

Resultaten van klinisch onderzoek

Deze samenvatting meldt de resultaten van slechts één onderzoek. Onderzoekers moeten naar de resultaten van veel soorten onderzoeken kijken om te begrijpen of een onderzoeksgeneesmiddel werkt, hoe het werkt en of het veilig is om aan patiënten voor te schrijven. De resultaten van dit onderzoek kunnen afwijken van de resultaten van andere onderzoeken die door de onderzoekers worden beoordeeld.

Opdrachtgever: Pfizer Inc.

Onderzocht(e) geneesmiddel(en): Encorafenib + Binimetinib

Protocolnummer: C4221013 (CLGX818X2109)

Onderzoeksperiode: 23 juli 2014 tot 13 januari 2023

Titel van dit onderzoek: Encorafenib en Binimetinib in combinatie met derde doelgerichte middelen bij gevorderd BRAF-melanoom (LOGIC-2)

[Het LOGIC 2-onderzoek, een fase II, multi-center open-label onderzoek van sequentiële LGX818/MEK162-combinatie gevolgd door een rationele combinatie met doelgerichte middelen na progressie, om resistentie weg te nemen bij volwassen patiënten met lokaal gevorderd of metastatisch BRAF V600-melanoom.]

**Datum van dit
rapport:** 06 december 2023

– Bedankt –

Pfizer, de opdrachtgever, wil u bedanken voor uw deelname als u aan dit onderzoek hebt deelgenomen.

Deze samenvatting beschrijft de resultaten van het onderzoek. Indien u vragen heeft over het onderzoek of de resultaten, neem dan contact op met de arts of het personeel van uw onderzoekslocatie.

Waarom werd dit onderzoek uitgevoerd?

Wat is inoperabel of metastatisch melanoom?

Kanker is een ziekte waarbij sommige lichaamscellen ongecontroleerd groeien en zich naar andere delen van het lichaam kunnen verspreiden. Inoperabel betekent dat de kanker niet helemaal kan worden verwijderd met een operatie. Gemetastaseerd betekent dat de kanker zich heeft verspreid van de plek waar het is ontstaan naar een ander deel van het lichaam verderop. Zowel inoperabele als gemetastaseerde kanker wordt beschouwd als gevorderde kanker. Melanoom is een vorm van huidkanker van een bepaald type huidcel, een melanocyt (de cel die de kleur van de huid bepaalt).

De personen die aan de studie deelnamen, hadden kanker met een bepaalde genmutatie (verandering van het gen) genaamd BRAF. De BRAF V600-mutatie kan ervoor zorgen dat de kankercellen groeien en zich verspreiden.

Wat zijn encorafenib en binimetinib?

Encorafenib (en-ko-raf-e-nib), ook bekend onder de merknaam Braftovi[®], en binimetinib (bin-i-me-ti-nib), ook bekend onder de merknaam Mektovi[®], zijn twee verschillende soorten geneesmiddelen die de groei van kanker remmen. Encorafenib wordt aangeduid als een 'BRAF-remmer' en binimetinib (MEK162) als een 'MEK-remmer'. Ze werken door zich op bepaalde eiwitten te richten die de kankercellen helpen groeien. Door deze eiwitten te blokkeren, kunnen encorafenib en binimetinib helpen de groei van kankercellen te vertragen of te stoppen.

Encorafenib en binimetinib worden allebei via de mond ingenomen. In deze studie zijn deze geneesmiddelen samen gegeven. De

onderzoeksmedicatie wordt daarom ook 'combinatiebehandeling encorafenib + binimetinib' genoemd.

Een combinatiebehandeling van encorafenib + binimetinib is in verschillende landen goedgekeurd, waaronder de Verenigde Staten, Japan, Canada en de Europese Unie, voor de behandeling van patiënten met inoperabel of gemetastaseerd melanoom waarbij sprake is van een BRAF V600E- of BRAF V600K-mutatie.

Wat was het doel van dit onderzoek?

Het onderzoek werd uitgevoerd in twee delen: deel 1 en deel 2. Het doel van deel 1 was om te weten te komen of combinatiebehandeling met encorafenib + binimetinib positieve effecten had op deelnemers met een specifiek type melanoom die een BRAF V600-mutatie hadden. In deel 2 wilden onderzoekers te weten komen of de toevoeging van een derde medicatie die bekend staan als ribociclib (LEE011), infigratinib (BGJ398), capmatinib (INC280) of buparlisib (BKM120) de ontwikkeling van resistentie tegen de vorige combinatiebehandeling van encorafenib + binimetinib zou kunnen wegnemen.

