

Een open-label fase 1-onderzoek ter beoordeling van geneesmiddeleninteracties bij gebruik van gelijktijdig met encorafenib en binimetinib toegediende middelen bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom of andere gevorderde solide tumoren, waarbij sprake is van een BRAF V600-mutatie

Gepubliceerd: 01-08-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Het hoofddoel van dit onderzoek is uitzoeken welk effect encorafenib en binimetinib (de onderzoeksmiddelen) hebben op de werking van veelgebruikte andere middelen, en welk effect een bepaalde behandeling heeft op de werking van encorafenib. Bij het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55423

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Array 818-103

Aandoening

- Overige aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker en gevorderde vaste tumoren

Aandoening

Melanoma, Colorectal cancers, Biliary tract tumors, Non-small cell lung cancers, Glioblastoma, Papillary thyroid cancer, Multiple myeloma.

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

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

Overige ondersteuning: sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BRAF V600-mutant, Medicijn-Medicijn Interactie, Melanoom, Vaste tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt

- Veranderingen in maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve vanaf tijdstip nul tot het moment van de laatste kwantificeerbare concentratie (AUC_{last}): midazolam, 1-OH midazolam, cafeïne, paraxanthine, omeprazol, 5-hydroxyomeprazol, rosuvastatine, bupropion en hydroxybupropion.
- Veranderingen in de via urine geëlimineerde hoeveelheid gedurende een periode van 8 uur (Ae₀₋₈): losartan en zijn metaboliet (E 3174), dextromethorfan en dextrorfan
- Veranderingen in plasma van encorafenib en LHY746 C_{max} en oppervlak onder de

plasmaconcentratie-tijdcurve gedurende het doseringsinterval (AUC) in groep 3.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- Metabolietverhoudingen (MRAUC en MRCmax) voor 1-OH midazolam/midazolam, paraxanthine/cafeïne, 5-hydroxyomeprazol/omeprazol, hydroxybupropion/bupropion en LHY746/encorafenib en MRaE0-8 voor E 3174/losartan en

dextrorfan/dextromethorfan.

- Farmacokinetische parameters (bijv. tijd tot Cmax [Tmax], AUC vanaf tijdstip nul geëxtrapoleerd naar oneindig [AUCinf], percentage van AUC geëxtrapoleerd [AUC%extrap], schijnbare terminale eliminatiesnelheidsconstante [Kel], schijnbare T1/2, schijnbare totale lichaamsklaring na extravasculaire toediening [CL/F] en schijnbaar totaal distributievolume na extravasculaire toediening [Vz/F]) waar berekenbaar, voor midazolam, 1-OH midazolam, cafeïne, paraxanthine, omeprazol, 5-hydroxyomeprazol, rosuvastatine, bupropion en hydroxybupropion.

- Farmacokinetische parameters (bijv. urineconcentratie [Curine], kwantiteit van urine uitgescheiden tijdens elk verzamelingsinterval [Vol], cumulatieve hoeveelheid uitgescheiden in urine tijdens elk verzamelingsinterval [CumAe], en percentage van dosis teruggevonden in urine [Fe %]) voor losartan, E-3174, dextromethorfan en dextrorfan.

- Farmacokinetische parameters (bijv. Cmax, AUClaetst, Tmax, AUCinf, AUC%extrap, Kel, T1/2, CL/F, en Vz/F) voor encorafenib, LHY746, binimetinib en AR00426032 waar berekenbaar.

- De veiligheid wordt beoordeeld door het volgen van bijwerkingen, lichamelijke

onderzoeken, oogheekkundige onderzoeken, lichaamsfuncties, 12

afleidingen-ECG*s, echocardiogram (ECHO)/multigated acquisition scan (MUGA) en bepalingen in klinische laboratoria.

Verkennde eindpunten

- Beoordeling van correlaties tussen schattingen van PK-parameters en genotype voor geneesmiddelmetaboliserende enzymen zoals CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, CYP2B6 en OATP1B1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ons lichaam is opgebouwd uit cellen. Cellen zijn als het ware de bouwstenen van ons lichaam. In onze genen (ons DNA) bevindt zich een soort handleiding voor de constructie van deze bouwstenen. Als er in die genen ongewenste veranderingen (mutaties) optreden, kan er iets misgaan met de constructie van de cellen en met hoe de cellen in ons lichaam functioneren. Dit onderzoek richt zich op tumoren met een verandering in het BRAF-gen. Zulke veranderingen veroorzaken overactiviteit van het BRAF-gen, met overmatige celgroei tot gevolg. Bij steeds meer mensen met kanker wordt vastgesteld dat zij een vorm van kanker hebben waarbij sprake is van zo'n mutatie in het BRAF-gen. Deze mutatie wordt vooral vaak aangetroffen bij mensen met melanoom. De vraag naar geschikte behandelingen is dus groot.

