

Een fase 1a, multicenter, open label, dosis-escalatie studie met BKM120 (oraal toegediend) in volwassen patiënten met uitgebreide solide tumoren

Gepubliceerd: 15-12-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Primaire doel Het bepalen van de maximaal verdraagbare dosering (maximum-tolerated dose) van BKM120 als monotherapie (oraal toegediend) bij patiënten met uitgebreide solide tumoren. Secundaire doelen * De veiligheid en verdraagbaarheid van BKM120...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35139

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I studie met BKM120 in gevorderde solide tumoren

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Uitgebreid en/of uitgezaaid kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Financiering door de sponsor Novartis Pharma BV (farmaceutisch bedrijf)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BKM120, Dosis escalatie, Fase I, Solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de maximaal verdraagbare dosering (maximum-tolerated dose) van BKM120 als monotherapie (oraal toegediend) bij patiënten met uitgebreide solide tumoren.

In het dosis escalatie deel zal de MTD zal worden bepaald op basis van de kans op DLT in cycle 1.

Secundaire uitkomstmaten

- * Veiligheid: type, frequentie en ernst van de bijwerkingen (CTCAE version 3.0)
- * Effectiviteit: meten van de response op basis van de RECIST criteria
- * Farmacokinetiek
- * Farmacodynamiek: PET response, bloed- en tumor biomarkers op baseline en na toediening van BKM120

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor patiënten met uitgebreide solide tumoren zijn de behandelingsmogelijkheden na standaardtherapie beperkt. Bovendien is de pathologie van diverse tumoren voor een groot deel afhankelijk van oncogenen en tumorsuppressor genen. De activiteit van deze oncogenen en tumor suppressor genen en daarmee hun potentie tot neoplastische transformatie wordt onder andere gemedieerd door continue

PI3K activatie. Bij resistentie op bestaande therapieën lijkt er ook een relatie te bestaan met een continue PI3K activiteit.

Voor deze categorie patiënten zou een behandeling met BKM120 in de toekomst wellicht een mogelijkheid zijn.

Doel van het onderzoek

Primaire doel

Het bepalen van de maximaal verdraagbare dosering (maximum-tolerated dose) van BKM120 als monotherapie (oraal toegediend) bij patiënten met uitgebreide solide tumoren.

Secundaire doelen

- * De veiligheid en verdraagbaarheid van BKM120 vaststellen
- * Het in kaart brengen van het farmacokinetisch profiel bij enkele en meervoudige doses BKM120
- * Het in kaart brengen van de veiligheid en verdraagbaarheid, het farmacokinetisch en biologisch profiel van BKM120 op de maximaal verdraagbare dosis
- * Het verkrijgen van tekenen van effectiviteit van BKM120
- * Het onderzoeken van veranderingen in farmacodynamische markers als maat van remming van PI3K voor en na de behandeling
- * Onderzoeken van het potentiële anti-angiogene effect van BKM120, door het meten van angiogenese markers (voor en na de behandeling met BKM120)
- * Het verzamelen van gegevens over de cellulair anti-tumor activiteit van BKM120, door het meten van het voorkomen van apoptose en celgroei, in tumorweefsel en bloed (voor en na behandeling met BKM120)
- * Het onderzoeken van de moleculaire status van markers, gerelateerd aan PI3K signalering in tumorweefsel
- * Het verband te begrijpen van de relatie tussen iedere mogelijke klinische response en veranderingen in 18F-FDG PET, die de remming van de tumoractiviteit aantonen, als marker voor een vroege response
- * Onderzoeken van veranderingen in tumor markers als potentiële surrogaat indicatoren voor effectiviteit

Onderzoeksopzet

Fase I (dosis escalatie gedeelte) - oplopende dosering van BKM120 oraal toegediend (dagelijks) voor het bepalen van de MTD. Startdosering is 12,5 mg / dag. 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 (MTD dose expansion-arm) tot 22 patiënten.

1 tot 3 patiënten zullen in het eerste cohort worden behandeld. Wanneer bij de eerste patiënt geen klinisch relevante CTC graad 2 toxiciteit optreedt dan kan

op basis hiervan de dosis te verhogen. Wordt bij de 2de patiënt een toxiciteit CTC graad 2 of meer geconstateerd dan zullen in de volgende cohorten minimaal 3 patiënten worden behandeld.

