

Het MILO-onderzoek (MEK Inhibitor in Low-grade Serous Ovarian Cancer): Een multinationaal, gerandomiseerd, open-label fase 3 onderzoek naar MEK162 versus chemotherapie naar keuze van de arts bij patiënten met recurrenente of persisterende laaggradige sereuze carcinomen van de eierstokken, de eileiders of het primaire peritoneum

Gepubliceerd: 19-12-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

De primaire en belangrijke doelstellingen van de studie is: • Het aantonen van superieure werkzaamheid (langere progressievrije overleving [PFS - *progression-free survival*]) met MEK162 tegenover de keuze van de arts voor geselecteerde...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasma's maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45111

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ENGOT-ov11/MILO studie

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasma maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

Eierstokkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Array BioPharma Inc.

Overige ondersteuning: Array Biopharma;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chemotherapie, eierstokkanker, MEK162

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

- Progressievrije overleving, zoals bepaald door het geblindeerde, onafhankelijke, centrale controleorgaan (BICR - *blinded independent central review*). De beoordelingen van de plaatselijke onderzoeker worden als ondersteunende analyses gebruikt

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Algemene overleving
- Percentage voor objectieve respons (ORR - *objective response rate*), zoals gedefinieerd aan de hand van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), versie 1.1
- Duur van de respons (DOR - *duration of response*)

- Percentage voor ziekte onder controle (DCR - *disease control rate*),
gedefinieerd als een beste respons hebben bereikt voor complete respons (CR) of
partiële respons (PR), of stabiele ziekte (SD - *stable disease*), vastgelegd
in week 24 of later
- Incidentie en ernst van ongewenste voorvallen (AE*s - *adverse events*),
geclassificeerd volgens de National Cancer Institute Common Terminology
Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versie 4.03
- Veranderingen in klinische laboratoriumparameters
- Beoordeling aan de hand van vragenlijsten over de kwaliteit van leven (QOL -
quality-of-life): European Organization for Research and Treatment of Cancer
(EORTC) QLQ C30, EORTC QLQ-OV28 en Functional Assessment of Cancer Therapy
(FACT)/Gynecologic Oncology Group (GOG)-Neurotoxicity (NTX)
- Plasmaconcentratie/tijd-profielen en FK parameters op basis van het model
voor MEK162 (en metaboliet AR00426032, indien mogelijk) bij een subgroep van de
patiënten die naar MEK162 zijn gerandomiseerd
- Gedurende de crossoverperiode, na falen van de chemotherapie volgens de keuze
van de arts in de gerandomiseerde periode:
 - o Progressie-vrije overleving zoals vastgesteld door beoordelingen
door lokale onderzoeker
 - o Objectieve responsratio zoals gedefinieerd door RECIST, Versie
1.1
 - o Duur van de respons
 - o Incidentie en ernst van AE*s, volgens de gradatie van de NCI
CTCAE, Versie 4.03

- o Veranderingen in klinische laboratoriumparameters
- o Beoordeling door middel van de QOL vragenlijsten EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OV28 en FACT/GOG-NTX

Verkennde eindpunten:

- In tumorweefsel, indien beschikbaar en indien mogelijk:
 - o Mutaties in kankergeassocieerde en chemotherapie/metabolisme-gerelateerde genen
 - o Gehaltes en activeringsstatussen van apoptosegerelateerde eiwitten en geassocieerde messenger-ribonucleïnezuur (mRNA) transcripties
 - o Gehaltes en activeringsstatussen van RAS (rat sarcoma viral oncogene)/RAF (v-Raf murine sarcoma viral oncogene)/MEK (mitogen-activated protein kinase kinase)/ERK (extracellular signal-regulated kinase) signaalroute-eiwitten, en geassocieerde mRNA transcripties en regulerende moleculen
- In bloedstalen, indien mogelijk:
 - o Analyse van genetische varianten van het UGT1A1-gen bij een subgroep van de patiënten die naar MEK162 zijn gerandomiseerd

