

Een fase 1-onderzoek voor het evalueren van de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van MK-8353 combinatietherapieën bij patiënten met gevorderde vaste tumoren

Gepubliceerd: 08-01-2013 Laatst bijgewerkt: 26-04-2024

Het bepalen van de dosisbeperkende toxiciteiten (DLT*s) en maximale aanvaardbare dosis (MTD) van MK-8353 oraal aan volwassen patiënten met gevorderde tumoren in combinatie met andere middelen toegediend en het bepalen van de aanbevolen fase 2-dosis...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37039

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK8353-010

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gevorderde vaste tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme Corp.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colorectale kanker, Gevorderde vaste tumor, MK8353

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het doel van dit onderzoek is om de veiligheid, verdraagbaarheid en PK-parameters van MK-8353 in combinatie met drie verschillende anti-kankermiddelen (3 armen met combinaties) te evalueren. De dosisescalatie en bevestiging van de MTD zal voor elke arm van dit onderzoek met behulp van een ontwerp dat is gebaseerd op Toxicity Probability Interval (TPI) worden uitgevoerd.

Secundaire uitkomstmaten

Nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De extracellulair gereguleerde kinases (ERK)1 en ERK2 zijn nauw verwante serine-threonine-proteïnekinases. Het zijn componenten van de RAS/mitogeengeactiveerde proteïnekinase (MAPK)-pathway, een essentiële pathway voor signaaltransductie die geactiveerd wordt als reactie op groeifactorbinding en die de groei, differentiatie en overleving van verschillende celtypes reguleert. ERK ligt downstream van de kleine guanosinetrifosfatase (GTPase)-RAS en de proteïnekinases RAF en MEK in deze pathway. Na activatie door RAS fosforyleert RAF MEK1 en MEK2, die op hun beurt ERK fosforyleren. Geactiveerd, gefosforyleerd ERK (pERK) fosforyleert andere substraten die de transcriptie-output van cellen reguleren. Constitutieve activatie van deze pathway wordt vaak gezien bij kanker bij mensen en gaat gepaard met snelle

proliferatie van kankercellen. Vaak wordt de pathway geactiveerd door oncogene *gain-of-function*-mutaties in RAS of in een van de RAF-kinasefamilieleden, zoals BRAF. De hoge frequentie van RAS- of BRAF-mutaties bij veel kankers maakt deze pathway een aantrekkelijk doelwit voor kankertherapie. Activerende mutaties van RAS worden gemeld bij ~25% van alle kankers, waarvan sommige, zoals pancreas- en colorectale kanker, een KRAS-mutatiefrequentie van ~90% resp. ~50% hebben. NRAS-mutaties zijn vastgesteld bij ~10-25% van de melanomen en KRAS-mutaties zijn vastgesteld bij ~30% van de niet-kleincellige longkankers (NSCLCs).

Somatische missense mutaties in BRAF zijn vastgesteld bij ~50-70% van de maligne melanomen, waar alle mutaties binnen het kinasedomein optreden en één enkele substitutie (V600E, eerder V599E genoemd) ~80% van de mutaties vertegenwoordigt. Activerende BRAF-mutaties zijn ook bij diverse humane kankers gedocumenteerd, waaronder colorectale kanker (CRC; ~10-12%), NSCLC (2-3%), en thyroïdkanker (~50%).

Met erg weinig uitzonderingen sluiten BRAF- en RAS-mutaties elkaar uit.

MK-8353 is een zeer selectieve, oraal beschikbare, adenosinetrifosfaat (ATP)-competitieve kleinmoleculaire remmer van ERK. MK-8353 remt niet alleen de kinaseactiviteit van ERK, maar induceert een conformationele verandering in ERK die fosforylatie en activatie door MEK voorkomt. Door deze unieke eigenschap van MK-8353 kan de fosforylatiestatus van ERK als een van de target engagement biomarkers voor de werking van MK-8353 dienen. Tot op heden zijn er geen bekende ERK-remmers in klinische ontwikkeling.

MK-8353 geeft een krachtige remming van zowel ERK1 als ERK2 in vitro met IC50-waarden van 23,0 nM resp. 8,8 nM. MK-8353 veroorzaakte een dosisafhankelijke verlaging van de concentraties pERK1, pERK2 en pRSK (gefosforyleerd p90 ribosomaal S6-kinase) met volledige onderdrukking van pERK1 en pERK2 bij 30 nM in BRAF-mutante A2058-cellen. Ook werden de antiproliferatieve effecten van MK-8353 gekarakteriseerd tegen een groot panel van tumorcellen. MK-8353 gaf een krachtige remming van de groei van BRAF-mutante melanoomcellijnen, en remde ook de groei van BRAF-mutante cellijnen van CRC en thyroïdkanker. Daarnaast remde MK-8353 de groei van KRAS-mutante colon-, pancreas- en NSCLC-tumorcellijnen en NRAS-mutante melanoomcellijnen. Remming van pERK door MK-8353 correleerde met remming van celproliferatie en inductie van apoptose in vitro. De werkzaamheid van de ERK-remmer MK-8353 als monotherapie werd getest in een panel van BRAF en K/NRAS-mutante xenotransplantaatmodellen in muizen. MK-8353 remde de tumorgroei en induceerde tumorregressie bij zowel de BRAF-mutante als K/NRAS-mutante xenotransplantaatmodellen in muizen. Deze resultaten vormen een verdere bevestiging dat tumorcellen met BRAF- of K- of NRAS-mutaties gevoelig zijn voor MK-8353.

