/KRAS (exon 2, 3 en 4) en BRAF wild-type met PIK3CA-mutatie op basis van tijdens de [pre-]keuringsperiode met behulp van een gevalideerde test centraal geanalyseerd ctDNA.
7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus van 0 of 1.
8. Levensverwachting ≥ 12 weken.
9. Adequate hartfunctie, als volgt gedefinieerd: linkerventrieklejectiefractie $\geq 50\%$, gemeten met een *multigated acquisition* (MUGA)-scan of een echocardiogram (ECHO).
10. Adequate beenmergfunctie, als volgt gedefinieerd: absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, aantal bloedplaatjes $\geq 100,0 \times 10^9/l$ en hemoglobine ≥ 9 g/dl.
11. Adequate leverfunctie, als volgt gedefinieerd: totaal bilirubine niet hoger dan de bovengrens van normaal (ULN) ($\leq 1,5 \times$ ULN bij gedocumenteerde aantasting van de lever; $\leq 3 \times$ ULN en direct bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN voor patiënten met bekend gelijktijdig syndroom van Gilbert) en/of aspartaataminotransferase (ASAT) en alanine-aminotransferase (ALAT) $\leq 2,5 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN in geval van levermetastasen).
12. Toereikende nierfunctie, beoordeeld aan de hand van creatinineklaring ≥ 50 ml/min.
13. Adequaate elektrolytengehalte (kalium- en magnesiumgehalte in serum binnen de grenzen van normaal voor de instelling). Substitutiebehandeling voor het bereiken van een adequaat elektrolytengehalte is toegestaan
14. Niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven, en ten minste één van de volgende omstandigheden is van toepassing: a) De proefpersoon is geen vrouw die kinderen kan krijgen.
OF
b) De proefpersoon is een vrouw die kinderen kan krijgen die instemt met het gebruik van zeer effectieve anticonceptie vanaf 4 weken vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling, tijdens de behandelingsperiode en gedurende 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling. Patiënten mogen geen borstvoeding geven

tijdens de behandeling en ten minste 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.

15. Mannelijke patiënt die chirurgisch gesteriliseerd is of die bereid is ermee in te stemmen en wiens vrouwelijke partners (indien zij kinderen kunnen krijgen) bereid zijn in te stemmen met volledige onthouding (afzien van heteroseksuele geslachtsgemeenschap) of met het gebruik van barrière-anticonceptiemiddelen gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende 6 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel. De patiënt gaat er eveneens mee akkoord gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende 6 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksmiddel geen sperma te doneren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten komen niet in aanmerking voor deelname aan de pre-screening als ze voldoen aan ENIG van de volgende uitsluitingscriteria: 1. Patiënten met een bekende PIK3CA WT-status Opmerking: dit uitsluitingscriterium is niet van toepassing als de PIK3CA WT-status werd beoordeeld vóór de laatste anti-EGFR-bevattende behandeling. 2. Eerdere behandeling met PI3K-remmer. 3. Overgevoeligheid en / of contra-indicatie voor MEN1611, cetuximab of enig bestanddeel van de formuleringen. 4. Onvermogen of onwil om zich aan het studieprotocol te houden; juridische ongeschiktheid of beperkte rechtsbevoegdheid.

Aan geen van de volgende uitsluitingscriteria zal worden voldaan bij Screeningsbezoek en zal opnieuw worden gecontroleerd op Dag 1, Cyclus 1:

1. Eerdere behandeling met een PI3K-remmer.
2. Overgevoeligheid en/of contra-indicatie voor MEN1611, cetuximab of voor enig ander bestanddeel van de formules.
3. Niet in staat orale geneesmiddelen te slikken.
4. Hersenmetastasen, met uitzondering van patiënten met hersenmetastasen die meer dan 4 weken voorafgaand aan het Screeningsbezoek behandeld zijn (met bestraling en/of chirurgie) en alleen als ze klinisch stabiel zijn (naar het oordeel van de onderzoeker) en geen corticosteroïden krijgen.
5. Diarree graad ≥ 2 op basis van de NCI-CTCAE v5.0, die in de week vóór aanvang van de onderzoeksbehandelingen niet verdwenen is (dag 1 van cyclus 1, al naargelang van toepassing).
6. Voorgeschiedenis van beduidende, ongecontroleerde of actieve cardiovasculaire aandoeningen, waaronder in het bijzonder, maar niet beperkt tot:
 - a) myocardinfarct in de 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van een van de onderzoeksbehandelingen (dag 1 van cyclus 1, al naargelang van toepassing).
 - b) acuut coronair syndroom (inclusief instabiele angina pectoris, coronaire bypassoperatie [CABG], coronaire angioplastiek of stenting) in de 6 maanden