De resultaten van eerdere onderzoeken doen vermoeden dat een combinatie van de bij dit onderzoek gebruikte onderzoeksmiddelen een effectieve behandeling is.

Uit preklinische en klinische gegevens blijkt dat de combinatie van een BRAF-remmer en een MEK-remmer effectiever zou kunnen zijn dan monotherapie met een BRAF-remmer bij kankerpatiënten met BRAF-mutatie. Door simultane, duale, verticale remming van de signaleringsroute van RAF/MEK/ERK kan de combinatie van encorafenib en binimetinib mogelijk de duur van de respons verbeteren en de ontwikkeling van resistentie tegen een therapie met één middel uitstellen bij patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom of andere gevorderde solide tumoren met een BRAF V600-mutatie.

Dit onderzoek wordt uitgevoerd bij patiënten met gevorderde solide tumoren met BRAF-mutatie en niet bij gezonde vrijwilligers vanwege het onderzoeksontwerp met herhaalde dosering en het risico van carcinogeniciteit (secundair neoplasma) bij selectieve BRAF-remmers.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in 3 groepen om eventuele onbekende interacties tussen de substraten en de inductor zo klein mogelijk te houden.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van dit onderzoek is uitzoeken welk effect encorafenib en binimetinib (de onderzoeksmiddelen) hebben op de werking van veelgebruikte andere middelen, en welk effect een bepaalde behandeling heeft op de werking van encorafenib. Bij het onderzoek zal ook worden gekeken naar de veiligheid en naar hoe u de onderzoeksmiddelen verdraagt wanneer deze samen met de veelgebruikte andere middelen worden toegediend.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-labelonderzoek met 3 groepen en een vaste volgorde. Inschrijving in groep 1 en 2 vindt parallel plaats. Patiënten worden, wanneer ze in aanmerking komen, om beurten ingedeeld in groep 1 of 2, door de leiders van het onderzoeksteam.

Als inschrijving in groep 1 en 2 afgerond is, kan inschrijving in groep 3 (met modafinil) beginnen.

Het onderzoek heeft voor elke onderzoeksgroep 2 behandelfasen, een DDI-fase gevolgd door een post DDI-fase.

DDI-fase:

Groep 1

Er worden twintig patiënten opgenomen in groep 1 (groep met CYP-probecocktail). De patiënten krijgen op dag -7 een enkele orale dosis van de CYP-probecocktail (losartan, dextromethorfan, cafeïne, omeprazol en midazolam). Op dag 1 wordt gestart met encorafenib eenmaal daags (QD) en binimetinib tweemaal daags (BID). De patiënten krijgen vervolgens op dag 1 en dag 14 een enkele orale dosis van de CYP-probecocktail. Er worden PK-monsters van bloed en urine afgenomen van 0 tot 8 uur op dag -7, dag 1 en dag 14.

Groep 2

Op dag -7 krijgen tien patiënten een enkele orale dosis rosuvastatine en bupropion. Op dag 1 wordt gestart met encorafenib QD en binimetinib BID. Op dag 1 en dag 14 krijgen de patiënten vervolgens een enkele orale dosis rosuvastatine en bupropion. Er worden PK-monsters van bloed en urine afgenomen van 0 tot 8 uur op dag -7, dag 1 en dag 14.

Groep 3

Op dag 1 beginnen zes tot 12 patiënten met continue behandeling met encorafenib QD en binimetinib BID. De patiënten krijgen vervolgens continue behandeling met modafinil QD op dag 15 tot en met dag 21. Er worden PK-monsters afgenomen van 0 tot 8 uur op dag 14 en dag 21.

De PK-gegevens worden geanalyseerd na de eerste 6 patiënten om te zien of er een indicatie is dat de matige inductor een aanmerkelijk effect heeft op de PK van encorafenib. Als het meetkundig gemiddelde van de AUC van encorafenib een verandering van $\geq 20\%$ laat zien, worden nog eens 6 patiënten opgenomen om het effect volledig te kunnen beschrijven.

