

# Een tweearmige, fase-1b-, open-labelstudie van i.v. en oraal panobinostat (LBH589) in combinatie met i.v. trastuzumab (Herceptin®) en i.v. paclitaxel als behandeling voor volwassen vrouwelijke patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom met HER2-overexpressie

Gepubliceerd: 15-09-2008 Laatst bijgewerkt: 06-05-2024

Het doel van dit fase 1b-onderzoek is de maximaal getolereerde dosis (MTD) van intraveneus en oraal panobinostat te bepalen wanneer dit middel samen met trastuzumab en paclitaxel wordt toegediend. Vervolgens zullen op MTD-niveau meer patiënten...

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO          |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart |
| <b>Type aandoening</b>      | Metastasen               |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek    |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON32569

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Panobinostat (LBH589)

### Aandoening

- Metastasen

### Synoniemen aandoening

gemetastaseerd mammacarcinoom met HER2-overexpressie / Gemetastaseerde borstkanker  
(Uitgezaaide borstkanker)

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis  
**Overige ondersteuning:** NOVARTIS Pharma AG

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** - Gemetastaseerde borstkanker, - Herceptine

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

- \* De maximaal verdraagbare dosis (MTD) bepalen van i.v. en oraal panobinostat  
toegediend in combinatie met paclitaxel en trastuzumab

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- \* Bijwerkingen volgens CTCAE versie 3 en ernstige bijwerkingen
- \* ECG-parameters
- \* Farmacokinetische parameters (voor paclitaxel en panobinostat)
- \* Tumorbeoordeling volgens RECIST

Verkenkende eindpunten (op MTD-niveau tijdens de uitbreidingsfase):

- \* Markers voor extracellulair domein van HER2 en apoptose in serum; cellulaire  
en moleculaire markers in tumor

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

In circa 20 tot 30% van de gevallen van borstkanker is sprake van HER2-positieve borstkanker. Bij HER2-genamplificatie of een hoog niveau van HER2-expressie spelen de receptoren van de HER-familie en de daarmee verband houdende signaal-transductieroutes een hoofdrol in de celgroei en overleving. Deze tumoren hebben een duidelijk natuurlijk beloop dat zich bij ontbreken van een HER2-gerelateerde therapie kenmerkt door een kortdurende ziektevrije overleving en een agressief verloop in de metastatische fase.

Trastuzumab is een monoklonaal antilichaam dat aangrijpt op HER2. De tumorremmende werking ervan kan vermoedelijk worden toegeschreven aan meerdere effecten, waaronder downregulatie van HER2-expressie op het celoppervlak en activering van p27 en p130. Daarnaast zorgt trastuzumab voor sensibilisering van tumorcellen voor tumor necrose factor (TNF) en remt het de tumorangiogenese door de aanmaak van vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) te beperken. Taxanen behoren tot de meest actieve middelen voor chemotherapie die worden gebruikt bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker ((Gherzi, Wilcken en Simes 2005). Paclitaxel in combinatie met trastuzumab is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker waarvan de tumoren HER2-overexpressie vertonen en die voor hun gemetastaseerde aandoening niet eerder zijn behandeld met chemotherapie (Herceptin®, productinformatie VS).

Uit onderzoek is gebleken dat de combinatie van twee of meer middelen de overleving bij gevorderde borstkanker verbetert (Carrick et al. 2005). Verder zijn onderzoeksgegevens beschikbaar die erop duiden dat combinaties van drie middelen hogere scores voor overleving kunnen opleveren als overlappende toxiciteit voorkomen of adequaat beheerst kan worden.

Panobinostat is een multitargeted middel dat de activiteit van deacetylase (DAC) enzymen remt, het tumorsuppressorgen p21 activeert en de proliferatie van tumorcellen in nanomolaire concentraties tegengaat. In vivo-experimenten hebben aangetoond dat panobinostat als monotherapie een tumorremmende werking heeft voor zowel ER-positieve als HER2-positieve tumoren. Andere preklinische gegevens bevatten aanwijzingen dat de tumorremmende effecten van panobinostat deels optreden via de verhoogde acetylering en het daaruit voortvloeiende verlies van de HSP90-functie. Zowel ER als HER2 is een HSP90-afhankelijk eiwit; beide desintegreren in cellijnen die in vitro aan panobinostat worden blootgesteld.