Onderzoekers maten het effect van de medicijnen door beelden van de tumoren voor, tijdens en na de behandeling te vergelijken. Aan de hand van deze informatie hebben de onderzoekers bepaald hoeveel deelnemers van de behandeling hebben geprofiteerd. De onderzoekers keken naar een soort meting die bekend staat als het 'objectief responspercentage (ORR)'. ORR is het percentage deelnemers bij wie alle tekenen van kanker verdwenen, complete respons (CR) genoemd, of tijdens de behandeling kleiner werden of krompen (afname van 30% in grootte of stadium van kanker in vergelijking met vóór de behandeling), wat gedeeltelijke respons (PR) genoemd wordt. De mate van respons wordt bepaald door de onderzoeksarts.

De onderzoekers wilden het volgende te weten komen:

- Ondervonden de deelnemers die encorafenib in combinatie met binimetinib innamen positieve effecten op hun tumoren?
 - Welke medische problemen hadden de deelnemers tijdens het onderzoek?
-

Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

Hoe werd het onderzoek uitgevoerd?

Dit was een 'open-label'-onderzoek. Dit betekent dat de onderzoekers en deelnemers wisten welke onderzoeksmedicatie elke deelnemer kreeg.

Het onderzoek was opgedeeld in twee behandelingsdelen: deel 1 en deel 2.

In deel 1 wezen de onderzoekers twee groepen deelnemers toe die 450 mg encorafenib eenmaal daags (QD) kregen en 45 mg binimetinib tweemaal daags, gedurende 21 dagen in elke cyclus (BID), zoals hieronder weergegeven:

- **Groep A:** Deelnemers die niet eerder werden behandeld met een BRAF- en MEK-remmer.
- **Groep B:** Deelnemers bij wie de kanker verergerde nadat zij vóór de start van het onderzoek waren behandeld met BRAF- of MEK-remmers als enige middel of de combinatie van BRAF/MEK-remmers, kregen gedurende ten minste 3 weken een combinatiebehandeling van encorafenib en binimetinib. Dit wordt de 'inlooffase' genoemd. Op basis van de uitgevoerde tumorbeoordelingen kregen de deelnemers de deel 2-behandeling, of gingen door met de deel 1-behandeling.
- Deelnemers bij wie de kanker niet verergerde na eerdere behandeling met een BRAF/MEK-remmer gingen de inlooffase in, en kregen een deel 1-behandeling totdat hun kanker verergerde. Op basis van de uitgevoerde tumorbeoordeling werden de deelnemers toegewezen aan de deel 2-behandeling.

Een volledige behandelcyclus voor deel 1 van het onderzoek werd gedefinieerd als 21 dagen continue toediening, met de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie op dag 1. Deelnemers kregen de behandeling totdat hun kanker verergerde, zij onaanvaardbare medische problemen ondervonden, het onderzoek verlieten, een deelnemer overleed of toegewezen werd aan de deel 2-behandeling.

In deel 2 kregen de deelnemers een drievoudige combinatiebehandeling op basis van genetische beoordelingen die tijdens deel 1 van het onderzoek werden uitgevoerd. Voor deelnemers bij wie de tumor tijdens de deel 1-behandeling terugkeerde, werd een monster van de tumor genomen en geanalyseerd op genetische veranderingen in de tumor na behandeling met een combinatie van encorafenib en binimetinib. De deelnemers kregen behandelingen die het best overeenkwamen met hun genetische verandering, zoals hieronder weergegeven:

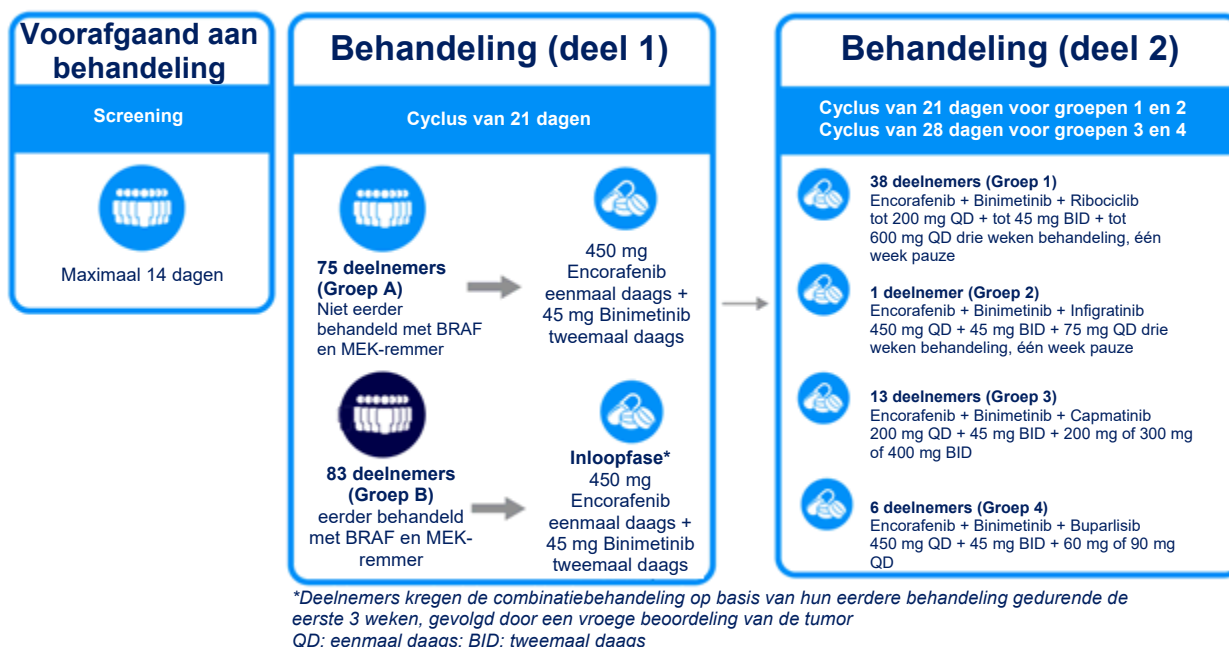
- **Groep 1:** Ribociclib tot 600 mg eenmaal daags werd toegediend samen met een combinatiebehandeling van encorafenib tot 200 mg QD plus binimetinib tot 45 mg BID.
- **Groep 2:** Infigratinib 75 mg eenmaal daags werd toegediend samen met een combinatiebehandeling van encorafenib 450 mg QD plus binimetinib 45 mg BID.
- **Groep 3:** In een behandelcyclus van 21 dagen werd capmatinib 200 mg BID (tabletten indien beschikbaar), 300 mg of 400 mg BID capsules toegediend samen met een combinatiebehandeling van encorafenib 200 mg QD plus binimetinib 45 mg BID.
- **Groep 4:** In een behandelcyclus van 21 dagen werd buparlisib 60 mg of 90 mg QD toegediend samen met een combinatiebehandeling van encorafenib 450 mg QD plus binimetinib 45 mg BID.

Deelnemers in groep 1 en 2 kregen in elke cyclus een continue behandeling in cycli van 28 dagen, waarbij ribociclib en infigartinib gedurende 21 opeenvolgende dagen werden ingenomen, gevolgd door een geplande pauze van 7 dagen (schema van drie weken behandeling en één week pauze). De combinatiebehandeling met encorafenib plus binimetinib werd continu toegediend.

Alle deelnemers werden 30 dagen na toediening van de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie gecontroleerd voor veiligheidsbeoordelingen. Deelnemers in deel 2 werden om de drie maanden voor veiligheidsbeoordelingen op lange termijn gecontroleerd via telefoongesprekken of aangetekende brieven.

De gedetailleerde onderzoeksopzet van deel 1 en deel 2 wordt hieronder weergegeven in afbeelding 1:

Afbeelding 1: Stroomdiagram onderzoek



Waar vond dit onderzoek plaats?

De sponsor heeft dit onderzoek uitgevoerd op 16 locaties in 9 landen: (Australië, Canada, Duitsland, Italië, Nederland, Spanje, Zwitserland, het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten).

Wanneer vond dit onderzoek plaats?

Het onderzoek begon op 23 juli 2014 en eindigde op 13 januari 2023.