Doel van het onderzoek

Het bepalen van de dosisbeperkende toxiciteiten (DLT*s) en maximale aanvaardbare dosis (MTD) van MK-8353 oraal aan volwassen patiënten met

gevorderde tumoren in combinatie met andere middelen toegediend en het bepalen van de aanbevolen fase 2-dosis (RPTD) van MK-8353 op basis van veiligheid, verdraagbaarheid, en farmacokinetiek.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, wereldwijd, open-label, niet-gerandomiseerd, fase I-onderzoek van MK-8353 in combinatie met FOLFIRI toegediend bij patiënten met KRAS mutant colorectale kanker, of in combinatie met respectievelijk MK-8669 of MK-3475, toegediend bij patiënten met gevorderde vaste tumoren. Bovendien zullen voor het verder evalueren van de werkzaamheid in MK-8353- + MK-3475-arm, KRAS mutant NSCLC en NRAS/BRAF mutant melanoom patiënten bij de MTD worden opgenomen. Het doel van dit onderzoek is om de veiligheid, verdraagbaarheid en PK-parameters van MK-8353 in combinatie met drie verschillende anti-kankermiddelen (3 armen met combinaties) te evalueren. De dosisesescalatie en bevestiging van de MTD zal voor elke arm van dit onderzoek met behulp van een ontwerp dat is gebaseerd op Toxicity Probability Interval (TPI) worden uitgevoerd. Aanvankelijk zullen cohorten van 3 patiënten op volgorde van toenemende dosisniveaus van MK-8353 met gefixeerde dosisniveaus van FOLFIRI of MK-3475, of met op de juiste wijze afgestelde dosisniveaus van MK-8669 worden opgenomen. Met uitzondering van dosisbeperkende toxiciteiten zullen additionele patiënten worden opgenomen, en zal het dosisonderzoek verder gaan volgens een algoritme dat is gebaseerd op TPI, met als doel een dosisbeperkende toxiciteiten (DLT)-waarde van 25% voor MK-8353 in combinatie met MK-8669 of MK-3475, en een DLT-waarde van 30% voor MK-8353 in combinatie met FOLFIRI, totdat een MTD van elke combinatie is bepaald. Ongeveer 150 patiënten die evalueerbaar zijn op veiligheid en verdraagbaarheid zullen worden opgenomen. Het uiteindelijke aantal zal afhankelijk zijn van veiligheidsgegevens en waargenomen DLT*s.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Studie bezoeken, inname van MK-8353, toediening van Folfiri, MK-8669 of MK-3475, invullen van een doseringdagboekje, geen grapefruit of stervrucht eten gedurende 2 weken voor de eerste dosis van de MK-8353-combinaties en tijdens de gehele onderzoeksperiode, lichamelijk onderzoek, ECG, vitale functies meten, tumorbiopsie verstrekken (optioneel), bloed- en urinemonsters verstrekken.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van MK-8353, van MK-8669 of MK3475.
Risico's van bloedafname, ECG, infuus, CT-scans, MRI en biopsie.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

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. Bereid en in staat zijn om voor het onderzoek een toestemmingsformulier te tekenen.
2. Een van de volgende pathologisch/histologisch bevestigde kankertypes hebben die in aanmerking komen voor elke onderzoeksarm:
 - a. Arm A: metastatische CRC met een KRAS-mutatie in een tumormonster daarvan, die gedurende of binnen 6 maanden vanaf de laatste dosis van een voorgaande chemotherapie is gevorderd, en FOLFIRI-behandeling is naar de mening van de onderzoeker geïndiceerd;
 - Patiënten moeten ermee instemmen dat ze een tumorweefselmonster uit het archief leveren of dat dit opnieuw wordt afgenomen als het tumorbiopsiemonster niet beschikbaar is

voor analyse van KRAS-mutatie om te bepalen of ze in aanmerking komen.

b. Armen B & C: elke gevorderde vaste tumor (metastatisch of lokaal gevorderde ziekte) waarbij curatieve therapie geen reactie gaf, die was gevorderd ondanks curatieve therapie, of waarvoor geen curatieve therapie beschikbaar is.

- Voor Arm C: een subset van patiënten die bij de maximale aanvaardbare dosis (MTD) is opgenomen moet ofwel NRAS/BRAF-mutant-melanoom of KRAS-mutant-NSCLC hebben. In deze subset moeten patiënten ermee instemmen dat ze een tumorweefselmonster uit het archief leveren of dat dit opnieuw wordt afgenomen als het tumorbiopsiemonster niet beschikbaar is voor analyse van KRAS/NRAS/BRAF-mutatie om te bepalen of ze in aanmerking komen.