In vitro-onderzoek heeft aangetoond dat panobinostat

- \* de functie van HSP90 remt en leidt tot desintegratie van HER2 en/of ER in moleculair gedefinieerde borstkankercellijnen
- \* als monotherapie in sterke mate het afsterven van alle in vitro geteste

HER2/neu-positieve borstkankercellijnen induceert

- \* in sterke mate het afsterven van de meeste ER-positieve cellijnen induceert
- \* leidt tot hernieuwde expressie van ER bij hormoonreceptor-negatieve borstkankercellijnen en deze gevoelig maakt voor tamoxifen (een receptorantagonist)
- \* de remmende werking van lapatinib en AEE788 op de tyrosinekinase-activiteit van HER2/neu versterkt en aanvullende werking heeft indien het gecombineerd wordt met de EGFR-inhibitor Gefinitib

In vivo-onderzoek heeft bewijs opgeleverd voor

- \* een krachtig synergetisch tumorremmend effect wanneer panobinostat wordt gecombineerd met trastuzumab of taxotere in het in vivo-model voor HER2/neu-positieve BT474-cellijnen

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van dit fase 1b-onderzoek is de maximaal getolereerde dosis (MTD) van intraveneus en oraal panobinostat te bepalen wanneer dit middel samen met trastuzumab en paclitaxel wordt toegediend. Vervolgens zullen op MTD-niveau meer patiënten geworven worden om de veiligheid en verdraagbaarheid van deze behandelingscombinatie te beoordelen.

Primaire doelstelling

- \* Onderzoeksarm I: op basis van dosisbeperkende toxiciteit (dose-limiting toxicities - DLT) de maximaal verdraagbare dosis (maximum tolerated dose - MTD) bepalen van intraveneus panobinostat, wekelijks toegediend volgens een schema van twee weken behandeling/één week geen behandeling (bijv. D1 en D8 in een cyclus van 21 dagen) in combinatie met wekelijks toegediend paclitaxel en wekelijks toegediend trastuzumab bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker
- \* Onderzoeksarm II: op basis van dosisbeperkende toxiciteit (DLT) de maximaal getolereerde dosis (MTD) bepalen van oraal panobinostat, wekelijks toegediend op dag 1, 3 en 5 in een cyclus van 21 dagen in combinatie met wekelijks toegediend paclitaxel en wekelijks toegediend trastuzumab bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker

Secundaire doelstellingen

- \* De veiligheid en verdraagbaarheid beoordelen van i.v. en oraal panobinostat toegediend in combinatie met paclitaxel en trastuzumab
- \* Het effect op het QTc-interval beoordelen bij patiënten die i.v. en oraal panobinostat toegediend krijgen in combinatie met paclitaxel en trastuzumab
- \* De farmacokinetische eigenschappen van panobinostat beoordelen na intraveneuze en orale toediening van het middel in combinatie met paclitaxel en trastuzumab bij patiënten die in de dosisuitbreidingsfase met deelname starten
- \* De farmacokinetische eigenschappen beschrijven van paclitaxel toegediend als monotherapie en in combinatie met panobinostat en trastuzumab bij patiënten die in de dosisuitbreidingsfase met deelname starten
- \* De preliminaire tumorremmende werking onderzoeken van panobinostat bij

intraveneuze (Onderzoeksarm I) en orale (Onderzoeksarm II) toediening in combinatie met wekelijks toegediend paclitaxel en wekelijks toegediend trastuzumab.

Verkennde doelstellingen

\* Het effect van tijdens de uitbreidingsfase in combinatie met i.v. trastuzumab en i.v. paclitaxel intraveneus en oraal toegediend panobinostat onderzoeken op circulerende tumorcellen en andere biomarkers tijdens de behandeling

## Onderzoeksopzet

Dit is een open label, multicenter, tweearmig internationaal fase 1b-onderzoek naar i.v. panobinostat en oraal panobinostat toegediend in combinatie met wekelijks toegediend paclitaxel en wekelijks toegediend trastuzumab bij vrouwen met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker.

In dit onderzoek worden patiënten die na de screening geschikt zijn bevonden willekeurig ingedeeld in een van beide onderzoeksarmen (i.v. of oraal panobinostat) nadat hun een uniek patiëntnummer is toegekend aan de hand van een door Novartis verstrekte vooraf vastgestelde cijferreeks. Tijdens de dosisescalatiefase kan een arm ten behoeve van evaluatiedoeleinden tijdelijk 'gesloten' worden. Is dat het geval, dan worden alle patiënten opgenomen in de 'open' arm.

Er worden minimaal drie patiënten in een cohort opgenomen. In opeenvolgende cohorten krijgen patiënten een steeds hogere dosis van panobinostat in combinatie met standaard doses van trastuzumab en paclitaxel toegediend totdat de MTD is bereikt. De aanvangsdoses voor i.v. en oraal panobinostat voor dit onderzoek zijn gekozen op basis van de veiligheidsniveaus die in de eerdere fase 1-onderzoeken naar panobinostat als monotherapie gevonden zijn. De aanvangsdosis voor i.v. panobinostat (Onderzoeksarm I) is 10 mg/m<sup>2</sup>, wekelijks toegediend (bijv. D1 en D8) volgens een schema van twee weken behandeling/één week geen behandeling in een behandelingscyclus van 21 dagen. De aanvangsdosis voor oraal panobinostat (Onderzoeksarm II) is 10 mg, driemaal per week (bijv. D1, D3 en D5 van iedere week) toegediend in een behandelingscyclus van 21 dagen. Uit het lopend [CLBH589C2204]-onderzoek naar de combinatie van i.v. en oraal panobinostat en trastuzumab zullen ondersteunende gegevens inzake dosering en toxiciteit verkregen kunnen worden.

Zo nodig worden in Onderzoeksarm I aanvullende of tussenliggende doseringen van panobinostat beoordeeld om meer inzicht te verkrijgen in de veiligheid en de farmacokinetische en/of farmacodynamische eigenschappen van de onderzochte combinatietherapie.

Tijdens de dosisescalatiefase wordt voor de beide onderzoeksarmen afzonderlijk gebruik gemaakt van een adaptief Bayesiaans model voor logistische regressie (Thall et al. 2003) en van criteria voor dosisescalatie gelijk aan die welke zijn voorgesteld door Babb (Babb, Rogatki en Zacks1998). Basis voor de statistische analyse van de combinatiebehandeling is een op zes parameters

berustend logistiek model met overdosiscontrole.

Ieder cohort bestaat uit ten minste drie evalueerbare patiënten die voor het eerst aan het onderzoek deelnemen. Als bij \* 1 patiënt in het cohort een DLT optreedt voordat de werving voor dat cohort afgerond is, wordt het model opnieuw beoordeeld en worden zoveel nieuwe patiënten geworven als noodzakelijk geacht wordt.

De patiëntenpopulatie die voor het bepalen van de MTD gebruikt wordt bestaat uit patiënten bij wie een DLT is opgetreden en/of die voldaan hebben aan de minimum veiligheidsbeoordelingscriteria voor hun eerste behandelingscyclus. Zodra een dosiscohort geïdentificeerd is als mogelijke MTD, moeten ten minste negen patiënten met de betreffende dosering behandeld worden voordat deze als MTD aangemerkt kan worden. Er wordt van uitgegaan dat minimaal vijftien patiënten uit iedere onderzoeksarm tijdens de dosisescalatiefase nodig zijn om de MTD te bepalen. Deze raming is gebaseerd op de aanname dat het derde doseringsniveau in iedere arm de MTD zal zijn. Is de MTD bepaald, dan worden elf nieuwe patiënten in iedere onderzoeksarm opgenomen in het kader van een uitbreidingsfase.

Is een bepaald dosiscohort gerealiseerd, dan zullen het besluit om de dosis te verhogen en de keuze van de volgende beoordelingsdosis afhangen van een gecalculeerd risico van een DLT, berekend op basis van Bayesiaanse logistieke-regressiemodellen en medische beoordelingen van beschikbare klinische en laboratoriumgegevens door Novartis en de behandelend onderzoekers.

Een DLT wordt gedefinieerd als een ongewenste bijwerking of een abnormale laboratoriumwaarde waarvan aangenomen wordt dat deze verband houdt met de onderzoeksmedicatie (zie tabel 6-6). Tijdens de dosisescalatiefase van het onderzoek wordt de MTD van intraveneus c.q. oraal toegediend panobinostat hoofdzakelijk bepaald aan de hand van het optreden van DLT tijdens de eerste cyclus van de behandeling. Bij besprekingen/besluiten omtrent dosisescalatie kunnen echter ook gevallen van toxiciteit in aanmerking genomen die in latere behandelingscycli opgetreden zijn.