Wie hebben aan het onderzoek deelgenomen?

In het onderzoek werden deelnemers van ten minste 18 jaar opgenomen. Ze moesten gediagnosticeerd zijn met gevorderd of gemetastaseerd melanoom met BRAF V600-mutatie.

Deelnemers werden behandeld tot een van de volgende situaties zich voordeed:

- De kanker van de deelnemer werd erger.
- De deelnemer koos er zelf voor het onderzoek te verlaten voordat dit was afgerond.
- Een arts besloot dat het beter voor een deelnemer was om met het onderzoek te stoppen.
- De deelnemer ondervond onaanvaardbare medisch problemen.

Deel 1

- In totaal namen 91 mannen deel
- In totaal namen 67 vrouwen deel
- Alle deelnemers waren tussen de 23 en 83 jaar oud

Van de 158 deelnemers die aan deel 1 van het onderzoek begonnen, bereikten alle deelnemers het einde van de behandeling (datum van stopzetting of einde van het onderzoek). Voor één deelnemer werd de behandeling als gevolg van ontbrekende informatie als continu gemeld. De meest voorkomende reden voor het beëindigen van de behandeling was verergering van de ziekte (56,3%, of 89 van de 158 deelnemers). De resterende deelnemers stopten met de onderzoeksbehandeling om de volgende redenen:

- Overlijden (10,1%, of 16 van de 158 deelnemers)
- Een onderzoeksarts besloot dat het beter voor een deelnemer was om met het onderzoek te stoppen (9,5%, 15 van 158 de deelnemers)
- Onaanvaardbare medische problemen (8,9%, of 14 van 158 deelnemers)
- Deelnemers die er zelf voor kozen om met de onderzoeksbehandeling te stoppen (8,2%, 13 van de 158 deelnemers)
- Onderzoek door de sponsor beëindigd (3,2%, 5 van 158 deelnemers)

Deel 2

- In totaal namen 29 mannen deel
- In totaal namen 29 vrouwen deel
- Alle deelnemers waren tussen de 24 en 82 jaar oud

Van de 58 deelnemers die aan deel 2 van het onderzoek begonnen, bereikten alle deelnemers het einde van de behandeling. De meest voorkomende reden voor het beëindigen van de behandeling was verergering van de ziekte (82,8%, of 48 van de 58 deelnemers). De resterende deelnemers onderbraken de onderzoeksbehandeling om de volgende redenen:

- Overlijden (6,9%, of 4 van de 58 deelnemers)
- Onaanvaardbare medische problemen (5,2%, of 3 van 58 deelnemers)
- Deelnemers die er zelf voor kozen om met de onderzoeksbehandeling te stoppen (3,4%, 2 van de 58 deelnemers)
- Een onderzoeksarts besloot dat het beter voor een deelnemer was om met het onderzoek te stoppen (1,7%, 1 van 58 de deelnemers)

Hoe lang duurde het onderzoek?

Het volledige onderzoek nam ongeveer 8 jaar en 6 maanden in beslag. De duur van de deelname aan het onderzoek varieerde per deelnemer.

Toen de studie in januari 2023 was voltooid, begon de sponsor met het evalueren van de verzamelde informatie en stelde een verslag op van de resultaten. Dit is een samenvatting van dat verslag.

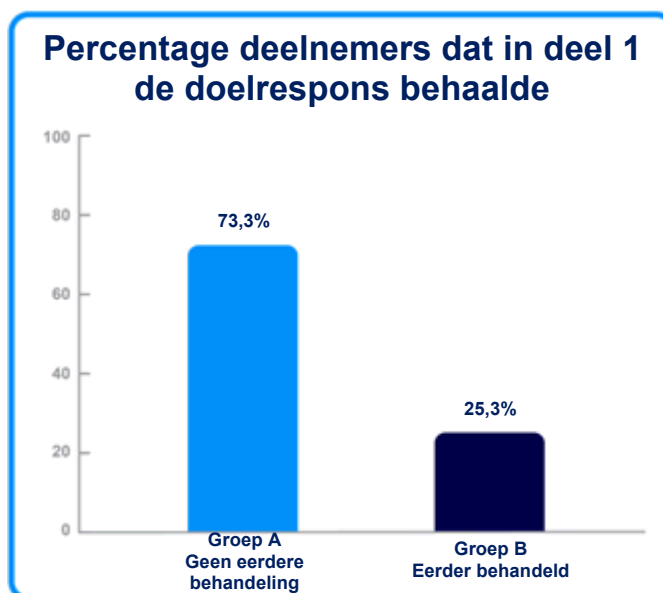
Wat waren de resultaten van het onderzoek?

