

Internationale fase I/II studie met de MEK inhibitor selumetinib in combinatie met dexamethason voor de behandeling van gerecidiveerde/refractaire RAS pathway gemuteerde acute lymfoblastische leukemie bij kinderen en volwassenen

Gepubliceerd: 08-10-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Fase I Primaire doelstelling- Definiëren van de aanbevolen fase II-dosis (RP2D) van de selumetinib / dexamethasoncombinatie bij volwassen en pediatrische patiënten met recidiverende / refractaire RAS-pathway gemuteerde ALL Secundaire doelstellingen...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55542

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SeluDex

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute Lymfoblastische Leukemie (ALL), Leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University of Birmingham

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Astra Zeneca, Astra Zeneca en vergoeding per patient van de University of Birmingham

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute lymfoblastische leukemie, Dexamethason, RAS-pathway, Selumetinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I

Primaire eindpunten:

- De selectie van RP2D op basis van dubbele primaire maten van dosisbeperkende toxiciteiten (DLT) en PK (Δ AUC)

Fase II

Primaire eindpunten:

- Responspercentage

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten Fase 1:

- Toxiciteit evaluatie; PK-variabelen van selumetinib in combinatie met dexamethason; reactie op de behandeling

Secundaire eindpunten Fase 2:

- Toxiciteit evaluatie; PK-variabelen van selumetinib in combinatie met dexamethason; verschil in PK van selumetinib als monotherapie en in combinatie met dexamethason

- Verkennende PD-biomarkerstudies, als klinische responsen worden waargenomen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Acute lymfoblastische leukemie (ALL) is de meest voorkomende kanker bij kinderen, met een incidentie in het VK van 2,8-6 per jaar per 100.000 inwoners voor kinderen tussen 0-9 jaar en een incidentie van 0,9-2,1 voor de leeftijdsgroep van 10-19 jaar. Hoewel het totale genezingspercentage voor nieuw gediagnosticeerde kinderen ALL bijna de 90% nadert, hebben kinderen met een recidief ALL (rALL) nog steeds een slechte prognose, met gerapporteerde event-vrije overlevingspercentages van 30-50% blijft rALL dan ook een frequente doodsoorzaak. Bij volwassenen ligt de frequentie van ALL significant lager. Met in het VK een incidentie van 0,5-1 per 100.000 inwoners in de leeftijdscategorie 20-40 jaar oplopend tot 1-2 per 100.000 bij inwoners ouder dan 70 jaar. ALL op volwassen leeftijd blijkt een grotere uitdaging te zijn om te behandelen in vergelijking met ALL voor kinderen. De oorzaak hierin ligt dat de ziekte resistent is tegen chemotherapie, en patiënten een verminderde behandelingstolerantie hebben. Dit uit zich vooral bij ouderen. Slechts 40-50% van de patiënten jonger dan 60 jaar zal 5 jaar overleven en de algehele overleving bij oudere patiënten is aanzienlijk slechter. De totale overleving voor volwassenen bij volwassenen is minder dan 10% indien alleen behandeld met chemotherapie en ongeveer 20% als patiënten een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) kunnen ondergaan.

Vooruitgang in kennis over de biologie van kanker heeft belangrijke trajecten geïdentificeerd zoals de signaleringscascade van RAS / RAF / MEK / ERK. Dit traject heeft een centrale rol bij het omzetten van signalen van het celoppervlak naar intracellulaire doelwitten en er is aangetoond dat het activerende somatische mutaties herbergt bij een groot deel van de patiënten met nieuw gediagnosticeerde en recidiverende ALL. Patiënten met recidiverende ALL-dragende RAS-pathway activerende mutaties (KRAS, NRAS, FLT3 en PTPN11) omvatten 38% van alle recidiverende patiënten. Deze groep patiënten zijn geassocieerd met hoog-risico kenmerken (lagere incidentie van gunstige cytogenetica, ETV6-RUNX1, vroege recidivering/ recidivering tijdens behandeling, CZS betrokkenheid bij recidief).