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Laaggradige sereuze carcinomen van de eierstokken, eileider en primaire buikvlies zijn zeldzame tumoren waarvoor de huidige therapieën maar een

beperkte werkzaamheid hebben. Een Fase 2 studie ter evaluatie van de MEK-inhibitor selumetinib toonde een objectieve respons van 15%, een klinisch voordeel van 81% en een mediane progressievrije overleving van 11 maanden. Deze Fase 3 is ontworpen om de doeltreffendheid van de MEK remmer MEK162 bij patiënten met terugkerende of persistent LGS eierstokkanker, eileider of primaire buikvlies te evalueren. Voorgaande studies met deze inhibitor bij patiënten met een andere soort kanker hebben aangetoond dat er meer kans is op langere progressievrije overleving of langere algemene overleving

Doel van het onderzoek

De primaire en belangrijkske doelstellingen van de studie is:

- Het aantonen van superieure werkzaamheid (langere progressievrije overleving [PFS - *progression-free survival*]) met MEK162 tegenover de keuze van de arts voor geselecteerde chemotherapieën (liposomaal doxorubicine, paclitaxel en topotecan)

Andere secundaire doelstellingen:

- Het verzamelen van bijkomende schattingen voor de werkzaamheid van MEK162 tegenover de keuze van de arts voor geselecteerde chemotherapieën
- Het kenschetsen van het veiligheidsprofiel van MEK162 tegenover de keuze van de arts voor geselecteerde chemotherapieën
- Het beoordelen van het effect op de algemene gezondheidsstatus van MEK162 tegenover de keuze van de arts voor geselecteerde chemotherapieën
- Het kenschetsen van de farmacokinetiek (FK) van MEK162 in plasma bij deze patiëntenpopulatie
- Gedurende de crossoverperiode, na falen van de chemotherapie volgens de arts in de gerandomiseerde periode:
 - o Vaststellen van de werkzaamheid van MEK162
 - o Kenschetsen van het veiligheidsprofiel van MEK162
 - o Beoordelen van het effect op de algemene gezondheidsstatus van MEK162

Verkennde doelstellingen:

- Het beoordelen van mogelijke voorspellende biomarkers voor de klinische activiteit van MEK162

Onderzoeksopzet

Opmerking: Per 1 april 2016 werden screening en randomisatie in de studie gestaakt.

Deze multinationale, gerandomiseerde, open-label, fase 3-studie evalueert MEK162 tegenover geselecteerde chemotherapieën volgens keuze van de arts bij patiënten met LGS carcinomen van de eierstok, de eileider of het primaire peritoneum en met een recidiverende of persisterende ziekte na ten minste 1 voorafgaande chemotherapie op basis van platina en hoogstens 3 voorafgaande

chemotherapielijnen (zie afbeelding 1). Van patiënten die na een therapie een CR hebben bereikt en die na de laatste therapie opnieuw kankercellen hebben, wordt gezegd dat ze een recidiverende ziekte hebben. Persisterende ziekte verwijst naar het feit dat er tijdens en na de laatste therapie resten zijn van kankergroei of dat er kankercellen zijn achtergebleven die persisterend zijn. Deze studie bestaat uit 2 perioden, een gerandomiseerde periode en een crossoverperiode tot MEK162 behandeling na falen van de chemotherapiebehandeling volgens keuze van de arts in de gerandomiseerde periode.

Gerandomiseerde periode

Voorafgaand aan de randomisatie is een centrale pathologische beoordeling nodig van een gearcheveerd, histologisch tumorstaal van de patiënt dat bij de screening is genomen zodat de diagnose van LGS carcinoom kan worden bevestigd. Indien er geen geschikt gearcheveerd tumorstaal beschikbaar is om de diagnose van LGS carcinoom te kunnen bevestigen, is een tumorbiopsie noodzakelijk met bijkomende toestemming van de patiënt. Alleen die patiënten bij wie LGS carcinoom wordt bevestigd aan de hand van de centrale pathologische beoordeling en die aan alle geschiktheidscriteria voldoen, zullen worden gerandomiseerd. Alle patiënten moeten volgens het BICR een meetbare ziekte hebben, zoals gedefinieerd volgens RECIST, versie 1.1.