Alle groepen

Patiënten die stoppen of een verlaging van de dosis onderzoeksgeneesmiddel(en) nodig hebben voor de laatste monsternamen op dag 14 in groep 1 en 2 of voor dag 21 in groep 3, worden beschouwd als niet beoordeelbaar voor PK-analyses en vervangen. Als een patiënt 3 of meer opeenvolgende doses encorafenib en binimetinib mist, ongeacht de groep, of 3 of meer doses modafinil in groep 3 tijdens de DDI-fase als gevolg van het niet naleven van het protocol, mag de patiënt de behandeling blijven krijgen, maar kan hij/zij worden vervangen als er van de patiënt te weinig gegevens beschikbaar blijken te zijn. Bovendien kunnen patiënten die een dosis onderzoeksgeneesmiddel(en) op een PK-dag missen, of die braken binnen 4 uur na toediening op een PK-dag, worden vervangen. Ze mogen wel de behandeling blijven krijgen.

Veiligheidsanalyse

DDI-fase (tot en met dag 28)

Alle veiligheidsgegevens worden genoteerd in de originele documenten en electronic case report forms (eCRF*s) van de patiënt. Bijwerkingen inclusief ernstige bijwerkingen (SAE*s), laboratoriumprofielen (hematologie, biochemie, coagulatie, hart-/spierenzymen, urine-analyse), lichamelijk onderzoek (waaronder lichaamsfuncties en dermatologische onderzoeken), beoordeling van de performance status (PS) volgens de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), hartprofielen (ECG en MUGA of ECHO) en gelijktijdige medicatie en/of therapieën worden vastgelegd.

Post-DDI-fase:

Als een patiënt ervoor kiest om niet door te gaan in de post-DDI-fase, worden wel de veiligheidsbeoordelingen van het follow-upbezoek op dag 30 uitgevoerd. Tijdens de post-DDI-fase kunnen patiënten de combinatie encorafenib/binimetinib blijven krijgen tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van toestemming, zwangerschap, aanmerkelijke afwijking van het protocol, onbereikbaar voor follow-up, beslissing van de onderzoeker, overlijden of beëindiging van het onderzoek door de sponsor.

Het wordt aanbevolen om elke 3 tot 4 weken veiligheidsbeoordelingen uit te voeren, tenzij anders aangegeven. De veiligheid dient te worden bewaakt door beoordeling van lichamelijk onderzoek, hematologische en chemische laboratoriumbepalingen en andere toepasselijke testen die nodig zijn in het kader van het veiligheidsprofiel van de stof (dermatologische onderzoeken, oogheelkundige onderzoeken, hartprofielen) tot stopzetting. Bij elk bezoek

wordt informatie over bijwerkingen verzameld. Onderzoekers dienen alle bijwerkingen van graad 3 of 4 vast te leggen. Alle ernstige bijwerkingen (SAE*s) moeten aan de sponsor of diens vertegenwoordiger worden gemeld met behulp van het bijwerkingenformulier. Hoewel in dit onderzoek de werkzaamheid formeel niet wordt beoordeeld, is een beoordeling van de werkzaamheid om de 8-12 weken vereist zodat de onderzoeker de blijvende voordelen kan beoordelen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandelingen worden als volgt omschreven: Encorafenib/binimetinib (continue dagelijkse toediening startend op dag 1 voor alle groepen): 450 mg (6 x 75 mg) encorafenib orale capsules QD 45 mg (3 x 15 mg) binimetinib orale tablet BID CYP-probecocktail (eenmaal op dag -7, dag 1 en dag 14 alleen voor groep 1) in de volgende volgorde: 25 mg losartan oraal tablet 30 mg dextromethorfan orale capsule 100 mg cafeïne 20 mg/ml orale vloeistof 20 mg dextromethorfan orale capsule 2 mg midazolam 2 mg/ml orale siroop Rosuvastatine en bupropion (eenmaal op dag -7, dag 1 en dag 14 alleen voor groep 2): 10 mg rosuvastatine oraal tablet 75 mg bupropion oraal tablet met onmiddellijke afgifte (IR) Modafinil (continue dagelijkse toediening startend op dag 15 tot en met dag 21 alleen voor groep 3): 400 mg (2 x 200 mg) modafinil tablet QD Voor elke groep geldt dat de geneesmiddelen in een tijdvenster van 10 minuten in totaal worden ingenomen.