- voorafgaand aan de eerste dosis van een van de onderzoeksbehandelingen (dag 1 van cyclus 1, al naargelang van toepassing).
- c) congestief hartfalen (CHF) klasse III of IV volgens de New York Heart Association.
 - d) Klinisch significante atriale aritmie (inclusief klinisch significante bradyaritmie), naar het oordeel van de onderzoeker.
 - e) Lang-QT-intervalsyndroom of andere risicofactoren voor 'Torsade de Pointes' of verlengd QTc-interval volgens de formule van Fridericia ($QTcF > 450$ ms voor mannen en $QTcF > 460$ ms voor vrouwen).
 - f) Ventriculaire aritmie.
7. Symptomatische trombo-embolische voorvallen of cerebrovasculair accident inclusief een transiënte ischemische aanval in de 6 maanden vóór aanvang van een van de onderzoeksbehandelingen (dag 1 van cyclus 1, al naargelang van toepassing).
8. Ongecontroleerde hypertensie (gedefinieerd als aanhoudende bloeddruk $\geq 150/90$ mmHg ondanks behandeling, gemeten bij ten minste twee afzonderlijke gelegenheden).
9. Bekende actieve of ongecontroleerde pulmonale dysfunctie.
10. Elke ernstige en/of instabiele, reeds bestaande psychiatrische of neurologische ziekte of andere aandoeningen die de veiligheid van de patiënt in gevaar zouden kunnen brengen.
11. Ongecontroleerde diabetes mellitus ($HbA1c > 7\%$) en nuchtere glucosewaarde in plasma > 126 mg/dl.
12. Bekende voorgeschiedenis van infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv) of een actieve infectie met hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV).
13. Patiënten die gediagnosticeerd zijn met een andere primaire maligniteit, met uitzondering van: afdoende behandelde non-melanoma huidkanker of baarmoederhalskanker in situ; of patiënten met een andere primaire maligniteit bij wie men zeker weet dat zich sinds de diagnose van die andere primaire maligniteit ten minste 3 jaar geen recidief heeft voorgedaan.
14. Gelijktijdige chronische immunosuppressieve behandeling met steroïden of andere immunosuppressieve middelen.
15. Alle chemotherapie, radiotherapie of immunotherapie, een ingrijpende operatie, biologische therapie of elk ander experimenteel middel in de 28 dagen voorafgaand aan de eerste toediening het onderzoeksmiddel of binnen vijf keer de halfwaardetijd van het experimentele middel (al naar gelang wat het langste is). Opmerking: Patiënten kunnen palliatieve radiotherapie krijgen voor pijnlijke botmetastasen, zolang $\leq 25\%$ van het beenmerg is bestraald en dit geen invloed heeft op de doel- en nietdoellaesies die worden beoordeeld. (Zie paragraaf 8.4.8.)
16. Alle andere gelijktijdige ernstige en/of ongecontroleerde bijkomende medische aandoeningen (bijv. actieve of ongecontroleerde infectie) die onaanvaardbare veiligheidsrisico's zouden kunnen veroorzaken of de naleving van het protocol in het gedrang zouden kunnen brengen.
17. Patiënten die in een periode die overeenkomt met vijf keer de halfwaardetijd van het

geneesmiddel voorafgaand aan de eerste toediening van MEN1611 worden behandeld met geneesmiddelen die bekendstaan als sterke remmers of inductoren van het iso-enzym CYP3A, of sterke remmers of inductoren van CYP1A. Overstappen naar een ander geneesmiddel is toegestaan.

18. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

19. Niet in staat of bereid het onderzoeksprotocol na te leven; handelingsonbekwaam of beperkt handelingsbekwaam.

20. Behandeling met antistollingsmiddelen als warfarine-natrium of elk ander coumarinederivaat.

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:	15-07-2020
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Erbitux
Generieke naam:	Cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	MEN1611

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-03-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-10-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-11-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-11-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-02-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-04-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	24-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-003727-38-NL
CCMO	NL72727.056.20