De patiënten worden gestratificeerd volgens hun laatste platinavrij interval (PFI - *platinum-free interval*; ≤ 182 dagen vs. > 182 dagen) en aantal voorafgaande systemische behandelingschema's (1 à 2 vs. > 2), en worden vervolgens in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar MEK162 of chemotherapie volgens de keuze van de arts (liposomaal doxorubicine, paclitaxel of topotecan).

Platinavrij interval is de periode vanaf de datum van de laatste dosis platina tot de datum van progressieve ziekte (PD - *progressive disease*) met dat behandelingschema (gedefinieerd als radiologische en/of klinische progressie; een toename van alleen CA 125 [cancer antigen-125] is niet voldoende) of de start van een volgende therapie, waarbij wat het eerst voorvalt doorslaggevend is. Een onderhoudstherapie zonder platina (bv. langere behandeling met taxaan) telt niet mee als een andere, volgende therapie. Het platinavrije interval voor de recentste platinatherapie moet worden berekend voordat de randomisatie plaatsvindt ten behoeve van de stratificatie. Voorafgaande systemische behandelingschema's bestaan uit zowel chemotherapieën als hormonale therapieën die op eender welke wijze kunnen zijn toegediend. Ten behoeve van de stratificatie kan een eerstelijnstherapie bestaan uit een neoadjuvante en adjuvante therapie en die wordt als 1 voorafgaand systemisch behandelingschema beschouwd. Het randomisatieschema wordt opgesteld en beheerd door een onafhankelijk statisticus die niet is aangesteld voor ondersteuning van de studie en wordt geïmplementeerd middels een extern interactief webresponssysteem (IWRS). Zodra een patiënt gerandomiseerd is, worden de werkzaamheid, veiligheid en algemene gezondheidsstatus op bepaalde tijdpunten beoordeeld. Het tumorweefsel, indien beschikbaar na de centrale pathologische beoordeling en met toestemming van de patiënt, wordt beoordeeld voor mutaties en variaties in kopienummer in kankergerelateerde (inclusief RAS/RAF) en

chemotherapie/metabolisme-gerelateerde genen. Met toestemming van de patiënt kan het tumorweefsel ook worden geanalyseerd voor verkennende biomarkers. Bovendien worden bij een subgroep van patiënten die naar MEK162 zijn gerandomiseerd vóór en na de dosis bloedstalen afgenomen op bepaalde dagen, opdat de FK van MEK162 in plasma kan worden bepaald bij deze patiëntenpopulatie. Bij diezelfde subgroep van patiënten wordt, met toestemming van de patiënt, ook een bloedstaal vóór toediening van de dosis afgenomen voor analyse van genetische varianten van het UDP glucuronosyltransferase (UGT)1A1-gen zodat het effect kan worden onderzocht van de genetische variant UGT1A1 bij blootstelling aan MEK162. Met toestemming van de patiënt kunnen deze bloedstalen ook worden geanalyseerd voor verkennende biomarkers. Volgens protocolversie 6 (datum 15 maart 2017) wordt de BICR-evaluatie van tumorbeoordelingen niet langer uitgevoerd; Tumorbeoordelingen in zowel de gerandomiseerde als cross-over periode zullen door de onderzoekscentra worden uitgevoerd volgens lokale standaarden. Resultaten van de tumorbeoordelingen worden alleen in patiëntendossiers bewaard en worden niet meer in de eCRFs ingevoerd. Alle laboratoriumonderzoeken worden uitgevoerd door een centraal laboratorium en door het plaatselijke laboratorium als er sneller resultaten nodig zijn om een beslissing te nemen met betrekking tot de behandeling of voor de veiligheid van de patiënt. Alle patiënten worden tot ongeveer 30 dagen na de laatste dosis van het studiegeneesmiddel opgevolgd voor de veiligheid. Na de opvolgingsperiode voor de veiligheid zullen de patiënten uit het onderzoek worden gehaald.