Inschatting van belasting en risico

Bij patiënten met kanker behandeld met encorafenib kunnen de onderstaande bijwerkingen voorkomen.

De meest waarschijnlijke bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 5 patiënten) zijn:

- rood worden, zwelling, gevoelloosheid en afschilferen van de huid op handpalmen en voetzolen (hand/voethuidreactie)
- verdikking van de buitenste laag van de huid
- droge huid
- jeukende huid
- huiduitslag
- gewrichts- en spierpijn
- misselijkheid (met of zonder braken)
- obstipatie (verstopping)
- zwakte en vermoeidheid
- haaruitval
- hoofdpijn

Bij patiënten met kanker behandeld met binimetinib kunnen de onderstaande bijwerkingen voorkomen.

De meest waarschijnlijke bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 5

patienten) zijn:

- verandering van het lichtgevoelige gedeelte van de achterkant van het oog die uw gezichtsvermogen kan aantasten, waaronder wazig of verminderd zien
- zwak gevoel, vermoeid gevoel of gebrek aan energie
- huiduitslag, acne of huidirritatie zoals roodheid, bultjes, droogheid of jeuk
- zwelling door vochtretentie of verergering van reeds bestaande vochtretentie in specifieke gebieden van het lichaam.

Dit kan verspreid over uw hele lichaam gebeuren of op specifieke delen zoals uw buik of armen, benen, handen, voeten, gezicht of ogen.

Meer bijwerkingen van de onderzoeksmiddelen en andere medicatie staan in de documenten ingesloten in dit onderzoeksdossier (PIF, IB)

Het afnemen van bloed kan pijnlijk zijn of blauwe plekken veroorzaken.

De testresultaten kunnen onverwachte an/of ongewenste bevindingen blootgeven. Proefpersonen mogen niet zwanger worden/iemand zwanger maken en zullen zich moeten houden aan bepaalde eet en gedrags (roken/dverdovende middelen/alcohol) richtlijnen.

De meeste van deze toxiciteiten waren over het algemeen omkeerbaar en behandelbaar door standaard medische zorg, dosisaanpassingen of stopzetting.

De sponsor is van mening dat de bijwerkingen en de last van deelname evenredig zijn, gelet op de positieve effecten die deelname aan het onderzoek kan hebben op de progressie van de ziekte van de patiënt.

Contactpersonen

Publiek

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

235 East 42nd Street -
New York 10017
US

Wetenschappelijk

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

235 East 42nd Street -
New York 10017

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)

1. Ondertekend schriftelijk toestemmingsformulier;
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënt, leeftijd ≥ 18 jaar;
3. Histologisch bevestigde diagnose van lokaal gevorderd, inoperabel of gemetastaseerd cutaan melanoom of onbekend primair melanoom in stadium IIIB, IIIC of IV volgens de American Joint Committee on Cancer (AJCC); of andere gevorderde solide tumoren met BRAF V600-mutatie;
4. Aanwezigheid van BRAF V600E- en/of V600K-mutatie in tumorweefsel voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek, vastgesteld met behulp van een lokale test;
5. Bewijs van meetbare of niet-meetbare laesies gedetecteerd met behulp van radiologische of fotografische methoden volgens de richtlijnen van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v. 1.1;
6. Patiënt met inoperabel lokaal gevorderd of gemetastaseerd melanoom bij wie er sprake was van ziekteprogressie op standaard therapie en voor wie geen aanvullende standaard therapieën beschikbaar zijn.
Opmerking: eerdere therapie met een BRAF-remmer (bijvoorbeeld vemurafenib, dabrafenib, encorafenib en XL281/BMS-908662) en/of een MEK-remmer (bijvoorbeeld trametinib, binimetinib, selumetinib, cobimetinib en refametinib) is toegestaan behalve in het regime onmiddellijk voorafgaand aan opname in dit onderzoek. Progressie tijdens eerdere behandeling met een BRAF-/MEK-remmer is geen vereiste;
7. Patiënt met andere gevorderde solide tumoren (niet-melanoom) met BRAF V600E- en/of V600K-mutatie bij wie er sprake was van ziekteprogressie met standaardtherapie of voor wie geen standaardtherapieën beschikbaar zijn
Opmerking: eerdere therapie met een BRAF-remmer en/of een MEK-remmer is toegestaan behalve in het regime onmiddellijk voorafgaand aan opname in dit

onderzoek. Progressie tijdens eerdere behandeling met BRAF-/MEK-remmer is geen vereiste; als dit wel het geval was, moeten de omstandigheden van de patiënt (bijvoorbeeld ≥ 1 jaar sinds eerdere BRAF- en/of MEK-remmer, niet-eenduidige progressie, refractair voor beschikbare therapieën) worden besproken met de sponsor voorafgaand aan inschrijving;