De patiënten worden behandeld tot progressie van de ziekte, totdat er onacceptabele bijwerkingen zijn of totdat de behandelend arts om medische redenen besluit tot een andere behandeling of totdat de patiënt zijn medewerking aan de studie terugtrekt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

BKM120, oraal toegediend, start dosis 12,5 mg per dag

Inschatting van belasting en risico

BKM120 is nog niet eerder aan mensen toegediend. De mogelijke bijwerkingen van BKM120 zoals beschreven in het protocol en de Investigator Brochure zijn gebaseerd op dierproeven:

- invloed op de alvleesklier (glucose en insuline huishouding)
- stijging van de bloeddruk
- effecten op de huid ten gevolge van zonlicht
- afwijkingen in het bloed, beenmerg en lymfesysteem
- diarree
- afwijkingen in zowel de mannelijke als vrouwelijke voortplantingsorganen. Er is een mogelijkheid is dat mannelijke proefpersonen onvruchtbaar kunnen worden.

Ongemakken en risico's ten gevolge van bloedafname, aanbrengen van een infuusnaald, afname van huid- en tumorbipten.

Bij MUGA scans, CT-scans, PET-scans en röntgenfoó's wordt de patiënt blootgesteld aan straling. Deze straling valt binnen de normen die hiervoor in ons land gesteld zijn.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP
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. Patiënten met gevorderde solide tumoren, progressief na standaard therapie of waarvoor geen andere therapie bestaat
2. Ten minste één meetbare of niet-meetbare lesie (conform RECIST)
3. Patiënten met de volgende criteria zijn geschikt voor PET-scan onderzoek:
 - * Aanwezigheid van tumoren met een hoge FDG-opname (borst, long, GIST, melanoom, colorectaal, lymfoom)
 - * om in aanmerking te komen voor een 2de PET-scan zal de tumor een zgn. background ratio * 2 moeten hebben in tenminste één laesie * 2cm bij baseline
4. Beschikbaarheid van tumorweefsel.
5. WHO performance status * 2 en levensverwachting van * 12 weeks.
6. Patiënten moeten de volgende bloedwaarden hebben:
 - * (Absolute) neutro's * $1.5 \times 10^9/L$
 - * Hb * 9g/dl (=5.58 mmol/l)
 - * Thrombo's * $100 \times 10^9/L$
 - * Normaal kalium en calcium
 - * Magnesium > laagste normaalwaarde (LLN)
 - * AST/SGOT and ALT/SGPT * 2.5 x bovengrens normaalwaarde(ULN); bij levermetastasen T * 5.0 x ULN
 - * Serum bilirubin * 1.5 x ULN

- * Serum creatinine * 1.5 x ULN of creatinine clearance * 50 ml/min
 - * Amylase en lipase * bovengrens normaalwaarde (ULN)
 - * Tryglyceriden * 500 mg/dL
 - * Nuchter glucose (plasma) * 140 mg/dL (7.8 mmol/L)
7. Negatieve zwangerschapstest < 72 uur voor start behandeling

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Hersenmetastasen. Uitgezonderd: patiënten met hersenmetastasen die behandeld zijn en asymptomatisch en stabiele ziekte hebben vóór deelname aan de studie na MTD
2. Eerder behandeld met een PI3K remmer
3. Acute of chronische lever of nier ziekten of pancreatitis
4. Perifere neuropathie * CTC grade 2
5. Diarree * CTC grade 2
6. Significante hartziekten, LVEF 45%, ST-depressie of elevatie > 1.5 mm, aangeboren verlengde QT syndroom, QTc > 480 msec, bekend met ventriculaire arritmieën of atrium fibrillatie, klinisch significante bradycardie, complete linkertakblok, rechter bundeltakblok en linker anterior hemiblok, myocard infarct of instabiele angina pectoris < 3 maanden voor inclusie in de studie, niet-stabiele hypertensie, hartfalen, niet goed gecontroleerde hypertensie
7. Klinisch manifest Diabetes mellitus, bekend met zwangerschaps diabetes of diabetes veroorzaakt door steroiden
8. Niet goed gecontroleerde hypertriglyceridemie, actieve of niet-gecontroleerde infectie
9. Verminderde opnamefunctie van het maagdarmsstelsel of andere gastrointestinale ziekten die de opname van BKM120 beïnvloedt
10. Behandeling met hematopoëtische groeifactoren * 2 weken voor start studie
11. Medicatie die de QT-tijd kunnen verlengen of Torsades de Point kunnen veroorzaken
12. Therapeutische doses met warfarine sodium(Coumadin®) - In Nederland acenocoumarol en fenprocoumon
13. Corticosteroiden * 2 weken voor start studie;Amendement 4: Patiënten bekend met een van de volgende stemmingsstoornissen of beoordeeld door de onderzoeker en/of psychiater:
 - * actieve ernstige depressies, bipolaire stoornissen (I of II), obsessieve-compulsieve stoornissen (dwangstoornis, angststoornis), schizofrenie, zelfmoordpoging of aanwezigheid van zelfmoordgedachten of moordlustige gedachten
 - * angsten * CTCAE graad 3

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-06-2009
Aantal proefpersonen:	19
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2009
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-11-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2008-002652-17-NL
CCMO	NL25226.078.08