Overgevoeligheid voor of infusiegerelateerde reacties op paclitaxel of trastuzumab worden niet als DLT beschouwd (paragraaf 6.6.1.7). Indien toxiciteit optreedt waarvan aangenomen wordt dat ze specifiek verband houdt met paclitaxel, kan de dosis van paclitaxel gewijzigd en/of de toediening van het middel gestaakt worden, afhankelijk van de plaatselijk goedgekeurde productinformatie. Indien toxiciteit optreedt waarvan aangenomen wordt dat ze specifiek verband houdt met trastuzumab, wordt de infusie van trastuzumab stopgezet en/of uitgesteld, afhankelijk van de plaatselijk goedgekeurde productinformatie (zie paragraaf 6.6.2.1). De onderzoeksbehandeling wordt om de 21 dagen herhaald, tenzij de ziekte progressie vertoont of onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Patiënten kunnen in het kader van dit onderzoek alleen gevolgd worden als ze behandeld blijven worden met panobinostat. Farmacokinetische beoordelingen worden uitgevoerd bij de patiënten die tijdens

de uitbreidingsfase met de MTD behandeld worden.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Als de patiënt instemt met deelname aan deze studie wordt eerst gekeken of zij deel kan nemen aan het onderzoek (de Screening visite). Als uit deze vóóronderzoeken blijkt dat de patiënt geschikt is voor deelname aan deze studie en als de patiënt voor deelname kiest, wordt hij/zij ingedeeld bij één van twee behandelgroepen. De ene groep krijgt eenmaal per week (meestal op maandag) gedurende twee per drie weken panobinostat als intraveneuze infusie, de andere groep krijgt iedere week drie keer (meestal op maandag, woensdag en vrijdag) panobinostat als capsule. De kans dat een patiënt de intraveneuze vorm krijgt is even groot als de kans dat hij/zij de orale vorm krijgt. Daarnaast krijgt iedere patiënt één keer per week (meestal op maandag) trastuzumab en paclitaxel als intraveneuze infusie toegediend, ongeacht bij welke behandelgroep zij is ingedeeld. De patiënt komt regelmatig bij de onderzoeksarts terug voor controle van de aandoening. De studiearts vraagt de patiënt dan hoe hij/zij zich voelt. De behandeling kan worden voortgezet mits uit onderzoeken blijkt dat de ziekte niet verergert, de patiënt geen onaanvaardbare bijwerkingen ervaart en indien de onderzoeksarts vindt dat de patiënt baat heeft bij de behandeling. Zo lang de patiënt deelneemt aan deze studie, wordt hij/zij regelmatig onderzocht. Alle patiënten in deze studie krijgen het onderzoeksgeneesmiddel panobinostat met een infusie van trastuzumab en een infusie van paclitaxel.

## **Inschatting van belasting en risico**

Risico's zijn mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie en ongewenste neveneffecten van studieprocedures, zoals bloed- en urineafname en beeldvormend onderzoek.

Een uitgebreide beschrijving van de risico's is weergegeven in Paragraaf 1.3 (blz. 40 ev.) van het protocol.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Novartis

Lichtstrasse 35  
4056 Basel  
CH

# Wetenschappelijk

Novartis

Lichtstrasse 35  
4056 Basel  
CH

## 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)

- \* Vrouwelijke patiënten \* 18 jaar
- \* Patiënten met een performance status van ECOG \* 1
- \* Histologisch of cytologisch bevestigde borstkanker met radiologisch bewijs van metastatische progressie op het moment van de start van de deelname aan het onderzoek
- \* Histologisch of cytologisch bevestigde HER2 -positieve gemetastaseerde borstkanker
- \* Niet-meetbare of meetbare aandoening (volgens RECIST)
- \* Patiënten mogen behandeld zijn voor hersenmetastasen, maar ze moeten neurologisch stabiel zijn en gestopt zijn met het gebruik van corticosteroïden, en ze mogen geen gelijktijdige radiotherapie voor hersenmetastasen ontvangen
- \* Eerdere behandeling met trastuzumab en/of lapatinib is toegestaan.
- \* In geval van eerdere behandeling met anthracyclines: de behandeling moet ten minste 24 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling beëindigd zijn
- \* Patiënten dienen minimaal één eerdere behandeling met een taxaan en maximaal twee eerdere behandelingen voor hun gemetastaseerde aandoening ontvangen te hebben
- \* Gelijktijdig gebruik van bisfosfonaten is toegestaan als vóór de start van de deelname met dat gebruik begonnen is; \* Patiënten moeten voldoen aan de gespecificeerde waarden in het protocol m.b.t. haematologie parameters en biochemie parameters
- \* Patiënten met verhoogde alkaline fosfatase door bot metastase kunnen worden geïnccludeerd