8. ECOG PS van 0 of 1;

9. Voldoende beenmerg, orgaanfunctie en laboratoriumparameters:

a. Absolute neutrofielentelling (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$;

b. Hemoglobine (Hgb) ≥ 9 g/dl zonder transfusies;

c. Bloedplaatjes (PLT) $\geq 100 \times 10^9/l$ zonder transfusies;

d. Aspartaataminotransferase (ASAT) en/of alanineaminotransferase (ALAT) $\leq 2,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN); patiënt met levermetastasen $\leq 5 \times$ ULN;

e. Totaal bilirubine $\leq 2 \times$ ULN;

f. Creatinine $\leq 1,5$ mg/dl of berekende creatinineklaring (bepaald volgens Cockcroft-Gault) ≥ 50 ml/min;

10. In staat om orale medicatie in te nemen;

11. Patiënt heeft volgens de onderzoeker de instelling en middelen om het protocol na te leven (behandeling en follow-up);

12. Negatieve test op bèta-humaan choriongonadotrofine (β HCG) in het serum (alleen vrouwelijke patiënt die kinderen kan krijgen) in de 72 uur voorafgaand aan de eerste dosis en instemming dat de urine tijdens het onderzoek meerdere malen wordt getest op zwangerschap;

13. Mannelijke patiënten en vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen, moeten instemmen met het gebruik van een aanvaardbare anticonceptiemethode volgens de beschrijving in het onderzoeksprotocol.

ALLEEN GROEP 1:

1. Niet-roker die geen nicotinehoudende producten heeft gebruikt gedurende ten minste 3 maanden voorafgaand aan de eerste dosis.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Symptomatische hersenmetastasen Patiënten die eerder al dan niet zijn behandeld voor deze aandoeningen en die asymptomatisch zijn in afwezigheid van corticosteroïden en anti-epileptica, mogen wel meedoen. Hersenmetastasen moeten stabiel zijn, met beeldvorming (bijvoorbeeld magnetische-resonantiebeeldvorming [MRI] of computertomografie [CT]) waaruit blijkt dat er geen actuele aanwijzingen zijn van progressieve hersenmetastasen bij screening;

2. Voorgeschiedenis van een reactie op een of meer van de onderzoeksgeneesmiddelen in de groep waarin de patiënt is opgenomen in dit onderzoek;

3. In de 2 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met encorafenib/binimetinib op dag 1 en tot en met de DDI-fase (dag 28), gebruik van kruidengeneesmiddelen/supplementen of medicatie of levensmiddelen die matige of sterke remmers of inductoren van CYP3A4/5 zijn;