Selumetinib is een krachtige en selectieve allosterische MEK1/2-remmer die voor een aantal kankers is onderzocht in Fase II/III klinische onderzoeken,

waaronder BRAF-mutatie-positief melanoom, metastatisch uveaal-melanoom, pancreas kanker, colorectaal kanker, KRAS-mutatie-positief NSCLC. Het heeft een gunstig toxiciteitsprofiel (vaak voorkomende bijwerkingen: diarree, misselijkheid / braken, huiduitslag, zwelling van gezicht / ledematen) en antitumoractiviteit bij monotherapie is aangetoond. Bij sommige kankers binnen de volwassen populatie zoals geavanceerde niet-kleincellige longkanker heeft het echter een grotere werkzaamheid in combinatie met bijvoorbeeld docetaxel.

Follow-up van de Irving-data heeft een zeer sterke synergie laten zien tussen selumetinib en het synthetische glucocorticoïd dexamethason, zowel in vitro als in een orthotoop primagraft-muismodel. Glucocorticosteroiden (GC), zoals dexamethason, zijn belangrijke agenten in de behandeling van alle lymfoïde maligniteiten vanwege hun vermogen om apoptose te induceren bij ontwikkelende lymfocyten, de inductie van proapoptotische BIM is de sleutel tot dit effect. BIM wordt geïnactiveerd door ERK-fosforylering en benchmark-MEK-remmers hebben in vitro aangetoonde synergie met GC in ALL cellijnmodellen. Met behulp van gemuteerde ALL cellijnen en primagraftcellen die gevoelig zijn voor selumetinib en zeer resistent zijn tegen GC ($GI_{50} > 10 \mu M$), heeft de Irving-groep, in vitro, zeer sterke synergie met deze geneesmiddelen aangetoond, met een combinatie-index $< 0,1$ en een overeenkomstige verbetering van BIM inductie, wat suggereert dat gezamenlijke blootstelling zeer effectief kan zijn voor de behandeling van RAS-pathway geactiveerde ALL.

De synergie die in vitro is waargenomen met selumetinib en dexamethason is bevestigd in een orthotopisch muismodel met drie verschillende RAS pathway gemuteerde ALL primagrafts, inclusief recidief KRAS gemuteerde primair afgeleide cellen. Gewichtsverlies werd waargenomen bij muizen waaraan dexamethason was toegediend. Dit resulteerde in een afname van de ideale dosis van 1 mg / kg tweemaal daags (BD) tot 0,25 mg / kg eenmaal daags (QD). Er was geen extra gewichtsverlies waargenomen met de combinatie van geneesmiddelen. Geassocieerde farmacodynamische experimenten bevestigen het werkingsmechanisme van beide geneesmiddelen en de versterking van BIM-inductie met de geneesmiddelcombinatie.

Preklinische evaluatie van selumetinib heeft in vitro een differentiële gevoeligheid aangetoond in RAS-pathway gemuteerde primaire ALL-cellen in vergelijking met veldstam cellen. Dit werd in vivo met behulp van een xenograft-model weerspiegeld. Dit is een orthotopisch systeem waarin NOD SCID-gamma-nulmuizen zijn geënt met primair verkregen (prima- traft) ALL-cellen die de menselijke ziekte recapituleert. De met selumetinib behandelde muizen die waren geënt met RAS-pathway gemuteerde primagraft-ALL-cellen vertoonden significant verlaagde niveaus van perifere, milt en CNS ALL in vergelijking met dieren die werden behandeld met de drager controle. Er werd met name geen activiteit waargenomen met RAS veldstam primagraft-cellen. Bovendien vertoonden dieren die waren geënt met RAS-mutante cellen en behandeld met de drager controle een uitgebreide CZS-ziekte tijdens postmortaal onderzoek, terwijl bij dieren die met selumetinib werden behandeld, deze

aanzienlijk waren verminderd.

De farmacodynamische analyses na selumetinib-dosering in vivo toonden een opheffing van het p-ERK-sigitaal dat remming van ERK aangeeft en inductie van apoptose met een verhoogd signaal voor BIM en gesplitst PARP.