- \* Patienten die klinisch euthyroid zijn (patienten mogen thyroid hormoon vervangingstherapie ontvangen)
- \* Kalium, calcium, en magnesium toevoegingen mogen worden gegeven voor het corrigeren van waardes die < LLIN zijn, maar moten worden gedocumenteerd als gecorrigeerd voordat de patienten in de studie gaan
- \* Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten maximaal 7 dagen voor de eerste toediening van de onderzoeksmedicatie een negatieve uitslag op een serumzwangerschapstest te zien geven, en moeten verder bereid zijn adequate geboortebeperkende methoden te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende 3 maanden na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- \* Eerdere behandeling voor kanker met HDAC-, DAC- of HSP90-inhibitoren of met valproic zuur
- \* Patiënten die tijdens het onderzoek of minder dan 5 dagen voor de eerste behandeling met panobinostat valproic zuur nodig hebben
- \* Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreacties op paclitaxel of andere medicijnen op basis van polysorbaat 80 (Tween 80)
- \* Patiënten met een bekende allergie voor of een voorgeschiedenis van ernstige reacties op trastuzumab en/of paclitaxel of de bestanddelen daarvan
- \* Patiënten die minder dan 3 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling chemotherapie hebben ondergaan (uitzonderingen: \* 6 weken voor nitrosureumderivaten of mitomycine, \* 2 weken voor capecitabine of orale cyclofosfamide)
- \* Patiënten die minder dan 4 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling een behandeling met experimentele middelen ontvangen hebben
- \* Patiënten die minder dan 2 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling geopereerd zijn of niet hersteld of gestabiliseerd zijn na een dergelijke ingreep
- \* Patiënten met persistente neuropathie \* graad 2 of een voorgeschiedenis van neuropathie graad 3/4, ongeacht de ontstaansgeschiedenis
- \* Patiënten met niet verholpen diarree \* CTCAE graad 1
- \* Patiënten met hartfunctiestoornissen (zie details in het protocol)
- \* Concomiterend gebruik van medicijnen die torsades de pointes kunnen veroorzaken als een dergelijke behandeling niet gestaakt of door andere medicatie vervangen kan worden voordat begonnen wordt met het gebruik van de onderzoeksmedicatie (zie addendum Supplement 2)
- \* Andere gelijktijdig optredende ernstige en/of niet-gecontroleerde aandoeningen die onacceptabel risico of compliance problemen zouden kunnen veroorzaken
- \* Patiënten met een bekende voorgeschiedenis van HIV-seropositiviteit
- \* Actieve hemorragische diathese of behandeling met therapeutische doses van warfarine natrium of andere vitamine K-antagonisten
- \* Noodzaak van diuretica of drainage-interventies om opeenhoping van vocht in de derde ruimte onder controle te houden of vocht af te voeren
- \* Beenmerg- of stamceltransplantatie op het moment van de start van de deelname

- \* Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven
- \* Patiënten met een duidelijke voorgeschiedenis van gebrekkige therapietrouw of die niet in staat zijn een betrouwbare geïnformeerde toestemming te geven

## 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: 01-12-2008

Aantal proefpersonen: 10

Type: Verwachte startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Herceptin

Generieke naam: Niet van toepassing

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Paclitaxel

Generieke naam: Niet van toepassing

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Panobinostat (capsules voor orale toediening)

Generieke naam: Niet van toepassing

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Panobinostat (solution for injection)

Generieke naam: Niet van toepassing

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2008

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-01-2009

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-04-2009

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-06-2009

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

EudraCT

CCMO

Ander register

### ID

EUCTR2007-004788-23-NL

NL24581.031.08

Zie comm.