4. Consumptie van grapefruit, granaatappels, stervruchten, pomerans of producten die het sap daarvan bevatten met ingang van dag 14 en tot en met de DDI-fase (dag 28), vanwege de potentiële interactie van CYP3A4 met de onderzoeksgeneesmiddelen. Sinaasappelsap is toegestaan;
5. Symptomatische of onbehandelde leptomeningitis;
6. Aanwijzingen (in de voorgeschiedenis of op dit moment) voor retinale veneuze occlusie (RVO) of huidige risicofactoren voor RVO (bijvoorbeeld ongecontroleerd glaucoom of oculaire hypertensie, voorgeschiedenis van hyperviscositeitsyndroom of hypercoagulabiliteitssyndroom);
7. Klinisch significante hartziekte, inclusief een van de volgende ziekten:
 - a. Congestief hartfalen waarvoor behandeling nodig is (graad ≥ 2 volgens de criteria van de New York Heart Association).
 - b. Linkerventrikelejectiefractie (LVEF) $< 50\%$ zoals vastgesteld aan de hand van een MUGA-scan of ECHO
 - c. Ongecontroleerde hypertensie, gedefinieerd als een aanhoudende systolische bloeddruk ≥ 150 mmHg of een diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg ondanks de huidige behandeling
 - d. Voorgeschiedenis of aanwezigheid van klinisch significante ventriculaire aritmieën of atriumfibrilleren
 - e. Klinisch significante bradycardie in rust
 - f. Instabiele angina pectoris ≤ 3 maanden voorafgaand aan de start van onderzoeksgeneesmiddel
 - g. Acuut myocardiinfarct ≤ 3 maanden voorafgaand aan de start van onderzoeksgeneesmiddel
 - h. QT-interval gecorrigeerd voor hartfrequentie (QTcF) met behulp van de Fridericia-formule > 480 msec bij screening;
8. Verminderde leverfunctie gedefinieerd als Child-Pugh-klasse B of C;
9. Verminderde gastro-intestinale werking of een ziekte die een aanzienlijk effect kan hebben op de absorptie van de onderzoeksgeneesmiddelen (bijvoorbeeld ulcererende ziekten, ongecontroleerde misselijkheid, braken, diarree, malabsorptiesyndroom, dunne darmresectie);
10. Bekende hypercoagulabiliteitsrisico's anders dan maligniteit (bijvoorbeeld Factor V Leiden);
11. Trombo-embolisch voorval (met inbegrip van transiënte ischemische aanvallen, cerebrovasculaire accidenten, diepveneuze trombose of longembolie) met uitzondering van kathetergerelateerde veneuze trombose ≤ 12 weken voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling. Opmerking: patiënten met kathetergerelateerde trombo-embolische voorvallen mogen meedoen;
12. Een van de volgende situaties:
 - a. Nitrosourem of mitomycine-C binnen 6 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel
 - b. Andere chemotherapie, bestraling die $> 30\%$ van het beenmerg behelsde, of biologische therapie (bijvoorbeeld antistoffen) binnen 4 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel
 - c. Continue of intermitterende geneesmiddelen of onderzoeksgeneesmiddelen op basis van kleine moleculen binnen 5 halfwaardetijden van het middel (of binnen 4 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel, wanneer de

halfwaardetijd niet bekend is)

d. Resterende graad 2 bijwerkingen volgens Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) van dergelijke therapieën (resterende graad 2 alopecie is toegestaan);

13. Staken van eerdere behandeling met BRAF- en/of MEK-remmer vanwege linkerventrikelsufficiëntie, pneumonitis/interstitiële longaandoening of retinale veneuze occlusie;

14. Bekende positieve serologie voor infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), actieve hepatitis B en/of actieve hepatitis C;

15. Voorgeschiedenis van het syndroom van Gilbert;

16. Andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of laboratoriumafwijking die het risico dat met deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksgeneesmiddel gepaard gaat, kan vergroten of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan verstoren en die de patiënt naar het oordeel van de onderzoeker ongeschikt maakt voor opname in het onderzoek;

17. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven, waarbij zwangerschap wordt gedefinieerd als de toestand van een vrouw na conceptie en tot beëindiging van gestatie, bevestigd met een positieve laboratoriumtest op β -hCG (> 5 mIE/ml).

ALLEEN GROEP 1:

1. Positieve cotininetest op urine bij screening;

2. In de 2 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met encorafenib/binimetinib op dag 1 en tot en met de DDI-fase (dag 28), gebruik van substraten, remmers of inductoren van CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2 of CYP2C19 en substraten of remmers van CYP2D6.

ALLEEN GROEP 2:

1. In de 2 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met encorafenib/binimetinib op dag 1 en tot en met de DDI-fase (dag 28), gebruik van substraten, remmers of inductoren van CYP2B6 of substraten of inductoren van BCRP, OATP1B1 of OATP1B3.

ALLEEN GROEP 3:

1. Voorgeschiedenis van psychose, depressie of manie;

2. Voorgeschiedenis van angio-oedeem;

3. Voorgeschiedenis van mitralisklepprolaps;

4. Voorgeschiedenis van linkerventrikelhypertrofie;

5. In de 2 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met encorafenib/binimetinib op dag 1 en tot en met de DDI-fase (dag 28), gebruik van substraten, remmers of inductoren van CYP3A4.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	03-11-2020
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Braftovi
Generieke naam:	Encorafenib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cafeïne
Generieke naam:	Cafeïne
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Losartan
Generieke naam:	N.v.t.
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Mektovi
Generieke naam:	Binimetinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Robitussin
Generieke naam:	Dextromethorfan

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-08-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-01-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2022
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	EUCTR2019-001036-66-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03864042
CCMO	NL69465.041.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 05-01-2021

Datum resultaten gemeld: 11-01-2024

Datum eerste publicatie onderzoek

27-03-2023