

Een fase 1 dosis-escallatie, multicenter, open-label studie met AUY922 éénmaal per week intraveneus toegediend bij volwassen patiënten met gevorderde solide maligniteiten inclusief een uitbreiding in een fase II arm met HER2-positieve of ER-positieve lokaal gevorderd or gemetastaseerd mammacarcinoom.

Gepubliceerd: 24-09-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primair doel (dosis escalatie arm): MTD van AUY922 als monotherapie bepalen. Primair doel (fase II): Als de MTD is bepaald zal de response gemeten worden in 2 andere armen (mammacarcinoom)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32784

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AUY922 in solide tumoren en HER2+ or ER+ gemetastaseerd mammacarcinoom.

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

Solide tumoren en uitgezaaid borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AUY922, ER-positief, gemetastaseerd mammacarcinoom, HER2-positief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase I: het bepalen van de MTD van AUY922, 1x per week toegediend als

monotherapie. MTD zal worden bepaald op basis van de kans op DLT in cycle 1.

Alleen fase II (mammacarcinoom)

Effectiviteit: responders (CR/PR), non-responders met minimaal 6 maanden

stabiele ziekte, progressie binnen 6 maanden na start studie of andere

Secundaire uitkomstmaten

* Veiligheid: type, frequentie en ernst van de bijwerkingen (CTCAE Version 3.0)

* Effectiviteit: In het dosis escalatie arm zal de response ook gemeten worden met behulp van RECIST.

* PK: Cmax, Tmax, AUC0-24 and AUC0-T

* PD: PET response, bloed- en tumorbiomarkers op baseline en na toediening van AUY922.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AUY922 is een intraveneus toegediende HSP (Heat shock protein)-remmer. Heat shock eiwitten (HSPs) zijn zogenaamde moleculaire chaperonne eiwitten. Deze hebben een belangrijke functie bij diverse cellulaire processen zoals overleving van de cel, tumorgroei en ontwikkeling van de cel. Ze helpen bij het ontvouwen van eiwitten zodat deze hun werk kunnen doen. HSP90 is een veel voorkomend cellulaire chaperonne-eiwit. HSP90 heeft een rol in de bescherming van andere tumor eiwitten. Er is aangetoond dat HSP90-remmers een synergistische werking vertonen met de bestaande chemotherapie en dat HSP90-remmers de tumorcellen gevoeliger maken voor de toxische werking van deze middelen op de tumorcel. Pre-klinische studies hebben aangetoond dat HSP-remmers de celontwikkeling stopzetten en celdood in gang zetten in verschillende hematologische en solide maligniteiten. AUY922 remt de activiteit van HSP90. Juist in tumorcellen zijn eiwitten afhankelijk van HSP90 voor hun functioneren. Daarom is HSP90 een belangrijk doelwit voor systeemtherapie bij kanker. Uit in vitro gegevens blijkt dat AUY922 significante anti-tumor activiteit heeft bij verschillende soorten tumorcellen. Ook bij borstkankercellen, die ongevoelig zijn voor hormonale- of HER2 gerichte therapie, is dat het geval. De behandelmogelijkheden voor patiënten met een dergelijke ongevoelige borstkanker, zijn zeer beperkt. Voor deze categorie patiënten zou behandeling met een HSP90 remmer daarom van belang kunnen zijn. Ook voor andere typen kanker zou deze behandeling in de toekomst wellicht toepasbaar kunnen worden.

Doel van het onderzoek

Primair doel (dosis escalatie arm): MTD van AUY922 als monotherapie bepalen.

Primair doel (fase II): Als de MTD is bepaald zal de response gemeten worden in 2 andere armen (mammacarcinoom)

Onderzoekopzet

Een fase I/II studie met AUY922 (intraveneus toegediend, 1x per week). Er wordt gebruik gemaakt van een aangepast *Bayesian logistic regression* model om de MTD te bepalen. Zodra de MTD bepaald is zal het cohort worden uitgebreid tot een totaal van 22 patiënten (solide tumoren) om de veiligheid en verdraagbaarheid van AUY922 verder te onderzoeken (MTD expansion-arm). Tegelijkertijd start het fase II gedeelte waarin alleen patiënten zullen worden geïncludeerd met lokaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom. Hierbij zullen de patiënten in 2 groepen worden ingedeeld: HER2+ en ER+.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AUY922 intraveneus toegediend, 1x per week

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van AUY922

Ongemakken en risico's ten gevolge van de bloedafnamen en aanbrengen van een infuus.

