

Fase I/Ib studie met de combinatie van RMC-4630 (SHP2-inhibitor) en LY3214996 (ERK-inhibitor) in gemetastaseerd KRAS gemuteerd CRC, PDAC, NSCLC - De SHERPA-trail

Gepubliceerd: 07-04-2021 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

PART A: Het bepalen van de aanbevolen fase 2 dosering van de combinatie van RMC-4630 en LY3214996 bij patiënten met KRAS^m CRC, NSCLC en PDAC. PART B: Het exploratief onderzoeken van de klinische activiteit van RMC-4630 in combinatie met LY3214996 in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52379

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I studie naar de combinatie van RMC-4630 en LY3214996 (SHERPA-trial)

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Alvleesklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Lustgarten Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ERK-inhibitor, KRAS, Pancreaskanker, SHP2-inibitor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PART A:

Incidentie van dosering beperkende toxiciteiten (DLT)

PART B:

Progressie vrije overleving (PFS), Algemene overleving (OS), en duur van de response (DOR) volgens RECIST versie 1.1

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire parameters:

- Incidentie en ernst van adverse events
- Plasma concentraties van RMC-4630, LY3214996 en relevante metabolieten

Exploratieve parameters:

- Baseline moleculaire status (mutatie/amplificatie/expressie) of potentiële voorspellende markers van tumor response.
- Expressie niveau van relevante downstream eiwitten waaronder pRSK, DUSP4, pSHP2, pS6-RP en PTEN
- Wijzigingen in genen in het tumorweefsel (baseline en bij terugval)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De RAS-RAF-MEK-ERK pathway speelt een belangrijke rol in de regulering van cel proliferatie, overleving en differentiatie. Continue activatie van deze pathway wordt frequent waargenomen bij kanker en is geassocieerd met een hoog risico op kankercel proliferatie. Activerende mutaties in het KRAS gen komen voor bij 45% van de gevallen van colorectaal kanker, 35% bij non-small cel lung cancer (NSCLC) en 90% bij alveolair kanker. Echter, zijn er op dit moment vrijwel geen therapieën voor de behandeling die specifiek gericht zijn op het KRAS eiwit geproduceerd wordt door het gemuteerde gen. Alternatieve therapieën zijn de ontwikkeling van small molecule inhibitors downstream van effectoren van KRAS, zoals MEK-inhibitors. Echter zijn de resultaten van behandeling met MEK-inhibitors bij KRAS gemuteerde (KRAS^m) kankersoorten tot op heden teleurstellend in zowel patient-derived xenografts (PDX) als in klinische studies. Het inhiberen van MEK in KRAS^m tumoren leidt tot enkel een cytostatisch effect, waardoor MEK-inhibitors gecombineerd moeten worden met andere geneesmiddelen. MEK mediaert de activatie van ERK. ERK is een serine threonine kinase die dient als een kritische downstream target in de MAPK signaleringspathway. ERK is de kinase die alle signalen vanuit RAF en MEK verzendt en is geactiveerd bij >85% van alle kankersoorten. Dit maakt ERK een interessante target aangezien ERK zich aan het einde van de cascade bevindt en daarmee potentieel beter werkzaam dan MEK.

Onderzoek heeft uitgewezen dat de RAS-RAF-MEK-ERK pathway gemoduleerd wordt door SHP2. Er is aangetoond dat SHP2 de activatie van RAS en de downstream ERK MAP kinases stimuleert en verlengt. SHP2 is alom vertegenwoordigd en reguleert de overleving en proliferatie van cellen voornamelijk door activatie van de RAS-ERK signalering. Reductie van de SHP2 activiteit remt tumorcelgroei en is een potentiële target voor de behandeling van kanker. Inhibitie van SHP2 in KRAS^m NSCLC leidt in vivo tot een veroudering van de kankercellen, wat wordt verstrekt in combinatie met MEK inhibitie. Dit laat zien dat het inhiberen van SHP2 een zwakte is van KRAS^m NSCLC cellen en therapeutisch geëxploiteerd kan worden. De combinatie van het inhiberen van zowel SHP2 als ERK zou potentieel meer werkzaam kunnen zijn dan de combinatie van SHP2 en MEK.