Ondervonden de deelnemers die encorafenib in combinatie met binimetinib gebruikten positieve effecten op hun tumoren, zoals gemeten door ORR?

In deel 1 was the ORR, het percentage deelnemers van wie de tumoren onder behandeling afnamen/krompen (PR) en/of verdwenen (CR) na behandeling 73,3% (55 van de 75 deelnemers) in groep A en 25,3% (21 van de 83 deelnemers) in groep B (zoals weergegeven in Afbeelding 2). Tien (10) van de 75 deelnemers (13,3%) in groep A en 3 van de 83 deelnemers (3,6%) in groep B hadden de beste geregistreerde respons, met geen tekenen van kanker (CR). Bij vijfenveertig (45) van de 75 deelnemers (60,0%) in groep A en 18 van de 83 deelnemers (21,7%) in

groep B kromp hun tumor tijdens behandeling in een mate (tot een bepaalde grootte) die voldoende was om te kwalificeren voor PR.

Afbeelding 2: Objectief responspercentage voor deel 1 van de onderzoeksbehandeling



Het percentage deelnemers bij wie de tumor hetzelfde bleef, of kleine veranderingen van groei of afname in grootte vertoonde was 18,7% (14 van de 75 deelnemers) in groep A, en 16,9% (14 van de 83 deelnemers) in groep B.

In deel twee, kromp de tumor bij 1 op 38 deelnemers (2,6%) tijdens behandeling in een mate (tot een bepaalde afmeting) die voldoende was om te kwalificeren voor PR. Bij geen enkele deelnemer in deel 2 van de onderzoeksbehandeling werd een beste respons, met geen tekenen van kanker, geregistreerd.

Het percentage deelnemers bij wie de tumor hetzelfde bleef, of kleine veranderingen van groei of afname in grootte vertoonde was 23,7% (9

van de 38 deelnemers) in groep 1, 15,4% (2 van de 13 deelnemers) in groep 3, en 16,7% (1 van de 6 deelnemers) in groep 4.

Op basis van de resultaten uit deel 1 ontdekten de onderzoekers dat behandeling met een combinatie van encorafenib en binimetinib een nieuwe zorgstandaard kan bieden aan deelnemers met gevorderd inoperabel gemetastaseerd melanoom met BRAF V600-mutatie. Tijdens deel 2 van het onderzoek namen de onderzoekers echter een lager effect waar van de driedubbele combinatie op de tumoren van de deelnemers.

Dit betekent niet dat iedereen in dit onderzoek deze resultaten vertoonde. Dit is een samenvatting van slechts enkele van de belangrijkste resultaten van dit onderzoek. Andere onderzoeken kunnen andere resultaten opleveren.

Welke medische problemen hadden de deelnemers tijdens het onderzoek?

De onderzoekers hebben alle medische problemen genoteerd die de deelnemers tijdens het onderzoek hebben gehad. Deelnemers konden medische problemen gehad hebben om redenen die geen verband hielden met het onderzoek (bijvoorbeeld veroorzaakt door een onderliggende ziekte of door toeval). De medische problemen konden ook veroorzaakt zijn door een onderzoeksbehandeling of door een ander geneesmiddel dat de deelnemer gebruikte. Soms is de oorzaak van een medisch probleem onbekend. Artsen proberen te begrijpen welke effecten een onderzoeksgeneesmiddel op een deelnemer kan hebben door in veel onderzoeken de medische problemen van een groot aantal behandelingsgroepen met elkaar te vergelijken.

