

Fase I/II studie met de combinatie van selumetinib met afatinib bij patiënten met vergevorderd niet kleincellig longkanker of colorectal carcinoom met een KRAS genmutatie en zonder PIK3CA genmutatie

Gepubliceerd: 15-10-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelen: Fase I deel: Vaststellen van de aanbevolen fase II dosering van selumetinib + afatinib bij patiënten met KRAS gemuteerd en PIK3CA wildtype NSCLC en CRC
Fase II deel: Vaststellen van de progressievrije overleving van de combinatie van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47757

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

M14AFS

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

colorectaal kanker, niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Afatinib, kanker, KRAS mutatie, Selumetinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I: incidentie van dosis limiterende toxiciteiten

Fase II: progressievrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

incidentie van bijwerkingen

overall response rate

duur van respons

tijd tot respons

overall respons

plasma concentraties van selumetinib, afatinib en relevante metabolieten

moleculaire status van potentiële markers voor tumor respons bij baseline,

tijdens en na behandeling (ERK, pERK, AKT, pAKT, EGFR, pEGFR, HER-2, p-HER2,

HER-3, pHER-3, p-p90RSK, cleaved PARP, pBAD, pBIM, PTEN en heregulin)

genetische veranderingen bij progressie ten opzichte van baseline in

tumorweefsel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recent laboratoriumonderzoek in het Nederlands Kanker Instituut heeft een nieuwe behandelstrategie opgeleverd voor KRAS gemuteerde (KRAS_M) tumoren. In het verleden is geprobeerd KRAS_M tumoren te behandelen met zogenaamde MEK-remmers. Dit zijn tyrosinekinase remmers die *downstream* aangrijpen van het gemuteerde KRAS eiwit. Deze strategie bleek echter onwerkzaam te zijn. In preklinisch onderzoek is nu aangetoond dat KRAS_M tumorcellen ongevoelig zijn voor behandeling met een MEK remmer vanwege primaire resistentie door middel van upregulatie van voornamelijk HER3 en HER2 receptoren. Deze ongevoeligheid kan echter volledig worden opgeheven als de tumorcellen worden behandeld met een combinatie van een pan-HER-remmer en een MEK-remmer. De effectiviteit van deze combinatie is zowel in vitro als in xenograft modellen aangetoond bij humane cellen afkomstig van colorectaal carcinoom (CRC), niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) en pancreas tumoren. Hiermee is er preklinisch *proof of principle* bereikt dat een MEK-remmer gecombineerd met een pan-HER-remmer onafhankelijk van de onderliggende histologie van het tumorweefsel werkzaam is tegen KRAS gemuteerde tumorcellen. Bij het testen van verschillende combinaties van MEK remmers en HER remmers bleek de combinatie van selumetinib als MEK-remmer en afatinib als HER 1,2 en 4 remmer het meest effectief in het induceren van celdood.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

Fase I deel: Vaststellen van de aanbevolen fase II dosering van selumetinib + afatinib bij patiënten met KRAS gemuteerd en PIK3CA wildtype NSCLC en CRC

Fase II deel: Vaststellen van de progressievrije overleving van de combinatie van selumetinib en afatinib vergeleken met standaardbehandelingen bij patiënten met KRAS gemuteerd NSCLC en CRC

Secundaire doelen:

- Karakteriseren van de veiligheid en tolerabiliteit van selumetinib en afatinib in combinatie
- Onderzoeken van de anti-tumor activiteit van selumetinib en afatinib in combinatie (response rate, duration of response, overall survival etc.)
- Vaststellen van het farmacokinetisch profiel van zowel selumetinib als afatinib als deze in combinatie gegeven worden
- Onderzoeken van potentiële werkings- en resistentiemechanismen tegen selumetinib en afatinib

Onderzoeksopzet

Dit is een fase I/II multi-center open-label proof of concept study, bestaande uit een fase I farmacologische dose-finding studie en een gerandomiseerde fase II studie. In het fase I deel wordt de aanbevolen fase II dosering vastgesteld van afatinib en selumetinib waarna in het fase II deel de anti tumor activiteit van deze experimentele combinatiebehandeling wordt vergeleken met de

