

# Een fase Ib/II, open-label, multi-center, dose escalatie studie met MEK162 in combinatie met panitumumab in volwassen patiënten met een RAS gemuteerde of een wild-type RAS gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Gepubliceerd: 18-10-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van de studie is bepalen van de MTD (Maximal Tolerate Dose) en/of de RP2D (Recommended Phase 2 Dose) voor de combinatie MEK162 en panitumumab, gevolgd door een fase II deel om het klinisch effect te onderzoeken en verder de veiligheid van...

|                             |                                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                       |
| <b>Type aandoening</b>      | Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                 |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON41524

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

MEK162+panitumumab in colorectaal ca (RAS gemuteerd f WT)

### Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

uitgezaaid dikke darm kanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Array Biopharma

**Overige ondersteuning:** Farmaceutische industrie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Colorectal cancer, MEK162 and panitumumab, RAS mutant, wild-type RAS

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Fase Ib: Incidentie van Dose Limiting Toxicities in Cycle 1

Fase II: Overall response rate (ORR) (RECIST v1.1)

### Secundaire uitkomstmaten

Fase Ib en Fase II: Frekwentie en voorkomen van (ernstige) bijwerkingen, veranderingen in laboratorium waarden, vitale functies en ECG.

Alleen Fase Ib: Objectieve Response Rate (ORR), Progressie-vrije overleving, (PFS), duur van de response

(DOR), \*Disease control rate\* (DCR) conform RECIST v1.1

Alleen Fase II: Progressie-vrije overleving, (PFS), duur van de response,

(DOR), \*Disease control rate\* (DCR) conform RECIST v1.1

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Colorectale kanker (CRC) staat op de 4e plaats van meest vastgestelde vormen van kanker en op de 2e plaats van doodsoorzaken t.g.v. kanker in de EU en VS. In het laatste decennium is aanzienlijke vooruitgang geboekt bij de behandeling van gemetastaseerde CRC (mCRC), die de totale overleving deed toenemen. Dit komt door de toevoeging van irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab, cetuximab en

panitumumab aan de standaardbehandeling met 5-FU/leucovorin. Veel patiënten ontwikkelen echter op enig moment resistentie tegen deze middelen. Er is dus behoefte aan nieuwe middelen om resistente tumoren te behandelen.

De anti-EGFR monoklonale antilichamen cetuximab en panitumumab waren in het begin uitgetest als monotherapie bij patiënten met EGFR-positieve tumoren, die resistent waren geworden voor standaardchemotherapie. Uit latere studies bleek dat oncogene activatie van systemen lager dan de EGFR, zoals mutaties van KRAS, een belangrijke rol spelen bij de progressie van CRC.

KRAS mutaties, die in ongeveer 40% van alle coloncarcinoom patiënten aanwezig is, blijken belangrijke voorspellende markers te zijn van primaire resistentie voor anti-EGFR monoclonale antilichamen. Dit betekent een beperking in mogelijke behandelopties voor patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

Voor patiënten met een wild-type KRAS colorectaal carcinoom is een behandeling met een anti-EGFR monoclonale antilichaam een belangrijke optie. Resistentie treedt echter op na enkele maanden behandeling. Het is niet bekend wat het onderliggende mechanisme is dat dit veroorzaakt, maar uit recente onderzoeksgegevens wordt de aanwezigheid van KRAS mutaties als potentiële en meest voorkomende drijver gezien voor het ontstaan van resistentie voor anti-EGFR monoclonale antilichamen. Het toevoegen van een MEK-remmer wordt gezien als een strategie om resistentie voor anti-EGFR monoclonale antilichamen te voorkomen. In een klinische studie (Deming 2012) is activiteit waargenomen bij gebruik van deze combinatie. Deze bevindingen laten zien dat het tegelijk remmen van zowel EGFR als MEK mogelijk een nieuwe behandelmogelijkheid kan worden voor patiënten met gemetastaseerde colorectaal carcinoom, die progressie vertonen op bestaande therapieën

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van de studie is bepalen van de MTD (Maximal Tolerate Dose) en/of de RP2D (Recommended Phase 2 Dose) voor de combinatie MEK162 en panitumumab, gevolgd door een fase II deel om het klinisch effect te onderzoeken en verder de veiligheid van de combinatie in specifieke patiëntenpopulaties.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een multi-center, fase Ib/II studie. Patiënten worden behandeld tot progressie van de ziekte, onacceptabele Bijwerkingen of terugtrekken van de toestemming.

Cohorten met patiënten worden behandeld in de dosisescalatie fase met de combinatie tot de MTD/RP2D van de combinatie is vastgesteld.