- In deel 1 van het onderzoek ondervonden in totaal 147 deelnemers ten minste 1 medisch probleem, alle deelnemers in groep A en 72 van de 83 deelnemers in groep B. In totaal verlieten 14 deelnemers deel 1 van het onderzoek als gevolg van medische problemen, 9 deelnemers in groep A en 5 deelnemers in groep B. De meest voorkomende medische problemen - gemeld door 20% of meer deelnemers in elke groep tijdens deel 1 van het onderzoek - zijn beschreven in tabel 1.
- In deel 2 van het onderzoek ondervonden 32 van de 38 deelnemers in groep 1, 11 van de 13 deelnemers in groep 3 en 5 van de 6 deelnemers in groep 4 ten minste 1 medisch probleem. Geen enkele deelnemer in groep 2 ondervond een medisch probleem. In totaal hebben 3 deelnemers deel 2 van het onderzoek verlaten wegens medische problemen: 1 deelnemer in respectievelijk groep 1, 3 en 4. De meest voorkomende medische problemen - die door meer dan 20% van de deelnemers in een van de groepen tijdens deel 2 van het onderzoek zijn gemeld - zijn beschreven in tabel 2.

Hieronder vindt u instructies voor het lezen van tabel 1 en 2.

Instructies voor het begrijpen van tabel 1.

- In de **eerste** kolom van tabel 1 staan de medische problemen die vaak tijdens deel 1 het onderzoek werden gemeld. Alle medische problemen die door meer dan 20% van de deelnemers werden gemeld, worden opgesomd.
- De **tweede** kolom geeft weer hoeveel van de 75 deelnemers die de onderzoeksmedicatie gebruikten elk medisch probleem meldden. Naast dit aantal staat het percentage van de 75 deelnemers in groep A die de onderzoeksmedicatie gebruikten en die melding hadden gemaakt van het medische probleem.

- De **derde** kolom geeft weer hoeveel van de 83 deelnemers in groep B die de onderzoeksmedicatie gebruikten elk medisch probleem meldden. Naast dit aantal staat het percentage van de 83 deelnemers in groep B die de onderzoeksmedicatie innamen en die het medische probleem hadden gemeld.
- Uit deze instructies kunt u opmaken dat 28 van de 75 (37,3%) van de deelnemers in groep A die de studiemedicatie nam, tijdens deel 1 melding maakte van een laag aantal rode bloedcellen. In totaal maakten 17 van de 83 (20,5%) deelnemers in groep B die de onderzoeksmedicatie namen, tijdens deel 1 melding van een laag aantal rode bloedcellen.

Instructies voor het begrijpen van tabel 2.

- In de **eerste** kolom van tabel 2 staan de medische problemen die vaak tijdens deel 2 het onderzoek werden gemeld. Alle medische problemen die door meer dan 20% van de deelnemers werden gemeld, worden opgesomd.
- De **tweede** kolom geeft weer hoeveel van de 38 deelnemers in groep 1 die de onderzoeksmedicatie gebruikten elk medisch probleem meldden. Naast dit aantal staat het percentage van de 38 deelnemers in groep 1 die de onderzoeksmedicatie gebruikte en die het medisch probleem meldden.
- De **derde** kolom laat zien of 1 deelnemer in groep 2 die de onderzoeksmedicatie gebruikte elk medisch probleem meldde. Naast dit aantal staat het percentage van die deelnemers in groep 2 die het onderzoeksgeneesmiddel gebruikten en die het medische probleem meldden.
- De **vierde** kolom geeft weer hoeveel van de 13 deelnemers in groep 3 die de onderzoeksmedicatie gebruikten elk medisch

probleem meldden. Naast dit aantal staat het percentage van de 13 deelnemers in groep 3 die de onderzoeksmedicatie gebruikte en die het medisch probleem meldden.

- De **vijfde** kolom geeft weer hoeveel van de 6 deelnemers in groep 4 die de onderzoeksmedicatie gebruikten elk medisch probleem meldden. Naast dit aantal staat het percentage van de 6 deelnemers in groep 4 die het onderzoeksgeneesmiddel innamen en die het medische probleem hadden gemeld.
- Met deze instructies kunt u het volgende opmaken:
 - In groep 1 meldden 10 van de 38 (26,3%) deelnemers die de onderzoeksmedicatie gebruikten tijdens deel 2 van het onderzoek een laag aantal rode bloedcellen.
 - In groep 2 meldden geen deelnemers die de onderzoeksmedicatie gebruikten tijdens deel 2 van het onderzoek een laag aantal rode bloedcellen.
 - In groep 3 meldden 3 van de 13 (23,1%) deelnemers die de onderzoeksmedicatie gebruikten tijdens deel 2 van het onderzoek een laag aantal rode bloedcellen.
 - In groep 4 meldden 3 van de 6 (50,0%) deelnemers die de onderzoeksmedicatie gebruikten tijdens deel 2 van het onderzoek een laag aantal rode bloedcellen.

Tabel 1. Vaak gerapporteerde medische problemen door onderzoeksdeelnemers tijdens deel 1 van het onderzoek

Medisch probleem	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (75 deelnemers)	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (83 deelnemers)
Laag aantal rode bloedcellen	28 van de 75 deelnemers (37,3%)	17 van de 83 deelnemers (20,5%)
Beschadiging van het netvlies	22 van de 75 deelnemers (29,3%)	10 van de 83 deelnemers (12,0%)
Misselijkheid	30 van de 75 deelnemers (40,0%)	35 van de 83 deelnemers (42,2%)
Dunne ontlasting	33 van de 75 deelnemers (44,0%)	26 van de 83 deelnemers (31,3%)
Braken	17 van de 75 deelnemers (22,7%)	25 van de 83 deelnemers (30,1%)
Constipatie	22 van de 75 deelnemers (29,3%)	14 van de 83 deelnemers (16,9%)
Zich vermoeid voelen	31 van de 75 deelnemers (41,3%)	27 van de 83 deelnemers (32,5%)
Koorts	13 van de 75 deelnemers (17,3%)	17 van de 83 deelnemers (20,5%)

Tabel 1. Vaak gerapporteerde medische problemen door onderzoeksdeelnemers tijdens deel 1 van het onderzoek

Medisch probleem	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (75 deelnemers)	Encorafenib 450 mg + Binimetinib 45 mg (83 deelnemers)
Verhoogde hoeveelheid spiereiwitten (creatinine fosfokinase) in het bloed	38 van de 75 deelnemers (50,7%)	11 van de 83 deelnemers (13,3%)
Gewrichtspijn	26 van de 75 deelnemers (34,7%)	15 van de 83 deelnemers (18,1%)
Spierkrampen	16 van de 75 deelnemers (21,3%)	7 van de 83 deelnemers (8,4%)
Rugpijn	16 van de 75 deelnemers (21,3%)	6 van de 83 deelnemers (7,2%)

Tabel 2. Vaak gerapporteerde medische problemen door onderzoeksdeelnemers tijdens deel 2 van het onderzoek

Medisch probleem	(Groep 1) Encorafenib + Binimetinib + Ribociclib (38 deelnemers)	(Groep 2) Encorafenib + Binimetinib + Infigratinib (1 deelnemer)	(Groep 3) Encorafenib + Binimetinib + Capmatinib (13 deelnemers)	(Groep 4) Encorafenib + Binimetinib + Buparlisib (6 deelnemers)
Laag aantal rode bloedcellen	10 van de 38 deelnemers (26,3%)	0 van de 1 deelnemer (0%)	3 van de 13 deelnemers (23,1%)	3 van de 6 deelnemers (50,0%)
Misselijkheid	15 van de 38 deelnemers (39,5%)	0 van de 1 deelnemer (0%)	3 van de 13 deelnemers (23,1%)	2 van de 6 deelnemers (33,3%)
Braken	10 van de 38 deelnemers (26,3%)	0 van de 1 deelnemer (0%)	1 van de 13 deelnemers (7,7%)	1 van de 6 deelnemers (16,7%)
Dunne ontlasting	9 van de 38 deelnemers (23,7%)	0 van de 1 deelnemer (0%)	2 van de 13 deelnemers (15,4%)	1 van de 6 deelnemers (16,7%)
Koorts	8 van de 38 deelnemers (21,1%)	0 van de 1 deelnemer (0%)	1 van de 13 deelnemers (7,7%)	2 van de 6 deelnemers (33,3%)

Tabel 2. Vaak gerapporteerde medische problemen door onderzoeksdeelnemers tijdens deel 2 van het onderzoek

