

Een fase 2, gerandomiseerd onderzoek van MLN0128 (een tweeledige TORC1/2-remmer), MLN0128 + MLN1117 (een PI3K α -remmer), wekelijks Paclitaxel, of de combinatie van wekelijks Paclitaxel en MLN0128 bij vrouwen met gevorderde, terugkerende of aanhoudende endometriumkanker

Gepubliceerd: 16-08-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

De primaire doelstelling van dit fase 2-onderzoek bij patiënten met gevorderde endometriumkanker is het vergelijken van de klinische werkzaamheid van MLN0128 + wekelijkse dosis paclitaxel met enkel een wekelijkse dosis paclitaxel bij de tweede- of...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Baarmoeder-, bekken- en ligamentum-latumafwijkingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48725

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C31004

Aandoening

- Baarmoeder-, bekken- en ligamentum-latumafwijkingen

Synoniemen aandoening

baarmoederslijmvlieskanker, endometriumkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Millenium Pharmaceuticals
Overige ondersteuning: Millennium Pharmaceuticals;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: baarmoederkanker, baarmoederslijmvlieskanker, endometriumkanker, gynaecologische kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire

* Bepalen of MLN0128 in combinatie met wekelijks paclitaxel de progressievrije overleving (PFS) verbetert vergeleken met wekelijks paclitaxel alleen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire

* Bepalen of monotherapie met MLN0128 de PFS verbetert vergeleken met wekelijks paclitaxel alleen.

* Bepalen of MLN0128 + MLN1117 de PFS verbetert vergeleken met wekelijks paclitaxel alleen.

* Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van monotherapie met MLN0128, MLN0128 in combinatie met paclitaxel, en MLN0128 + MLN1117.

* Het evalueren van verbetering in de werkzaamheidsmetingen (eindpunten anders dan PFS) van MLN0128 in combinatie met wekelijks paclitaxel, monotherapie met MLN0128, en MLN0128 + MLN1117 ten opzichte van wekelijks paclitaxel alleen.

* Het verzamelen van plasmaconcentratie-tijdgegevens met behulp van beperkte

farmacokinetische (FK) staalname, om bij te dragen aan de toekomstige

FK-populatieanalyse.

Kwaliteit van leven (QoL)

* Het bepalen van de kwaliteit van leven en de symptomen bij patiënten, behandeld met MLN0128 in combinatie met wekelijks paclitaxel, monotherapie met MLN0128, en MLN0128 + MLN1117 ten opzichte van wekelijks paclitaxel alleen.

Verkenkend

* Het identificeren van klinische responsmarkers in gearchiveerde en verse tumorweefselstalen en circulerend tumor-DNA (ctDNA).

* Het identificeren van adaptieve responsmechanismen bij monotherapie met MLN0128 of MLN0128 + MLN1117.

* Het begrijpen van de effecten van genetische polymorfismen van geneesmiddelmetaboliserende enzymen en/of transporters die betrokken kunnen zijn bij de beschikbaarheid van MLN0128 en/of MLN1117 als deel van de FK-populatieanalyses.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Endometriumkanker is de vaakst voorkomende gynaecologische maligniteit met wereldwijd naar schatting 287.000 nieuwe gevallen per jaar.[1] Het is de vierde meest voorkomende maligniteit bij vrouwen in de Verenigde Staten (VS) met naar schatting 52.000 nieuwe gevallen en 8.600 overlijdens in 2013.[2]

Endometriumcarcinomen worden in 2 hoofdtypes (I en II) ingedeeld volgens voorkomen op lichtmicroscopie, klinisch gedrag en epidemiologie. Carcinomen van

type I omvatten tumoren van endometrioïde histologie van graad 1 of 2. Deze bestaan voor ongeveer 80% uit endometriumcarcinomen en hebben doorgaans een gunstige prognose, zijn oestrogeenresponsief en kunnen voorafgegaan worden door een intraepitheliaal neoplasma. Tumoren van type II maken 10% tot 20% van de endometriumcarcinomen uit en omvatten niet alleen endometrioïde tumoren van graad 3, maar ook tumoren van niet-endometrioïde histologie (sereus, heldercellig, mucineus, squameus, overgangscel, mesonefrisch, carcinosarcoom en niet-gedifferentieerd). Deze tumoren zijn vaak hooggradig, hebben een slechte prognose en zijn niet duidelijk geassocieerd met oestrogeenstimulatie. Slechts zelden wordt een voorloperlaesie ontdekt in tumoren van type II.