Crossoverperiode

Per protocol versie 6, crossover van de chemotherapiebehandeling volgens keuze van de arts naar MEK162 behandeling is niet meer toegestaan. Voor de studie is er een onafhankelijke commissie die de gegevens controleert (DMC - *Data Monitoring Committee*) die de veiligheidsgegevens regelmatig zal controleren en de tussentijdse werkzaamheidsanalyse zal uitvoeren. Een tussentijdse werkzaamheidsanalyse voor futiliteit zal worden uitgevoerd na een vooraf bepaald aantal voorvallen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die gerandomiseerd zijn naar een behandeling met MEK162 nemen vanaf dag 1 en zonder onderbreking tweemaal daags (b.i.d.) 45 mg oraal (p.o.) met water in. Patiënten moeten nuchter zijn vanaf 2 uren vóór elke dosis tot 1 uur erna. Patiënten die gerandomiseerd zijn naar de groep met chemotherapie volgens keuze van de arts krijgen een van de volgende therapieën, indien die binnen het betreffende land beschikbaar is en goedgekeurd is voor de behandeling van eierstokkanker: • liposomaal doxorubicine 40 mg/m² intraveneus (i.v.) op dag 1 van elke cyclus van 28 dagen; • paclitaxel 80 mg/m² i.v. op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen; • topotecan 1,25 mg/m² i.v. op dag 1 tot en met 5 van elke cyclus van 21 dagen. Patiënten die gerandomiseerd zijn naar de groep met chemotherapie volgens keuze van de arts dienen een therapie te krijgen die de onderzoeker geschikt acht met inachtneming van de medische voorgeschiedenis en voorafgaande behandeling(en) van de patiënt en andere relevante factoren. Minstens 3 dagen vóór de

randomisatie moet de onderzoeker zeggen welke chemotherapie de arts kiest voor de patiënt als de patiënt deze behandelingsgroep bij de randomisatie toegewezen kreeg. Patiënten moeten binnen 5 dagen na de randomisatie hun eerste dosis van het studiegeneesmiddel krijgen. Primary: • Progression-free survival as determined by the blinded independent central review (BICR). The local Investigator assessments will be used as supportive analyses Key Secondary: • Overall survival Patiënten krijgen premedicatie voorafgaand aan het infuus van de chemotherapie, in overeenstemming met de zorgstandaard van de instelling. In overeenstemming met de zorgstandaard van de instelling kunnen er hematologische groeifactoren worden gegeven. Indien nodig kan de dosis van het studiegeneesmiddel van een patiënt worden verlaagd of onderbroken volgens de aanpassingen van behandeling die in het protocol zijn vastgelegd.

Inschatting van belasting en risico

Het voordeel van deze behandeling is de toename van de progressie-vrije overleving van de patient.

Contactpersonen

Publiek

Array BioPharma Inc.

Walnut Street 3200
Boulder, Colorado 80301
US

Wetenschappelijk

Array BioPharma Inc.

Walnut Street 3200
Boulder, Colorado 80301
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. • Schriftelijke toestemming
2. Diagnose LGS carcinoom van het ovarium, de tuba uterina of het primaire peritoneum (invasief micropapillair sereus carcinoom of invasief sereus carcinoom graad 1), histologisch bevestigd en gecontroleerd door centrale pathologische beoordeling.
3. Recidiverende of persistente aandoening die is verergerd (gedefinieerd als radiologische en/of klinische progressie; een toename van CA 125 alleen is niet voldoende) tijdens of na de laatste behandeling (d.w.z. chemotherapie, hormonale therapie, chirurgische ingreep) en niet kan worden behandeld via chirurgie met mogelijk curatieve intentie, zoals vastgesteld door de behandelend arts. Van een recidiverende aandoening wordt gesproken bij patiënten die na de therapie een CR hebben laten zien, maar bij wie na de behandeling kankercellen terugkomen. Van een persisterende aandoening wordt gesproken als achtergebleven tumoren of cellen tijdens en na de laatste behandeling blijven bestaan.
4. Moet minimaal 1 eerdere op platinum gebaseerde chemotherapiebehandeling hebben gehad, maar niet meer dan 3 lijnen eerdere chemotherapiebehandeling, waarbij geen limiet geldt voor het aantal lijnen eerdere hormonale therapie. Onder eerstelijnsbehandeling kunnen ook neoadjuvante en adjuvante therapie vallen, meetellend als 1 eerdere systemische behandeling.
5. Beschikbaarheid van bewaard tumormonster (excisiebiopsie of dikkenaaldbiopsie) ter bevestiging van de diagnose LGS carcinoom. Indien er geen geschikt bewaard tumormonster beschikbaar is: bereidheid om in te stemmen met weefselbiopsie.
6. Geschikt voor behandeling met minimaal één van de aangewezen chemotherapieopties (liposomale doxorubicine, paclitaxel of topotecan), zoals bepaald door de onderzoeker, gezien de medische voorgeschiedenis van de patiënte, eerdere behandeling(en), beschikbaarheid en goedkeuring van de aangewezen chemotherapieopties voor de behandeling van ovariumcarcinoom in het desbetreffende land en andere relevante factoren.
7. Functionele toestand (performance status; PS) volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 of 1.
8. Ander protocol gedefinieerde inclusiecriteria bestaan.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgeschiedenis van of op dit moment aanwijzingen voor centrale sereuze retinopathie (central serous retinopathy; CSR) of retinale veneuze occlusie (retinal vein occlusion; RVO), of

predisponerende factoren voor CSR of RVO (bijv. ongecontroleerd glaucoom of oculaire hypertensie, ongecontroleerde diabetes mellitus, voorgeschiedenis van hyperviscositeits- of hypercoagulabiliteitssyndroom).

2. Eerdere behandeling met een MEK-remmer of v-raf murien sarcoma viraal oncogeen homoloog B1 (BRAF)-remmer.

3. Voorgeschiedenis van syndroom van Gilbert.

4. Verminderde cardiovasculaire functie of klinisch significante cardiovasculaire aandoeningen

5. Ongecontroleerde of symptomatische hersenmetastasen die niet stabiel zijn, waarvoor steroïden of enzyminducerende anti-epileptica nodig zijn, die potentieel levensbedreigend zijn of waarvoor in de 28 dagen voordat wordt begonnen met het onderzoeksmiddel, bestraling nodig was.

6. Bijkomende maligne tumoren of eerdere maligne tumoren met een ziektevrije periode van minder dan 5 jaar op het tijdstip van randomisatie; patiënten met behoorlijk geresecteerd basalecel- of plaveiselcelcarcinoom, carcinoom in situ van de cervix of ductaal carcinoom in situ kunnen ongeacht het tijdstip van de diagnose worden ingeschreven.

7. Bekende seropositiviteit voor humaan immunodeficiëntievirus (human immunodeficiency virus; HIV), actieve hepatitis B en/of actieve hepatitis C.

8. Ander protocol gedefinieerde inclusiecriteria bestaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	13-11-2014
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Caelyx
Generieke naam:	L01DB - Liposomal doxorubicin - SUB33393
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MEK162
Generieke naam:	ARRY-438162
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Paclitaxel
Generieke naam:	Paclitaxel - SUB09583MIG
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Potactasol
Generieke naam:	L01XX17 - Topotecan - SUB11191MIG
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2014
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-10-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2013-000277-72-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01849874
CCMO	NL46689.042.13

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 24-10-2019

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900