Medisch probleem	(Groep 1) Encorafenib + Binimetinib + Ribociclib (38 deelnemers)	(Groep 2) Encorafenib + Binimetinib + Infigratinib (1 deelnemer)	(Groep 3) Encorafenib + Binimetinib + Capmatinib (13 deelnemers)	(Groep 4) Encorafenib + Binimetinib + Buparlisib (6 deelnemers)
Zwelling van de enkels en voeten (door vochtretentie)	4 van de 38 deelnemers (10,5%)	0 van de 1 deelnemer (0%)	3 van de 13 deelnemers (23,1%)	1 van de 6 deelnemers (16,7%)
Levertest-enzym verhoogd	4 van de 38 deelnemers (10,5%)	0 van de 1 deelnemer (0%)	0 van de 13 deelnemers (0%)	2 van de 6 deelnemers (33,3%)
Rugpijn	5 van de 38 deelnemers (13,2%)	0 van de 1 deelnemer (0%)	0 van de 13 deelnemers (0%)	2 van de 6 deelnemers (33,3%)

Hadden de onderzoeksdeelnemers ernstige medische problemen?

Een medisch probleem wordt als ‘ernstig’ beschouwd als het levensbedreigend is, er een ziekenhuisopname nodig is of het aanhoudende problemen veroorzaakt.

In deel 1 van het onderzoek ondervonden in totaal 84 deelnemers ernstige medische problemen. Zevenenveertig (47) deelnemers (62,7% of 47 van de 75 deelnemers) in groep A en 37 deelnemers (44,6%, of 37 van de 83 deelnemers) in groep B meldden ernstige medische problemen. De meest voorkomende ernstige medische problemen die tijdens deel 1 van het onderzoek werden gemeld, waren misselijkheid en braken. De onderzoekers dachten dat ernstige medische problemen gerelateerd aan de onderzoeksmedicatie die bij meer dan 1 deelnemer werden gemeld, braken, misselijkheid, verhoogd spiereiwit (creatininefosfokinase) in het bloed (creatinine fosfokinase) en koorts waren.

In deel 2 van het onderzoek ondervonden 19 deelnemers (50%, of 19 van de 38 deelnemers) in groep 1, 6 deelnemers (46,2%, of 6 van de 13 deelnemers) in groep 3, 4 deelnemers (66,7%, of 4 van de 6 deelnemers) in groep 4 ernstige medische problemen. Geen enkele deelnemer in groep 2 ondervond een ernstig medisch probleem. Ernstige medische problemen gerelateerd aan de onderzoeksbehandeling waren een toename van de leverenzymen zoals alanineaminotransferase en aspartaataminotransferase, beroerte, misselijkheid, ontsteking in de dikke darm en bloeding in de slokdarm, maag of dunne darm.

In totaal overleden tijdens deel 1 van het onderzoek 49 van de 158 deelnemers. Van deze 49 deelnemers, overleden 24 tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie.

In totaal overleden tijdens deel 2 van het onderzoek 41 van de 58 deelnemers. Van deze 41 deelnemers, overleden 12 tijdens de behandeling of binnen 30 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie. De meest voorkomende reden voor overlijden in zowel deel 1 als deel 2 was cancerus melanoom. Eén deelnemer in deel 1 overleed als gevolg van intestinale massa (zweren in de darm), ook wel ileocelae ulceratieve massa genoemd. De onderzoekers zijn van mening

dat overlijden als gevolg van intestinale massa kan worden beschouwd als gerelateerd aan de onderzoeksmedicatie.

Waar vind ik meer informatie over dit onderzoek?

Neem contact op met de arts of het personeel van uw onderzoekscentrum als u vragen hebt over de resultaten van uw onderzoek.

Meer informatie over het onderzoeksprotocol vindt u op:

www.pfizer.com/research/ research_clinical_trials/trial_results	Gebruik het protocolnummer C4221013
---	--

Het volledige wetenschappelijke verslag van dit onderzoek is online beschikbaar op:

www.clinicaltrials.gov	Gebruik het onderzoeksnummer NCT02159066
www.clinicaltrialsregister.eu	Gebruik de onderzoekscode 2013-004552-38

Onthoud dat de onderzoekers kijken naar de resultaten van vele onderzoeken om uit te vinden welke geneesmiddelen kunnen werken en veilig zijn voor patiënten.

Indien u hebt meegedaan aan dit
onderzoek willen we u nogmaals
hartelijk danken voor uw vrijwillige
deelname.

Wij proberen door onderzoek de beste



methodes te vinden om patiënten te helpen, en u hebt ons daarbij geholpen!