De systemische behandeling voor gemetastaseerde en recidiverende endometriumkanker bestaat uit een endocriene therapie of een cytotoxische chemotherapie. In niet-gerandomiseerde onderzoeken toonde paclitaxel met carboplatine of cisplatine een responspercentage van > 60% en een mogelijk langere overleving aan vergeleken met de vroegere ervaring met andere therapieën die geen paclitaxel bevatten. Resultaten van gerandomiseerde onderzoeken vertoonden een vergelijkbare respons wanneer paclitaxel werd toegevoegd aan eerstelijnsbehandelingen met platina.[3] Op basis van deze resultaten wordt de voorkeur gegeven aan combinatiebehandelingen op basis van paclitaxel voor eerstelijnschemotherapie van gevorderde en recidiverende endometriumkanker.[4] Volgens de richtlijnen van de *European Society for Medical Oncology* is endometriumkanker die recidiveert na de eerstelijnschemotherapie hoofdzakelijk een chemoresistente ziekte. Er werden verschillende middelen getest in een aantal kleine fase 2-onderzoeken bij patiënten die eerder behandeld waren met chemotherapie, maar de beschikbare opties en respons blijven beperkt.[5] Enkel paclitaxel in een hoge dosis heeft consequent een responspercentage van groter dan 20% aangetoond. Dosisdichte wekelijkse toediening van paclitaxel is een bewezen strategie om de antitumoractiviteit nog verder te stimuleren, en dan vooral bij een herbehandeling. Uit preklinische en klinische studies is gebleken dat de duur van de blootstelling aan paclitaxel een belangrijke bepalende factor is voor het cytotoxische effect ervan. Cytotoxiciteit kan dus verhoogd worden met vrij lage concentraties van paclitaxel op voorwaarde dat de blootstelling langer duurt, bv. via wekelijkse toediening.[6-8]

Endometriumkanker is de vaakst voorkomende gynaecologische maligniteit met wereldwijd naar schatting 287.000 nieuwe gevallen per jaar.[1] Het is de vierde meest voorkomende maligniteit bij vrouwen in de Verenigde Staten (VS) met naar schatting 52.000 nieuwe gevallen en 8.600 overlijdens in 2013.[2]

Endometriumcarcinomen worden in 2 hoofdtypes (I en II) ingedeeld volgens voorkomen op lichtmicroscopie, klinisch gedrag en epidemiologie. Carcinomen van type I omvatten tumoren van endometrioïde histologie van graad 1 of 2. Deze bestaan voor ongeveer 80% uit endometriumcarcinomen en hebben doorgaans een gunstige prognose, zijn oestrogeenresponsief en kunnen voorafgegaan worden door een intraepitheliaal neoplasma. Tumoren van type II maken 10% tot 20% van de endometriumcarcinomen uit en omvatten niet alleen endometrioïde tumoren van graad 3, maar ook tumoren van niet-endometrioïde histologie (sereus, heldercellig, mucineus, squameus, overgangscel, mesonefrisch, carcinosarcoom en

niet-gedifferentieerd). Deze tumoren zijn vaak hooggradig, hebben een slechte prognose en zijn niet duidelijk geassocieerd met oestrogeenstimulatie. Slechts zelden wordt een voorloperlaesie ontdekt in tumoren van type II.