tweedelijs standaard-of gebruikelijke behandelingen voor NSCLC met docetaxel en voor CRC met irinotecan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In het fase I deel worden alle patienten behandeld met selumetinib en afatinib. De startdoseringen zijn selumetinib tweemaal daags 25 mg gedurende de eerste 21 dagen van elke 28 daagse kuur en afatinib 20 mg eenmaal daags continu. Op geleide van de toxiciteit van deze behandeling kan de dosering verhoogd worden in nieuwe cohorten patienten om zo de aanbevolen fase II doseringen vast te stellen. Daarnaast wordt een minder intensief doseringsregime getest waarbij afatinib 20 mg eenmaal daags steeds gedurende 4 dagen gegeven wordt, gevolgd door een stop van 3 dagen (in combinatie met selumetinib gedurende de eerste 21 dagen van elke 28 daags kuur). Indien dit rationeel geacht wordt, wordt een derde regime getest waarin afatinib om de dag gegeven wordt. In het fase II deel worden patienten gerandomiseerd en starten met de aanbevolen fase II dosering en het juiste regime van selumetinib en afatinib zoals bepaald in het fase I deel van deze studie, of met één van de standaardbehandelingen waarmee vergeleken wordt. Op het moment dat er sprake is van progressieve ziekte bij behandeling met selumetinib en afatinib vindt er cross-over plaats naar de standaardbehandeling voor dat specifieke tumortype en vice versa.

Inschatting van belasting en risico

De mogelijke nadelen van de bloedafname door middel van een venapunctie zijn verwaarloosbaar klein. Patienten kunnen een gevoelig plekje krijgen op de plaats van de venapunctie en er kan een hematoom ontstaan. De mogelijke nadelen van het afnemen van een tumorbiopsie zijn eveneens relatief klein. Patienten kunnen een licht prikkelend gevoel ervaren tijdens het inspuiten van lokale verdoving. Daarnaast kan lichte pijn worden ervaren als de naald het weefsel raakt en kan na het nemen van het biopsie de plek van afname pijnlijk aanvoelen en gevoelig zijn gedurende een aantal dagen. Bij een biopsie uit het longweefsel bestaat er een zeer geringe kans op een klaplong.

Bijwerkingen van selumetinib en afatinib zijn te verwachten en kunnen versterkt worden door de combinatie van deze twee middelen. Diarree en huidtoxiciteit worden verwacht aangezien beide middelen deze bijwerkingen vaak geven. Daarnaast is bekend dat misselijkheid, braken, vermoeidheid, koorts, benauwdheid, oogafwijkingen en ontsteking van mondslijmvliezen als bijwerking kunnen ontstaan.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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. Histologisch of cytologisch bewijs van gemetastaseerd niet-kleincellig longkanker or colorectal carcinoom;
2. Schriftelijke documentatie van een pathogene KRAS (exon 2, 3 of 4) mutatie en PIK3CA wildtype (geen mutatie in exon 9 en 20)
3. Leeftijd ≥ 18 jaar
4. In staat en bereid om 'informed consent' te geven
5. WHO performance status van 0 of 1
6. In staat en bereid om bloedafnames te ondergaan voor PK en PD analyse
7. Bereid om een tumorbiopsie te ondergaan bij start en eind van de behandeling en in deel A na 2 weken behandeling
8. Levensverwachting van ≥ 3 maanden

9. Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 criteria

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Onderzoeksbehandeling 30 dagen voor het krijgen van de eerste dosis
2. Geschiedenis van andere maligniteiten (In deel A: inclusie mogelijk als patient tenminste 3 jaar ziektevrij is, of na complete resectie van niet-melanoom huidkanker en/of patienten met niet actieve secundaire maligniteiten) (In deel B: inclusie mogelijk bij adequaat behandeld lokaal cervixcarcinoom en basaal huidcelcarcinoom).
3. Symptomatische of onbehandelde leptomeningeale ziekte
4. Symptomatische hersenmetastasen. Patienten (eerder behandeld of onbehandeld) die asymptomatisch zijn in afwezigheid van corticosteroiden of anticonvulsieve therapie (>4 weken) mogen geincludeerd worden. Radiotherapie voor hersenmetastasen moet afgerond zijn >6 weken voor start. Hersenmetastasen moeten stabiel gevalueerd zijn dooir MRI of CT scans.
5. Eerdere behandeling met een combinatie van middelen met als target EGFR, HER2, HER3, HER4 or MAPK- and PI3K-pathway components, including inhibitors of PTEN, PI3K, AKT, mTOR, BRAF, MEK and ERK.
6. Geschiedenis van ILD of pneumonitis
7. Radio-immuno of chemotherapie binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste behandeling
8. (Geschiedenis van) Ophthalmological oogafwijkingen
9. Linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) <55%
10. Cardiale comorbiditeiten
11. Gelijktijdig of recent gebruik (in de laatste 14 dagen) van sterke inhibitors of inductors van CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5 en P-gp

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-06-2015
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Giotrif
Generieke naam:	afatinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	selumetinib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxotere
Generieke naam:	docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeloda
Generieke naam:	capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-01-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-08-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-10-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-08-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-02-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-05-2020
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	EUCTR2014-001855-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02450656
CCMO	NL49983.031.14

Resultaten

Einddatum onderzoek: 14-05-2020
Datum resultaten gemeld: 18-12-2020
Totaal aantal deelnemers: 28

Samenvatting resultaten

Trial is ongoing in other countries

Datum eerste publicatie onderzoek

01-01-1900