Nadat de MTD/RP2D is vastgesteld zullen meer patiënten geïncludeerd worden in 4 verschillende armen in het fase II deel.

Arm 1: RAS gemuteerde mCRC patiënten, niet eerder behandeld met een EGFR remmer, incl. EGFR tyrosine kinase remmer en/of een anti-EGFR monoclonale antilichaam.

Arm 2: RAS gemuteerde mCRC patiënten, die eerder behandeld werden met een anti-EGFR monoclonale antilichaam, maar niet eerder behandeld met een EGFR tyrosine kinase remmer .

Arm 3 patiënten met een wild-type RAS mCRC, die eerder behandeld werden met een anti-EGFR monoclonale antilichaam, maar niet eerder behandeld met een EGFR tyrosine kinase remmer

Arm 4: patiënten met een wild-type RAS mCRC niet eerder behandeld met een EGFR remmer, incl. EGFR tyrosine kinase remmer en/of een anti-EGFR monoclonale antilichaam.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

MEK162, orale medicatie 15mg tabletten. Startdosering 2 x daags 45mg Panitumumab intraveneus toegediend via infuus. Startdosering 6mg/kg iedere 2 weken.

## **Inschatting van belasting en risico**

Risico's van de studiemedicatie

De belangrijkste bijwerkingen van MEK162 (alleen) zijn: Huidirritatie, diarree, vochtophoping, verhoogd creatine kinase (indicatie voor spierafbraak), moeheid, misselijkheid (met en zonder braken), veranderingen in het zicht (door het vertroebelen van het zicht of zwelling in en rondom de ogen), obstipatie, droge mond, droge huid, stomatitis/mucositis, verlies van eetlust, haaruitval, smaakverlies, hoge bloeddruk, indigestie, spierpijn, koorts, anemie, verhoogde leverfunctie waarden.

De belangrijkste bijwerkingen van panitumumab zijn: infusie reacties, allergische reacties, huiduitslag, droge huid, jeukende huid, anemie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, conjunctivitis, haaruitval, stomatitis, diarree, misselijkheid, braken, buikpijn, obstipatie, anorexie, gewichtsverlies, moeheid, koorts, krachteloosheid, perifeer oedeem, rugpijn, slapeloosheid, hoesten en kortademigheid.

Risico's van onderzoeken in de studie zoals bloedafnames, het maken van scans zoals MUGA scans en CT-scans.

Belasting

4 bezoeken gedurende Cycle 1 en 2, en 2 bezoeken gedurende alle volgende cycles. De bezoeken duren 1 tot 4 uur.

Bloedafnames bij elk bezoek, variërend van 5 tot 15 ml per keer, afhankelijk van de bepaling die onderzocht wordt.

Wekelijkse ECG monitoring gedurende Cycle 1, tijdens Cycle 2 om de week en vanaf cycle 3 aan het begin van iedere cycle. Echocardiogram of een MUGA-scan van het hart bij screening en cycle 2. Daarna elke 3 cycles.

Oogonderzoeken (spleetlamp, gezichtsscherpte, gezichtsveld, oogdrukmeting, fundoscopie en fluorescentie angiografie en/of ERT indien nodig.

Tumor metingen bij screening, daarna iedere 2 cycles.

Tumor biopsie bij screening en relaps (fase II).

Follow-up voor survival (fase II).

Het gebruik van adequate anti-conceptie voor vrouwelijk en mannelijke patiënten en hun partners (indien van toepassing) gedurende de studie tot 90 dagen na laatste inname.

## Contactpersonen

### Publiek

Array Biopharma

Walnut Street, 3200  
Boulder CO 80301  
US

### Wetenschappelijk

Array Biopharma

Walnut Street, 3200  
Boulder CO 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. Histologische of cytologische bevestiging van gemetastaseerd colorectal carcinoom.
2. Progressie op of na standaard therapie of voor wie geen standaard therapie is.
3. Medische voorgeschiedenis met gedocumenteerde WT RAS of afwijkende mutaties in exon 2 (codons 12/13), 3 (codons 59/61) of 4 (codons 117/146) in KRAS of NRAS.
4. Alleen in fase Ib: Beschikbaarheid van tumormateriaal. Nieuw biopt of als dit niet mogelijk is gearhiveerd tumormateriaal met een pathologie verslag.
5. Alleen in fase II: Beschikbaarheid van vers tumor materiaal voor het bepalen van de RAS mutatie status voor screening. Dit tumor materiaal moet afgenomen zijn na de laatste anti-tumor behandeling en mag niet ouder zijn dan 3 maanden voor de start van de behandeling in deze studie.
6. Aanwezigheid van meetbare ziekte conform RECIST criteria v1.1.
7. ECOG performance status  $\leq 2$ .