De systemische behandeling voor gemetastaseerde en recidiverende endometriumkanker bestaat uit een endocriene therapie of een cytotoxische chemotherapie. In niet-gerandomiseerde onderzoeken toonde paclitaxel met carboplatine of cisplatine een responspercentage van > 60% en een mogelijk langere overleving aan vergeleken met de vroegere ervaring met andere therapieën die geen paclitaxel bevatten. Resultaten van gerandomiseerde onderzoeken vertoonden een vergelijkbare respons wanneer paclitaxel werd toegevoegd aan eerstelijnsbehandelingen met platina.[3] Op basis van deze resultaten wordt de voorkeur gegeven aan combinatiebehandelingen op basis van paclitaxel voor eerstelijnschemotherapie van gevorderde en recidiverende endometriumkanker.[4] Volgens de richtlijnen van de *European Society for Medical Oncology* is endometriumkanker die recidiveert na de eerstelijnschemotherapie hoofdzakelijk een chemoresistente ziekte. Er werden verschillende middelen getest in een aantal kleine fase 2-onderzoeken bij patiënten die eerder behandeld waren met chemotherapie, maar de beschikbare opties en respons blijven beperkt.[5] Enkel paclitaxel in een hoge dosis heeft consequent een responspercentage van groter dan 20% aangetoond.

Dosisdichte wekelijkse toediening van paclitaxel is een bewezen strategie om de antitumoractiviteit nog verder te stimuleren, en dan vooral bij een herbehandeling. Uit preklinische en klinische studies is gebleken dat de duur van de blootstelling aan paclitaxel een belangrijke bepalende factor is voor het cytotoxische effect ervan. Cytotoxiciteit kan dus verhoogd worden met vrij lage concentraties van paclitaxel op voorwaarde dat de blootstelling langer duurt, bv. via wekelijkse toediening.[6-8]

Endometriumkanker is de vaakst voorkomende gynaecologische maligniteit met wereldwijd naar schatting 287.000 nieuwe gevallen per jaar.[1] Het is de vierde meest voorkomende maligniteit bij vrouwen in de Verenigde Staten (VS) met naar schatting 52.000 nieuwe gevallen en 8.600 overlijdens in 2013.[2]

Endometriumcarcinomen worden in 2 hoofdtypes (I en II) ingedeeld volgens voorkomen op lichtmicroscopie, klinisch gedrag en epidemiologie. Carcinomen van type I omvatten tumoren van endometrioïde histologie van graad 1 of 2. Deze bestaan voor ongeveer 80% uit endometriumcarcinomen en hebben doorgaans een gunstige prognose, zijn oestrogeenresponsief en kunnen voorafgegaan worden door een intraepitheliaal neoplasma. Tumoren van type II maken 10% tot 20% van de endometriumcarcinomen uit en omvatten niet alleen endometrioïde tumoren van graad 3, maar ook tumoren van niet-endometrioïde histologie (sereus, heldercellig, mucineus, squameus, overgangscel, mesonefrisch, carcinosarcoom en niet-gedifferentieerd). Deze tumoren zijn vaak hooggradig, hebben een slechte prognose en zijn niet duidelijk geassocieerd met oestrogeenstimulatie. Slechts zelden wordt een voorloperlaesie ontdekt in tumoren van type II.

De systemische behandeling voor gemetastaseerde en recidiverende endometriumkanker bestaat uit een endocriene therapie of een cytotoxische chemotherapie. In niet-gerandomiseerde onderzoeken toonde paclitaxel met carboplatine of cisplatine een responspercentage van > 60% en een mogelijk

langere overleving aan vergeleken met de vroegere ervaring met andere therapieën die geen paclitaxel bevatten. Resultaten van gerandomiseerde onderzoeken vertoonden een vergelijkbare respons wanneer paclitaxel werd toegevoegd aan eerstelijnsbehandelingen met platina.[3] Op basis van deze resultaten wordt de voorkeur gegeven aan combinatiebehandelingen op basis van paclitaxel voor eerstelijnschemotherapie van gevorderde en recidiverende endometriumkanker.[4] Volgens de richtlijnen van de *European Society for Medical Oncology* is endometriumkanker die recidiveert na de eerstelijnschemotherapie hoofdzakelijk een chemoresistente ziekte. Er werden verschillende middelen getest in een aantal kleine fase 2-onderzoeken bij patiënten die eerder behandeld waren met chemotherapie, maar de beschikbare opties en respons blijven beperkt.[5] Enkel paclitaxel in een hoge dosis heeft consequent een responspercentage van groter dan 20% aangetoond. Dosisdichte wekelijkse toediening van paclitaxel is een bewezen strategie om de antitumoractiviteit nog verder te stimuleren, en dan vooral bij een herbehandeling. Uit preklinische en klinische studies is gebleken dat de duur van de blootstelling aan paclitaxel een belangrijke bepalende factor is voor het cytotoxische effect ervan. Cytotoxiciteit kan dus verhoogd worden met vrij lage concentraties van paclitaxel op voorwaarde dat de blootstelling langer duurt, bv. via wekelijkse toediening.[6-8]