Risico's van een tumorbiopsie is afhankelijk van de plaats van het biopt.

Extra stralenbelasting in verband met scans. Deze extra straling valt binnen de normen die in ons land voor deze vorm van extra stralingsbelasting gelden.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
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)

Alleen voor fase II gedeelte

- 1a. Patiënten met ER positief of HER2 positief , niet-operabel ookaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom dienen aantoonbaar resistent te zijn voor trastuzumab.
- 1b. Patiënten met ER positief, niet-operabel lokaal gevorderd of gemetastaseerd mammacarcinoom die progressief zijn na hormonale therapie en tenminste één chemotherapiebehandeling
2. Tenminste 1 meetbare lesie (RECIST)
3. Alle patiënten dienen progressief te zijn voor start studie.
4. (WHO) Performance Status van * 2.
5. Levensverwachting van * 12 weken
6. Patiënten moeten de volgende labwaarden hebben:
 - * neutrofielen * 1.5 x 10⁹/L
 - * Hb * 5,58 mmol/l
 - * Thrombocyten * 100 x 10⁹/L
 - * Normaal kalium, calcium, magnesium en fosfaat (al dan niet gecorrigeerd met supplementen)
 - * Leverfunctiewaardens * 2.5 x de hoogste normaal waarde (ULN) of * 5.0 x indien er levermetastasen zijn
 - * Bilirubine en creatinine * 1.5 x ULN; of creatinine clearance * 50 ml/min * Albumine * 2.5 g/dl

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Belangrijkste exclusie criteria

1. Hersenmetastasen
2. Eerdere behandeling met een HSP90- of HDAC-remmer.
- 3a. Radiotherapie < 4 weken of palliatieve radiotherapie < 2 weken voor start studie
- 3b. Gebruik van nitrosoureas, mitomycin en monoklonale antilichamen < 6 weken voor start
- 3c. Gebruik van systemische antikanker behandeling waarvan niet bekend is hoelang het duurt voordat de patiënt hersteld is * 5 x de halfwaardetijd van het product of de metabolieten (indien aanwezig)
4. Patiënten die niet hersteld zijn van de neveneffecten van eerdere behandelingen (graad 2 of hoger)
5. Behandeling met een therapeutische dosis coumarine derivaten. Behandeling met lage dosis coumarine derivaten is toegestaan * 2mg/dag
6. Gebruik van CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 substraten, remmers en inducoren

7. Diarrhea * CTC graad 2.
8. Patiënten waarbij geen oud tumormateriaal is en die geen toestemming geven voor het afnemen van nieuw tumormateriaal bij de start van de studie.
9. Acute of chronische leverziekten.
10. Acute of chronische nierziekten.
11. Andere ernstige of niet goed behandelde aandoeningen
12. Cardiale problemen / afwijkingen:
 - * QT syndroom of een QTc * 450 msec
 - * klinisch manifest ischemische hartaandoening * 6 maanden voor start studie.
 - * Hartfalen, LVEF * 45%
 - * Klinisch significante ECG afwijkingen
 - * (Ernstige) ritmestoornissen (atriumfibrillatie, flutter of ventriculaire aritmieën)
 - * Bradycardie < 50 slagen/min in rust (klinisch significant)
 - * Medicatie met kans op verlenging van het QTc interval of die Torsades de Pointes kunnen veroorzaken
 - * Pacemaker
13. Patiënten bekend met een verstoorde bilirubine glucuronidering
14. Patiënten bekend met een andere primaire maligniteit (klinisch significant en behoeft behandeling)

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:	15-12-2008
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Geen
Generieke naam: Geen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2011

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2006-0027660-2-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00526045Aphaseldoseescalation,multi-center,open-labelstudyof
CCMO	NL24551.042.08