3. Ten minste een meetbare laesie hebben, zoals gedefinieerd door *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST v1.1). Indien de patiënt bestralingtherapie heeft ontvangen, moet ten minste één meetbare laesie buiten het gebied van bestraling liggen, of moet ten minste één meetbare laesie binnen het gebied van bestraling gevorderd zijn.

4. Orale medicaties en orale voeding kunnen slikken, behouden, en absorberen.

5. Een *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) prestatiestatus van 0 of 1 hebben.

6. Adequate orgaanfunctie hebben zoals gedefinieerd door de volgende tabel, alle screeningstesten moeten binnen een of twee weken voor het begin van de behandeling worden uitgevoerd.

7. Zich kunnen houden aan dosis- en bezoekschema*s.

8. Elke vrouwelijke patiënt die zwanger kan worden moet beschikken over een negatieve urine- of serum-zwangerschapstest. Indien de urinetest positief is of niet als negatief kan worden bevestigd, zal een serum-zwangerschapstest vereist zijn. De serum-zwangerschapstest moet negatief zijn voor de patiënt om in aanmerking te komen.

9. Elke vrouwelijke patiënt die al >2 jaar niet vrij is van menstruatie, na hysterectomie/ovariëctomie, of operatief is gesteriliseerd, moet bereid zijn om als anticonceptie ofwel 2 toereikende barrièrevormende methoden ofwel een barrièrevormende methode plus een hormonale methode te gebruiken ter voorkoming van zwangerschap of om zich te onthouden van heteroseksuele activiteit gedurende het hele onderzoek, beginnend met het bezoek 1 tot 90 dagen na de laatste dosis van de onderzoekstherapie.

Goedgekeurde anticonceptiemethoden omvatten bijvoorbeeld: spiraaltje, diafragma met spermicide, cervixkapje met spermicide, mannencondooms, of vrouwencondoom met spermicide. Spermiciden alleen zijn geen aanvaardbare methode voor anticonceptie. Elke mannelijke patiënt moet ermee instemmen om een toereikende methode voor anticonceptie te gebruiken of zich te onthouden van heteroseksuele omgang met een partner die zwanger zou kunnen worden beginnend met de eerste dosis van de onderzoeksmedicatie tot 90 dagen na de laatste dosis van de onderzoekstherapie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Instabiele of progressieve metastase in het centrale zenuwstelsel (CNS) heeft. Patiënten met bekende CNS-metastase kunnen eventueel worden ingesloten indien de patiënt gedurende 1 maand asymptomatisch is zonder dat steroïden of antiseizure-middelen nodig zijn.

- Actieve maagdarmkanaalziekte heeft of een afwijking of een geschiedenis van chirurgie heeft die de beweeglijkheid of absorptie van het maagdarmkanaal significant heeft veranderd naar de mening van de onderzoeker.
- Voor de ziekte die wordt onderzocht ERK-remmers heeft ontvangen.
- Voor Arm A: De patiënt heeft een bekende dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)-deficiëntie of een bekend UGT1A1*28 polymorfisme.
- Voor Arm C:
 - De patiënt heeft eerdere therapie met een anti-PD-1- of anti PD-L1-antilichaam ontvangen.
 - De patiënt heeft een actieve auto-immuunziekte of een gedocumenteerde geschiedenis van auto-immuunziekte, met uitzondering van vitiligo of reeds verdwenen jeugdastma/atopie
 - De patiënt ondergaat chronische systemische steroïdentherapie of elke andere vorm van immuunsysteemonderdrukkende medicatie.
- Heeft een bekende hypergevoeligheid voor MK-8353, irinotecan (Arm A), leucovorine (Arm A), 5-FU (Arm A), MK-8669 (Arm B), MK-3475 of elk ander mAb (Arm C) of componenten daarvan.
- Heeft een van de behandelingen ontvangen die zijn opgesomd in Tabel 2 voor verstrijken van de weergegeven klaringsperiode voorafgaand aan het begin van de behandeling met MK-8353-combinaties, of moet doorgaan een van de behandelingen die zijn opgesomd in Tabel 2 gedurende het huidige onderzoek.
- De toxische effecten van voorgaande therapie moeten bij de patiënt zijn verdwenen. Een patiënt met een resterende toxiciteit van >klasse 1 van voorgaande therapie, kan in overweging worden genomen na overleg tussen de sponsor en de onderzoeker.
- Een klinisch relevante cardiovasculaire, lever-, neurologische, endocriene, of andere belangrijke systemische ziekte heeft die implementatie van het protocol moeilijk zou kunnen maken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 03-12-2012

Aantal proefpersonen: 24

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fluorouracil
Generieke naam:	Fluorouracil
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Irinotecan HCl-3-water
Generieke naam:	Irinotecan HCl-3-water
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum: 28-02-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2012-002695-13-NL
CCMO	NL41947.031.12
Ander register	Nog niet bekend