Uit moleculaire studies blijkt dat endometrioïde neoplasma*s een ander genetisch profiel hebben dan niet-endometrioïde neoplasma*s. Endometrioïde carcinomen vormen 3 subgroepen: een groep met hoge percentages microsatellietinstabiliteit, een groep met POLE-mutaties die leiden tot zeer hoge mutatiepercentages en een groep met relatief lage mutatiepercentages die een microsatellietstabiel fenotype vertonen.[35] Ruwweg betekent het dat deze tumoren gedefinieerd worden door een hoog percentage PTEN-mutaties en een relatief gebrek aan TP53-mutaties. Specifieke mutaties in FGFR2-, ERBB2-, PIK3CA-, PIK3R1-, KRAS-, SOX17- en CTNNB1-genen (* catenine) worden ook geassocieerd met dit tumortype.[35,36] Daarentegen vertonen sereuze en sereusachtige endometriumcarcinomen op grote schaal somatische copynombervariaties. Vaak voorkomende moleculaire bevindingen in het sereuze subtype omvatten naast p53- en PIK3CA-mutaties ook ERBB2- en KRAS-amplificaties en PTEN deleties.[35,37] Ondanks deze genetische verschillen tussen endometrioïde en niet endometrioïde carcinomen is het duidelijk dat beide histologische populaties hoge percentages genomische variaties vertonen van de PI3K-AKT-mTOR-route, die gevoelig kunnen zijn voor een behandeling met een dubbele TORC1/TORC2-remmer zoals MLN0128. Bovendien zou de combinatie van een PI3K α -remmer (MLN1117) met een TORC1/2-remmer (MLN0128) de PI3K AKT mTOR-route naar verwachting sterker moeten remmen dan elk middel afzonderlijk.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit fase 2-onderzoek bij patiënten met gevorderde endometriumkanker is het vergelijken van de klinische werkzaamheid van MLN0128 + wekelijkse dosis paclitaxel met enkel een wekelijkse dosis paclitaxel bij de tweede- of derdelijnsbehandeling van gevorderde, recidiverende of aanhoudende

endometriumkanker. Bovendien zal de klinische werkzaamheid van enkel MLN0128 en de combinatie van MLN0128 + MLN1117 vergeleken worden met enkel een wekelijkse dosis paclitaxel.

In dit onderzoek zullen de 2 volgende hypothesen getest worden: 1) dat de sequentiële toediening van paclitaxel + MLN0128 de cytotoxische effecten van paclitaxel kan versterken en de behandelingsuitkomsten kan verbeteren vergeleken met enkel paclitaxel en 2) dat TORC1/2-remming met of zonder bijkomende PI3K α -remming een betere werkzaamheid zal verstrekken vergeleken met de cytotoxische effecten van enkel paclitaxel bij patiënten met gevorderde, recidiverende endometriumkanker en progressieve ziekte na een cytotoxische chemotherapie met platina.

Onderzoeksopzet

De geschiktheid wordt bepaald tijdens de screeningperiode, die tot 28 dagen vóór het bezoek van cyclus 1 dag 1 kan duren. Patiënten die aan alle criteria voldoen en schriftelijke toestemming geven zullen in dit onderzoek worden ingeschreven. Het onderzoeksgeneesmiddel zal in behandelcycli van 28 dagen worden toegediend.

Er worden ongeveer 260 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1:1:1 om in 1 van de 4 behandelingsgroepen het onderzoeksgeneesmiddel te ontvangen:

- * Groep A: paclitaxel 80 mg/m² per week op dagen 1, 8 en 15 van een 28-daagse cyclus

- * Groep B: paclitaxel 80 mg/m² per week op dagen 1, 8 en 15 van een 28-daagse cyclus + MLN0128 4 mg op dagen 2-4, 9-11, 16-18 en 23-25 van een 28-daagse cyclus

- * Groep C: MLN0128 30 mg eenmaal per week (QW) op dagen 1, 8, 15 en 22 van een 28-daagse cyclus

- * Groep D: MLN0128 4 mg + MLN1117 200 mg op dag 1-3, 8-10, 15-17 en 22-24 van een 28-daagse cyclus

In het geval de enrollment voor een bepaalde behandelingsgroep werd afgesloten, zullen patiënten in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd worden in de overige behandelingsgroepen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens het onderzoek zal paclitaxel intraveneus (IV) worden toegediend, terwijl MLN0128 en MLN1117 via de mond (PO) zullen worden toegediend. De patiënten in groep A en groep B zullen paclitaxel alleen ontvangen of paclitaxel + MLN0128, totdat ze ziekteprogressie of een onaanvaardbare toxiciteit ondervinden, of de toestemming intrekken. De patiënten in groep B die voorafgaand aan ziekteprogressie met paclitaxel stoppen, kunnen de monotherapie met MLN0128 blijven ontvangen, totdat ze ziekteprogressie of een onaanvaardbare toxiciteit ondervinden, of de toestemming intrekken. Bovendien zullen patiënten MLN0128 (in groep C) of MLN0128 + MLN1117 (in groep D) continu ontvangen, totdat ze ziekteprogressie of een onaanvaardbare toxiciteit ondervinden, of de toestemming intrekken. Patiënten die met de onderzoeksbehandeling stoppen om een andere reden dan progressie van de ziekte, zullen

na het einde behandelingsbezoek (EOT) iedere 2 maanden opvolgingsbezoeken voor PFS blijven hebben voor de eerste 6 maanden, en vervolgens elke 3 maanden tot ziekteprogressie, overlijden of start van een andere kankerbehandeling, naargelang wat zich het eerst voordoet. Na ziekteprogressie zullen de patiënten om de 3 maanden worden opgevolgd voor de totale overleving (OS). De patiënten leggen een bezoek voor einde van behandeling (EOT) af, ongeveer 30 tot 40 dagen nadat ze hun laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel hebben gekregen. Beperkte FK-stalen worden verzameld van patiënten die zijn ingeschreven in groepen B, C en D, voor de bepaling van de plasmaconcentratie van MLN0128 en/of MLN1117 gedurende cyclus 1, op vooraf gespecificeerde tijdstippen. In dit onderzoek verkregen gegevens zullen gecombineerd worden met gegevens van andere onderzoeken waarin de FK van MLN0128 gekenmerkt werd voor analyse van de populatie-FK. Voor correlatieve biomarkeranalyse zullen verse en archivale tumorstalen worden verkregen tijdens de screening, evenals een bloedstaal voor ctDNA, op vooraf gespecificeerde tijdstippen. Daarnaast zullen verse tumorstalen worden verkregen in cyclus 1 dag 22 van patiënten in groepen C en D, om adaptieve responsmechanismen op de behandeling van MLN0128 of MLN0128 + MLN1117 te identificeren. De radiologische tumorevaluaties (computertomografie [CT]-scan met IV-contraststof of magnetische resonantie beeldvorming [MRI] met contraststof, zoals klinisch geïndiceerd) van de borst, buik en bekken zullen worden gebruikt om de ziekterespons te evalueren volgens de Respons Beoordelingscriteria in Solide Tumoren (RECIST)-richtlijnen (versie 1.1). Veranderingen in QoL (kwaliteit van leven) ziekte-specifieke symptomen zullen worden beoordeeld aan de hand van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker Vragenlijst over de Kwaliteit van Leven (EORTC-QLQ-C30) en de Endometriumkanker Module (EORTC QLQ-EN24). Toxiciteit zal geëvalueerd worden volgens de NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events). Bijwerkingen zullen beoordeeld worden en laboratoriumwaarden, vitale parameters en elektrocardiogrammen zullen verkregen worden om de veiligheid en verdraagbaarheid van MLN0128 in combinatie met paclitaxel, monotherapie met MLN0128 en MLN0128 + MLN1117.

Inschatting van belasting en risico

De vaakst voorkomende TEAE*s die werden waargenomen met MLN0128 stroken met het farmacodynamische mechanisme van mTOR-remming dat ook wordt opgemerkt met rapalogen (TORC1-remming) of andere dubbele mTORC1/2-remmers. De TEAE*s die werden waargenomen in de onderzoeken met enkel MLN0128 zijn diarree, vermoeidheid, braken, huiduitslag, slijmvliesontsteking, asthenie, dysgeusie, trombocytopenie, stomatitis, verhoogde bloedcreatinine, hyperglykemie, misselijkheid, anorexia en verminderde eetlust.

Mogelijke overlappende toxiciteiten geassocieerd met MLN0128 en MLN1117, de geïdentificeerde en mogelijke risico*s van beide geneesmiddelen, waaronder gegevens van niet klinische en klinische onderzoeken voor elk middel, werden onderzocht. Gedetailleerde informatie over de geïdentificeerde en mogelijke risico*s van beide geneesmiddelen is te vinden in de IB*s van de afzonderlijke middelen. Ook classespecifieke effecten van mTOR-remmers (voor MLN0128) en PI3K-remmers (voor MLN1117) werden in overweging genomen. Mogelijke overlappende toxiciteiten voor beide middelen omvatten:

- Dermatologische aandoeningen (pruritus, huiduitslag)
- Maagdarmsstelselaandoeningen (diarree, slijmvliesontsteking, misselijkheid, braken)
- Algemene aandoeningen (anorexia, asthenie, verminderde eetlust, vermoeidheid)
- Hematologische aandoeningen (lymfoom, beenmergdepletie)
- Stofwisselingsstoornissen (verlaagd bloedchloride, hypercholesterolemie, hyperglykemie)

Op basis van de huidige klinische ervaring en de vorige lijst met mogelijke overlappende toxiciteiten zijn de meest te verwachten TEAE*s geassocieerd met de combinatiebehandeling van MLN0128 + MLN1117 de volgende: hyperglykemie, diarree, misselijkheid, braken, vermoeidheid en huiduitslag. Deze voorvallen zijn naar verwachting gemakkelijk te behandelen.

Tijdens dit onderzoek omvatten de risicobeperkende maatregelen de volgende (niet volledig): strikte toepassing van de deelname- en uitsluitingscriteria van het onderzoek, frequente controle van de klinische en laboratoriumresultaten, richtlijnen voor het behandelen en voorkomen van mogelijke toxiciteiten, criteria voor wijziging van de dosis, en regelmatige controle van de TEAE*s en ernstige ongewenste voorvallen (SAE*s) door de opdrachtgever.

De voordelen van MLN0128 en MLN0128 + MLN1117 worden respectievelijk besproken in rubriek 1.2 en 1.3.

Meer informatie wordt gegeven in de huidige edities van de IB*s van MLN0128, MLN0128 + MLN1117 en MLN1117.

Contactpersonen

Publiek

Millenium Pharmaceuticals

Landsdowne Street 40
Cambridge MA 02139
US

Wetenschappelijk

Millenium Pharmaceuticals

Landsdowne Street 40
Cambridge MA 02139
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 diagnose van endometriumcarcinoom (met inbegrip van endometrioïd, sereus, gemengd adenocarcinoom, heldercellig carcinoom of carcinosarcoom).
2. Bewijs dat de endometriumkanker gevorderd, recidiverend of aanhoudend is, en is teruggekeerd of refractair is voor een curatieve therapie of ingeburgerde behandelingen.
3. Minstens 1 eerdere chemotherapiekur op basis van platina, maar niet meer dan 2 eerdere chemotherapiekuren voor de behandeling van endometriumcarcinoom. Een eerdere behandeling kan chemotherapie, chemotherapie/bestralingstherapie en/of consolidatie/onderhoudstherapie omvatten. Chemotherapie die samen met primaire straling wordt toegediend als een radiogevoelige therapie zal worden beschouwd als een systemische chemotherapiekur.
4. Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1, gedefinieerd als minstens 1 laesie die nauwkeurig kan gemeten worden in minstens 1 dimensie (de langste diameter moet worden genoteerd). Elke laesie moet ≥ 10 mm bedragen in de lengterichting wanneer gemeten aan de hand van CT, MRI of een schuifmaat via een klinisch onderzoek. Lymfeklieren moeten ≥ 15 mm bedragen in de breedterichting wanneer gemeten via CT of MRI.
5. Tumor toegankelijk en de patiënt stemt in met het afnemen van verse tumorbipten.
6. Vrouwelijke patiënten van 18 jaar of ouder.
7. ECOG-prestatiestatus (Eastern Cooperative Oncology Group) van 0 tot 2 (zie rubriek 14.1).
8. Vrouwelijke patiënten die:
 - Gedurende minstens 1 jaar voorafgaand aan het screeningsbezoek postmenopauzaal zijn, OF
 - Chirurgisch steriel zijn, OF
 - Als ze kinderen kunnen krijgen, instemmen met het gebruik van 1 zeer doeltreffende anticonceptiemethode en 1 bijkomende doeltreffende (barrière)methode (zie rubriek 14.2) op hetzelfde moment, vanaf het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming tot en met 90 dagen (of langer, zoals opgelegd door de lokale aanbevelingen [bv. Amerikaanse voorschrijfinformatie (USPI), Samenvatting van de ProductKenmerken (SPK), enz.]) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, OF

- Instemmen met werkelijke onthouding, als dit overeenstemt met de gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon of met de levensstijl waaraan zij de voorkeur geeft. (Periodieke onthouding [bijv. kalender-, ovulatie-, thermometrische of postovulatiemethode], terugtrekking, enkel zaaddodende middelen en lactatieamenorroe zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden. Vrouwen- en mannencondooms mogen niet samen worden gebruikt.)

9. Klinische laboratoriumwaarden zoals hierna gespecificeerd binnen de 4 weken vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel:

- Beenmergreserve in lijn met absolute aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1500/\mu\text{l}$, aantal bloedplaatjes $\geq 100.000/\mu\text{l}$, geglycosyleerde hemoglobine (HbA1c) $< 6,5\%$.
- Totale bilirubine moet $\leq 1,5$ maal de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) zijn.
- ALAT of ASAT moet $\leq 2,5$ ULN zijn. ASAT en ALAT kunnen tot 5 maal de ULN bedragen als de verhoging ervan redelijkerwijze toe te schrijven is aan de aanwezigheid van een gemetastaseerde ziekte in de lever.
- Creatinineklaring $\geq 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ op basis van ofwel de Cockcroft-Gault-schatting (zie rubriek 14.3) ofwel op basis van urine die gedurende 12 of 24 uur is opgevangen.
- Nuchtere serumglucose $< 130 \text{ mg/dl}$ en nuchtere triglyceriden $\leq 300 \text{ mg/dl}$.

10. Vermogen om orale medicatie in te nemen, bereidheid tot profylaxe van mucositis en geschikte veneuze toegang voor de door het onderzoek vereiste bloedafname.

11. Vrijwillige schriftelijke toestemming moet gegeven worden voordat er aan het onderzoek gerelateerde procedures worden uitgevoerd die geen onderdeel zijn van de standaard medische zorg, met dien verstande dat de patiënt op om het even welk moment haar toestemming mag intrekken zonder dat dit afbreuk doet aan de toekomstige medische zorg.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Positieve zwangerschapstest op serum tijdens de screeningsperiode of een positieve zwangerschapstest op urine op dag 1 vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Vrouwen die borstvoeding geven, komen niet in aanmerking.
2. Eerdere behandeling met een wekelijks kuur op basis van taxanen.
3. Voorgeschiedenis van ernstige overgevoelighedsreacties op paclitaxel of op een van de hulpstoffen ervan.
4. Eerdere behandeling met PI3K-remmer, AKT-remmer, dubbele PI3K/mTOR-remmers, TORC1/2-remmers of TORC1-remmers.
5. Opstarten van een behandeling met hematopoëtische groeifactoren, transfusies van bloed en bloedproducten of systemische corticosteroïden (ofwel i.v. ofwel orale steroïden, met uitzondering van inhalators) binnen 1 week vóór de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (patiënten die al een tijdje erytropoëtine krijgen gedurende ≥ 4 weken komen in aanmerking).
6. Patiënten die protonpompremmers (PPI's) nemen binnen de 7 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, die tijdens het onderzoek behandeld moeten worden met PPI's of die H2-receptorantagonisten nemen binnen de 24 uur vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
7. Een protrombinetijd (PT) of geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) hoger dan de

ULN of een voorgeschiedenis van coagulopathie of bloedingsstoornis.