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Fase II alleen armen 1 en 4: eerdere behandeling met cetuximab, panitumumab, en/of andere EGFR inhibitors
2. Eerdere behandeling met een MEK-inhibitor
3. Bekend met (ernstige) infusie reactie op monoclonale antilichamen
4. Bekend met een overgevoeligheid voor en/of een contra-indicatie voor een van de twee middelen die in de studie gebruikt worden.
5. Symptomatische of onbehandelde leptomeningeale ziekte.
6. Symptomatische hersenmetastasen.
7. Bekend met of aanwijzingen voor de aanwezigheid van centrale sereuze retinopathie (CSR), occlusie van de vena centralis retinae (RVO) of andere ophthalmologische pathologie bij baseline wat een risico kan vormen voor CSR/RVO.
8. Bekend met ontstekingen van het hoornvlies (keratitis) of ulcererende keratitis.
9. Bekend met acute of chronische pancreatitis.
10. Klinisch significante cardiale aandoeningen inclusief:
  - Hartfalen (NYHA grade  $\geq 2$ ),
  - Linker ventrikel ejectie fractie (LVEF)  $< 45\%$
  - Ongecontroleerde hypertensie gedefinieerd:  $> 140$  (systolisch) /  $100$  (diastolisch) mmHg
  - Bekend met een ventriculaire aritmie of atriumfibrilleren
  - Klinisch significante bradycardie in rust
  - Instabiele angina pectoris  $\leq 3$  maanden voor start studiemedicatie
  - Acute Myocard Infarct  $\leq 3$  maanden voor start studiemedicatie
  - QTcF  $> 480$  msec
11. Een van de volgende laboratorium waarden bij baseline:
  - Absolute neutrofielen  $< 1.5 \times 10^9/L$
  - Thrombocyten  $< 100 \times 10^9/L$
  - Hemoglobine  $< 9.0$  g/dL ( $= 6.2$  mmol/L)

- Serum kreatinine  $>1.5 \times$  bovengrens van normaal (ULN) of een (berekende of gemeten) kreatinine klaring  $< 50\%$  ondergrens van normaal (LLN)
  - Total bilirubin  $>1.5 \times$  bovengrens van normaal (ULN)
  - AST/SGOT of ALT/SGPT  $> 2.5 \times$  bovengrens van normaal (ULN), of  $> 5 \times$  ULN bij levermetastasen
  - Magnesium  $<$  ondergrens van normaal
12. Verminderde functie van het maagdarmsstelsel welke de absorptie van MEK162 significant beïnvloedt.
13. Eerdere maligniteiten met uitzondering van goed behandelde basal cel carcinoom of plaveiselcel carcinoom van de huid, in situ cervix carcinoom of andere tumoren die curatief behandeld zijn en waarbij minimaal 3 jaar voor start studie geen tekenen van relapse zijn waargenomen.
14. Bekend met een trombo-embolie of cerebro vasculaire accidenten in de 6 maanden voorafgaand aan de studie.
15. Radiotherapie op  $> 30\%$  van het beenmerg, chemotherapie, behandelingen met biologicals (bijv antilichamen)  $\leq 4$  weken (6 weken voor nitrosourea, mitomycin-C), of behandeling met klein molecuulair stoffen  $\leq 5 \times$  halfwaardetijd van deze stoffen (of  $\leq 4$  weken als deze niet bekend is) en bijwerkingen die niet hersteld zijn tot graad 1 (CTCAE) (muv haaruitval).
16. Zware chirurgische ingrepen binnen 2 weken vóór aanvang van de studiemedicatie of niet voldoende hersteld na een operatie.
17. Bekend met HIV.
18. Andere ernstige, acute of chronische medische of psychische conditie en abnormale labuitslagen

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 26-02-2014

Aantal proefpersonen: 7

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Vectibix                                               |
| Generieke naam: | panitumumab                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                                              |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 18-10-2013                                                                                   |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                             |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 29-01-2014                                                                                   |
| Soort:              | Eerste indiening                                                                             |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 23-04-2014                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 14-05-2014                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 15-10-2014                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 17-10-2014                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |

|                     |                                                                                              |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 14-11-2014                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 20-11-2014                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 22-06-2015                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 26-06-2015                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 29-10-2015                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                              |
| Datum:              | 12-11-2015                                                                                   |
| Soort:              | Amendement                                                                                   |
| Toetsingscommissie: | PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam) |

## 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            | EUCTR2013-001986-18-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01927341            |
| CCMO               | NL46448.031.13         |