Doel van het onderzoek

Fase I

Primaire doelstelling

- Definiëren van de aanbevolen fase II-dosis (RP2D) van de selumetinib / dexamethasoncombinatie bij volwassen en pediatrische patiënten met recidiverende / refractaire RAS-pathway gemuteerde ALL

Secundaire doelstellingen

- het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid en de farmacokinetiek te analyseren (PK)

Fase II

Primaire doelstelling

- Om de voorlopige anti-leukemische activiteit van de combinatie te beoordelen bij recidiverende / refractaire RAS-pathway gemuteerde ALL-patiënten.

Secundaire doelstellingen

- Om de veiligheid en verdraagbaarheid te evalueren en de PK te analyseren

Onderzoeksopzet

Een internationaal, twee fasen, twee-groepen-design voor het vinden van een dosis. Dit is inclusief pediatrische en volwassen patiënten:

fase I voor het vinden van de dosis; fase II voor dosisuitbreiding.

Groep P includeert patiënten jonger dan 18 jaar en Groep A includeert patiënten van 18 jaar of ouder.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen selumetinib krijgen op cyclus 1 dag 1 en vervolgens continu vanaf cyclus 1 dag 4, gecombineerd met dexamethason, dat toegediend wordt. als een gepulseerde dosis op dag 2-4, 8-11, 15-18 en 22-25 tijdens cyclus 1. De gepulseerde dosis voor dexamethason zal doorgaan op dag 1-4 tijdens cyclus twee en vervolgens op dag 1-5 voor elke volgende cyclus. Doseringniveaus voor elk cohort zullen tijdens fase I worden bepaald met behulp van een statistisch model, observatie van dosisbeperkende toxiciteiten en farmacokinetische analyse. Bij fase II-patiënten zal de aanbevolen fase II-dosering worden toegediend, Dit wordt bepaald met behulp van hetzelfde schema uit het fase I-deel van de studie.

Inschatting van belasting en risico

ALL is de meest voorkomende maligniteit op de kinderleeftijd. Hoewel de meerderheid van de kinderen met nieuw gediagnosticeerde ALL een volledige

remissie zal bereiken, zal ongeveer 20% recidiveren. De remissiepercentages van recidiverend ALL zijn minder dan de percentages voor nieuw gediagnosticeerde ALL, wat de noodzaak aantoont voor nieuwe middelen om de uitkomsten te verbeteren voor patiënten met een recidiverende ziekte.

De huidige standaard van therapie voor ALL omvat dexamethason. De toevoeging van een MEK-remmer bij patiënten met een RAS pathway mutatie zou de klinische respons verder kunnen versterken door een werkingsmechanisme dat verschilt van de huidige chemotherapie.

Het veiligheidsprofiel van selumetinib bij kinderen en volwassenen voor verschillende indicatoren lijkt mild en omvat huiduitslag, diarree, ziek of moe voelen, opgezwollen ledematen en gezicht. Een volledig overzicht van de schadelijke effecten is te vinden in de onderzoekersbrochure (IB).

Contactpersonen

Publiek

University of Birmingham

Edgbaston -
Birmingham B152TT
GB

Wetenschappelijk

University of Birmingham

Edgbaston -
Birmingham B152TT
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Morfologisch bewezen recidief/refractair (M2 of M3 beenmerg, $\geq$ 1ste recidief voor volwassenen, $\geq$ 2e terugval bij pediatrische groep - zie bijlage 5) of progressieve B-cel precursor of T-acute lymfoblastische leukemie (ALL) met aangetoonde RAS-pathway-activerende mutaties (NRAS, KRAS, FLT3, PTPN11, cCBL, NF1, BRAF, IKZF2, IKZF3, IL7Ra of JAK1) geïdentificeerd tijdens het screeningsproces.
- Patiënten met B-celprecursoren moeten:
 - o CAR-T-celtherapie hebben gekregen, of
 - o Wachten op CAR-T celtherapie, of
 - o Niet in aanmerking komen voor CAR-T-celtherapie
- Groep P (pediatrisch): <18 jaar; Groep A (volwassenen): ≥ 18 jaar oud
- Adequate nierfunctie:
 - o Groep A: Serumcreatinine $<1,5$ x bovenlimiet van normaal (ULN)
 - o Groep P als volgt:
 - * ≤ 5 jaar: Serumcreatinine $<0,8$ mg / dL of $70 \mu\text{mol} / \text{L}$
 - * > 5 jaar maar ≤ 10 jaar: Serumcreatinine <1 mg / dL of $88 \mu\text{mol} / \text{L}$
 - * > 10 jaar maar ≤ 15 jaar: Serumcreatinine $<1,2$ mg / dL of $106 \mu\text{mol} / \text{L}$
 - * > 15 jaar: Serumcreatinine $<1,5$ mg / dL of $132 \mu\text{mol} / \text{L}$
- De patiënt kan selumetinib-capsules heel doorslikken
- Prestatiestatus (PS): Groep A - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≤ 2 (bijlage 6); Groep P - Lansky-speelschaal $\geq 60\%$ (bijlage 7) of Karnofsky-schaal $\geq 60\%$ (bijlage 8)
- Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (zie sectie 7.9.1 voor de definitie) moeten een negatieve zwangerschapstest uitslag hebben
- Patiënten die zwanger kunnen worden en mannelijke patiënten met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen geschikte anticonceptie te gebruiken (zie sectie 7.9.1 voor de definitie) tijdens deelname aan de studie.
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming
- Afwezigheid van psychologische, familiale, sociologische of geografische factoren die de naleving van het studieprotocol en het follow-upschema mogelijk belemmeren; deze voorwaarden moeten met de patiënt worden besproken voordat ze in de studie worden geregistreerd
- Patiënten die recidiveren of progressie vertonen na HSCT moeten ten minste op dag +100 zijn, zonder tekenen van Graft-versus-Host-ziekte en geen gebruik maken van immunosuppressieve therapie gedurende ten minste één week.
- Patiënten die recidiveren of progressief zijn na CAR T-celtherapie dienen ten minste 4 weken na infusie van CAR T-cellen te zijn.

- Patiënten moeten een lichaamsoppervlak (BSA) $\geq 0,55 \text{ m}^2$ hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- ALL zonder de aanwezigheid van mutaties die RAS-pathway activeren
- Rijpe B-celleukemie en Philadelphia-positieve ALL
- Voorafgaande blootstelling aan MEK-, RAS- of RAF-remmers
- Elke niet-opgeloste toxiciteit $\geq$ CTCAE graad 2 van eerdere antikankertherapie, behalve alopecia
- Hartaandoeningen als volgt:

Groep A en P

o Voorgaande of huidige cardiomyopathie, inclusief maar niet beperkt tot het volgende:

- * Bekende hypertrofische cardiomyopathie
- * Bekende aritmogene rechter ventrikel-cardiomyopathie
- o Zelfs als volledig herstel heeft plaatsgevonden, eerdere matige of ernstige beschadiging van de systolische functie van de linkerventrikel (LVEF $<45\%$ op ECHO in Groep A; SF $<29\%$ in Groep P maar met uitzondering van tijdelijke stoornissen als gevolg van bijv. anemie / sepsis of resultaten waarbij gedacht wordt dat dit geen **ware weerspiegeling is van de hartfunctie)
- o Ernstige hartklepaandoening
- o Ernstige congenitiële hartziekte
- o Ongecontroleerde hypertensie:
- * Groep A: BP $\geq 150/95 \text{ mmHg}$ ondanks medische therapie
- * Groep P: BP ≥ 95 ste percentiel voor leeftijd, lengte en geslacht (zie Bloeddruk per leeftijd- en lengte-percentielijsten in bijlage 8 en 9)