RMC-4630 is een potente, selectieve en oraal beschikbare SHP2 inhibitor die ontwikkeld wordt voor patiënten met een tumor hebben met bepaalde activerende mutaties en andere genotypische afwijkingen in de RAS-MAPK pathway, waaronder mutaties van de tyrosine kinase receptoren (RTKs). RMC-4630 wordt op dit moment geëvalueerd als monotherapie in een first-in-human (FIH), dosisescalatie, fase 1 studie (RMC-4630-01; NCT03600883) in volwassen proefpersonen met recidiverende / refractaire solide tumoren.

LY3214996 is een adenosine trifosfaat (ATP) competitieve inhibitor van ERK2 kinase. Er is aangetoond dat LY3214996 een goed PK/PD/werkzaamheid relatie heeft en potent als monotherapie in melanoom, CRC, NSCLC en PDAC waarin de

RAS/MAPK pathway is aangetast.

Deze combinatie zou een potentiële gerichte behandeling kunnen zijn KRASSm kankersoorten. De geldt met name voor alvleesklierkanker waarvoor de behandelopties heel beperkt zijn. Ondanks dat de combinatietherapie van 5-FU/Leucovorin, irinotecan en oxaliplatin (FOLFIRINOX) en gemcitabine/paclitaxel de gevolgen van gemetastaseerde alvleesklierkanker verbeteren, is refractaire ziekte een grote uitdaging.

Doel van het onderzoek

PART A:

Het bepalen van de aanbevolen fase 2 dosering van de combinatie van RMC-4630 en LY3214996 bij patiënten met KRASSm CRC, NSCLC en PDAC.

PART B:

Het exploratief onderzoeken van de klinische activiteit van RMC-4630 in combinatie met LY3214996 in KRASSm pancreaskanker, beoordeeld aan de hand van de Reponse Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) version 1.1.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-center open-label fase 1/1b study. Voor het fase I gedeelte zal een standaard 3+3 design gehanteerd worden om de RP2D van de combinatie van RMC-4630 en LY3214996 te bepalen. Op basis van de veiligheid, verdraagbaarheid, farmacokinetiek en farmacodynamiek data van de fase I studie zal de RP2D bepaald worden. De fase 1b studie is een expansiecohort waarin exploratief de werkzaamheid van de gevonden RP2D getest zal worden in patiënten met KRASSm pancreaskanker. In dit cohort zal ook de veiligheid, verdraagbaarheid en PK/PD verder gekarakteriseerd worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen RMC-4630 (op dag 1 en dag 2, elke week) en LY3214996 (Elke dag) innemen. Aanvullend daarop wordt voor start van de behandeling, tijdens de behandeling en (optioneel) na ziekteprogressie een biopsie afgenomen. Daarnaast zullen er bloedmonsters worden afgenomen voor de bepaling van de farmacokinetiek op dag 1 en dag 15 van de eerste cyclus. Verder wordt er op dag 1 van elke cyclus (28 dagen) een bloedmonster worden afgenomen voor het bepalen van de RMC-4630 en LY3214996.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten lopen het risico op het ontwikkelen van toxiciteit gerelateerd aan de behandeling met RMC-4630 en LY3214996.

Patiënten zullen tweemaal worden opgenomen in het ziekenhuis voor de afname van bloedmonsters voor de bepaling van het farmacokinetische profiel van RMC-4360 en LY3214996 aan begin van de studie op dag 1 en dag 15 van de eerste cyclus.

Voor afname van de bloedmonsters zal een veneuze katheter geplaatst worden. Op dag 1 van alle vervolgcuren zal een bloedmonster worden afgenomen m.b.v. een venapunctie voor het bepalen van de dalspiegels van RMC-4630 en LY3214996. Toxiciteit gerelateerd aan afnemen van bloedmonsters bestaat uit blauwe plekken of in zeldzame gevallen een lichte infectie op de plek van prikken.

Patiënten zal gevraagd worden om het ziekenhuis elke week te bezoeken gedurende de eerste 8 weken voor evaluatie van de veiligheid in de studie. Hierna is wordt deze periode verlengd tot elke 2 weken.