8. Bekend hepatitis B-oppervlakteantigeenpositief, of bekende of vermoede actieve hepatitis C-infectie.

9. Sensorische of motorische neuropathie $\geq$ graad 2.

10. CZS-metastase (centraal zenuwstelsel), leiomyosarcoom van het endometrium of endometriaal stromaal sarcoom.

11. Verschijnselen van malabsorptie door een eerdere gastro-intestinale ingreep, een gastro-intestinale ziekte of wegens een andere reden die een invloed kan hebben op de absorptie van MLN0128 of MLN1117. Bovendien worden ook patiënten met enterische stomata uitgesloten.

12. Andere klinisch significante comorbiditeiten, zoals een ongecontroleerde longziekte, actieve CZS-ziekte, actieve infectie of een andere aandoening die de deelname van de patiënt aan het onderzoek in het gedrang kan brengen.

13. Bekende hiv-infectie (humaan immunodeficiëntievirus).

14. Voorgeschiedenis van een van het volgende binnen de afgelopen 6 maanden vóór de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel:

- Ischemisch myocardiinfarct, met inbegrip van angina waarvoor een behandeling en arteriële revascularisatieprocedures vereist zijn.
- Ischemisch cerebrovasculair accident, met inbegrip van transiënte ischemische aanval en arteriële revascularisatieprocedures.
- Nood aan inotrope ondersteuning (met uitzondering van digoxine) of ernstige (ongecontroleerde) hartaritmie (waaronder boezemfladderen/fibrilleren, ventrikelfibrilleren of ventrikeltachycardie).
- Plaatsen van een pacemaker om het hartritme onder controle te houden.
- Hartfalen NYHA-klasse III of IV (New York Heart Association) (zie rubriek 14.4).
- Longembolie.

15. Significante actieve cardiovasculaire of longaandoening vóór de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, waaronder:

- Ongecontroleerde hypertensie (d.w.z. een systolische bloeddruk > 180 mmHg of een diastolische bloeddruk > 95 mmHg).
- Longhypertensie.
- Ongecontroleerde astma of zuurstofsaturatie $< 90\%$ via analyse van de arteriële bloedgassen of pulsoxymetrie bij kamerlucht.
- Significante hartklepaandoening, ernstige regurgitatie of stenose aangetoond via beeldvorming, onafhankelijk van het onder controle houden van de symptomen met een medische interventie, of voorgeschiedenis van klepvervanging.
- Medisch significante (symptomatische) bradycardie.
- Voorgeschiedenis van aritmie waarvoor een implanteerbare hartdefibrillator vereist is.
- Verlenging bij de baseline van het voor hartritme gecorrigeerde QT-interval (QTc, bv. herhaald aantonen van QTc-interval > 480 ms, voorgeschiedenis van aangeboren lang QT-syndroom of torsade de pointes).

16. Gediagnosticeerd met of behandeld voor een andere maligniteit binnen de 2 jaar vóór de toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of eerder gediagnosticeerd met een andere maligniteit en met bewijs van restziekte. Patiënten met niet-melanome huidkanker of carcinoom in situ van om het even welk type worden niet uitgesloten als ze een volledige resectie hebben ondergaan.

17. Patiënten met endometrioïde histologie en histologisch bevestigde expressie van ER*s

en/of progesteronreceptoren die nog geen endocriene therapie hebben gekregen en voor wie een dergelijke therapie momenteel geïndiceerd is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-04-2018
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MLN0128
Generieke naam:	n/a
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MLN1117
Generieke naam:	n/a
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Paclitaxel
Generieke naam:	paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-08-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-01-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-06-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-10-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-11-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-03-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2014-005394-37-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02725268
CCMO	NL61519.018.17