groep A

- o (LVEF) onder de ondergrens van normaal (LLN) of $<55\%$ gemeten met ECHO
- o Acuut coronair syndroom binnen 6 maanden voorafgaand aan de proefregistratie
- o Ongecontroleerde Angina - Canadian Cardiovascular Society graad II-IV ondanks medische therapie (bijlage 11)
- o Symptomatisch hartfalen New York Heart Association (NYHA) Klasse II-IV, eerdere of huidige cardiomyopathie of ernstige hartklepaandoening (bijlage 12)
- o Atriale fibrillatie met een ventriculaire frequentie $> 100 \text{ bpm}$ op het elektrocardiogram (ECG) in rust
- o QTcF $> 450 \text{ ms}$ bij mannelijke patiënten of $\geq 460 \text{ ms}$ bij vrouwelijke patiënten, of andere factoren die het risico op QT-verlenging verhogen

Groep P

- o SF $<29\%$
- o Atriale fibrillatie met een ventriculaire frequentie $> 130 \text{ bpm}$ op het elektrocardiogram (ECG) in rust
- o QTcF $> 450 \text{ ms}$ bij patiënten <12 jaar of $\geq 460 \text{ ms}$ bij patiënten ≥ 12 maar <18 jaar
- Oogheelkundige aandoeningen, als hieronder:
- o Huidige of vroegere geschiedenis van retina pigmentepitheelloslating (RPED) /

centrale sereuze retinopathie (CSR) of retinale veneuze occlusie

o Intraoculaire druk (IOP) > 21 mmHg of ongecontroleerd glaucoom (ongeacht IOP)

* Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven

- Bekende ernstige overgevoeligheid voor selumetinib, dexamethason of combinatiegeneesmiddelen of een excipiëns van deze geneesmiddelen, of voorgeschiedenis van allergische reacties toegeschreven aan verbindingen met een vergelijkbare chemische of biologische samenstelling aan selumetinib
- Het ontvangen of krijgen van een IMP of andere systemische antikankerbehandeling (exclusief dexamethason, prednisolon of hydroxycarbamide) binnen 4 weken (6 weken voor nitrosurea, mitomycine en suramine) voorafgaand aan de studieregistratie, of binnen een periode waarin het IMP of systemische behandeling tegen kanker niet uit het lichaam is verwijderd (bijvoorbeeld een periode van 5'-halfwaardetijden), afhankelijk van wat de onderzoeker als het meest geschikt bevindt.
- Het hebben ondergaan van een recente grote operatie binnen 4 weken voorafgaand aan de studieregistratie, met uitzondering van de plaatsing van vasculaire toegang op chirurgisch gebied
- Radiotherapie hebben gekregen binnen 4 weken vóór registratie van de studie, of een beperkt stralingsveld voor palliatie binnen 7 dagen na de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling
- Laboratoriumwaarden zoals hieronder vermeld (SI-eenheden):
 - o Serumbilirubine > 1,5 x ULN (tenzij vanwege het Gilbert-syndroom)
- Bewijs hebben van enige andere significante klinische stoornis of laboratoriumbevinding die, naar de mening van de onderzoeker, het onwenselijk maakt voor de patiënt om aan de studie deel te nemen.
- Bij enig bewijs voor een ernstige of ongecontroleerde systemische ziekte (bijvoorbeeld onstabiele of niet-gecompenseerde respiratoire, hart-, lever- of nieraandoening, actieve infectie (met inbegrip van hepatitis B, hepatitis C, HIV), actieve bloedingsdiathese of niertransplantatie)
- Het hebben van refractaire misselijkheid en braken, chronische gastro-intestinale aandoeningen (bijvoorbeeld inflammatoire darmaandoeningen), of significante darmresectie die de absorptie / biologische beschikbaarheid van de oraal toegediende studiemedicatie nadelig zou beïnvloeden
- Elke andere actieve maligniteit die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen van de patiënt om het onderzoek te voltooien zou beperken

*

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-01-2021
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Selumetinib
Generieke naam:	Selumetinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-10-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2021
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	EUCTR2016-003904-29-NL
ISRCTN	ISRCTN92323261
CCMO	NL64779.041.19