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. PART A: Histologisch of cytologisch bewijs van gevorderde KRAS gemuteerd NSCLC, CRC en PDAC
PART B: Histologisch of cytologisch bewijs van gevorderde KRAS gemuteerd PDAC
2. Leeftijd: 18 en ouder
3. In staat en bereidwillig om geschreven toestemming te geven voor deelname
4. WHO performance status van 0 of 1
5. In staat en bereidwillig om bloedafnames te ondergaan voor farmacokinetiek en farmacodynamiek analyses.
6. In staat en bereidwillig om tumorbiopsieën te ondergaan voor start van de behandeling (of een biopsie hebben ondergaan binnen 2 maanden voor inclusie, tijdens de behandeling en na progressie van de ziekte.
7. Levensverwachting van minimaal 3 maanden, waardoor adequate follow-up van toxiciteit en evaluatie van antitumoractiviteit mogelijk is.
8. Evalueerbare ziekte (PART A en PART B)
9. De serum zwangerschapstest bij vruchtbare vrouwen moet negatief zijn (binnen 14 dagen tot registratie). Daarnaast moeten vruchtbare vrouwen toestemmen met het gebruik van effectieve contraceptiva, gedurende de gehele behandelperiode en 4 maanden na de behandeling.
10. Adequate orgaansysteemfunctie;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Part A: Geen genotypes uitgesloten
- Part B: Uitgesloten genotypes:
 - o NRAS (except G12A/C)
 - o RASQ61
 - o KRASG13
 - o BRAF Class 1, 2, or unclassified
 - o PIK3CA
 - o STK11
 - o KEAP1
- Behandeling met RMC-4630 en/of LY3214996 binnen 30 dagen tot de eerste

dosis van RMC-4630 en

LY3214996 in studieverband.

- Geschiedenis van andere maligniteiten:

Uitzonderingen PART A: Patiënten die ziektevrij zijn for minimaal 3 jaar, patiënten met een

geschiedenis van compleet verwijderde non-melanoma huidkanker en/of patiënten met indolent

compleet verwijderde tweede maligniteiten komen in aanmerking.

Uitzonderingen PART B: Adequaat behandelde carcinoma in situ van de cervix en adequaat

behandelde basale cel carcinoma van de huid

- Patienten die in het verleden behandeld zijn met gerichte geneesmiddel combinaties waarvan bekend is dat deze interfereren met de RAS/MEK/MAPK pathway.

- Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

- Onbetrouwbare contraceptieve methoden. Zowel mannen als vrouwen die participeren in deze studie moeten toestemmen met het gebruik van betrouwbare contraceptiva gedurende de gehele studie (adequate contraceptiva zijn: condooms, sterilisatie, andere barrière contraceptiva bij voorkeur in combinatie met condooms).

- Patiënten die een zware operatie hebben ondergaan in de 4 weken voorafgaand aan de start van de behandeling met studiegeneesmiddelen of patiënten die niet volledig hersteld zijn van de voorafgaande operatie.

- Radio- of chemotherapie in de 4 weken voorafgaand aan toediening van de eerste dosis van de studiegeneesmiddelen; behalve een palliatieve dosering van radiatie van 8 Gy, wat toegestaan is tot 1 week voorafgaand aan de start van de studie. Deze mag niet toegepast worden op de target lesie.

- Patiënten met cardiale comorbiditeiten, ongecontroleerde hypertensie , verlengde QT interval of patiënten die een beroerte hebben gehad 3 maanden voorafgaande aan de start van de studie.

- Bekende overgevoeligheid voor een van de studiegeneesmiddelen of hulpstoffen.

- Baseline diarree en/of condities die de absorptie van orale middelen kan beïnvloeden.

- Toxiciteit gerelateerd aan aan eerdere behandeling > graad 1 (uitgezonderd alopecia)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 31-03-2022

Aantal proefpersonen: 55

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: LY3214996

Generieke naam: LY3214996

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: RMC-4630

Generieke naam: RMC-4630

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-04-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2024
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	EUCTR2020-002991-11-NL

Register

CCMO

ID

NL74351.031.21

Resultaten

Einddatum onderzoek: 30-07-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely