

Een fase Ib / gerandomiseerde fase II studie van BEZ235 en trastuzumab ten opzichte van lapatinib en capecitabine bij patiënten met HER2-positieve lokaal uitgebreide of gemetastaseerde borstkanker die eerder faalde bij trastuzumab

Gepubliceerd: 13-12-2011 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

PrimairVoor het bepalen van de MTD en / of RP2D van tweemaal daags (BID) BEZ235 (oraal) in combinatie met trastuzumab(IV) bij patiënten met HER2-positieve borstkanker
SecundairHet beoordelen van de voorlopige werkzaamheid van de combinatieHet...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35443

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CBEZ235B2203

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

borstkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - BEZ235 / trastuzumab, - fase Ib/gerandomiseerd fase II, - HER2-positieve lokaal uitgebreide/gemetastaseerde borskanker, - PI3K and mTOR remmers

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van DLT(dose limiting toxicity) in de eerste cyclus

Secundaire uitkomstmaten

secundaire

Progressievrije overleving (PFS)

Algemene responspercentage (ORR)

Klinisch verbetering (CBR, CR of PR of SD-> 24 weken)

Frequentie en de ernst van de bijwerkingen, andere veiligheidsgegevens

voorzover nodig geacht

BEZ235 plasma-en trastuzumab serum concentraties

verkennende

Markers niveau van het glucosemetabolisme

Niveaus van pAKT, p4EBP1 en PS6 in het perifere bloed mononucleaire cellen

(PBMC)

Mutatie, verlies en / of versterken van K-ras, PIK3CA, PTEN etc. in weefsel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Borstkanker, is na huidcarcinomen, de meest voorkomende maligniteit en de belangrijkste oorzaak van kankersterfte bij vrouwen wereldwijd. In de VS zijn erin 2010 naar schatting ongeveer 207.090 nieuwe gevallen van invasieve borstkanker gediagnosticeerd. In hetzelfde jaar zijn ongeveer 40.230 vrouwen overleden aan hun ziekte (American Cancer Society 2010). Ongeveer 40% van de gediagnosticeerde patiënten zullen uiteindelijk gemetastaseerde borstkanker (MBC) ontwikkelen. Gemetastaseerde borstkanker wordt nog steeds beschouwd als ongeneeslijk, en de behandeling is palliatief. Ondanks de verscheidenheid van beschikbare middelen voor de behandeling van MBC, is de mediane overlevingstijd voor vrouwen met MBC is ongeveer 2 tot 3 jaar, en slechts 20% van de vrouwen zijn vijf jaar na de diagnose nog in leven (Gennari 2005, Miles 2009). Als gevolg daarvan, zijn de doelstellingen van de behandeling om de kwaliteit van leven te optimaliseren, de symptomen te behandelen en overleving te verlengen.

In de afgelopen jaren, is er vooruitgang geboekt in het begrip van de moleculaire biologie en genetica van borstkanker die centraal staan in de ontwikkeling van nieuwe therapieën. Het fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K) pad is onder andere geïdentificeerd als een belangrijk doelwit. De PI3K route is een belangrijk signaal transductie systeem dat meerdere oncogenen, tumor onderdrukkers en receptor klassen koppelt aan essentiële cellulaire functies, zoals celgroei, overleving, beweeglijkheid en metabolisme (Courtney et al., 2010). Belangrijke componenten van de signalisatie cascade zijn pAKT, mTOR, en PTEN als een negatieve regulator van PI3K.

Bij HER2-positieve borstkanker, wordt geschat dat tot 25% van de tumoren een afwijkende PI3K signaleren hebben als gevolg van mutaties in het PIK3CA of PTEN genen die leiden tot constitutieve route activering (Kalinski 2009, Stemke 2008). Daarnaast kan de route worden geactiveerd door HER2-overexpressie zelf, die waarschijnlijk bijdraagt aan de tumorvorming en de klinisch verschijnselen bij patiënten met HER2-positieve borstkanker (Holbro et al., 2003).

Bovendien, lijkt het PI3K pad betrokken te zijn bij de resistentie tegen anti-neoplastische behandelingen. Preklinische studies hebben aangetoond dat afwijkend PI3K signalering cellijnen resistent maakt tegen endocriene, HER2-gerichte en cytotoxische therapie. Zo worden PTEN-deficiëntie, PIK3CA mutatie en / of activering van andere routes zoals de IGF1R of groeifactor receptor verwanten in verband gebracht met resistentie tegen trastuzumab behandeling (Nagata 2004, Berns 2007, Nahta 2005).

Echter, deze bevindingen samen met de vaststelling dat gevoeligheid kan worden hersteld of dat de werking wordt versterkt door gelijktijdige toediening van PI3K of mTOR-remmers (Yu 2001, West 2002) vormen de rationale voor een PI3K gerichte therapie setting. Recente resultaten van klinische studies met

everolimus suggereren inderdaad dat het PI3K pad betrokken zou kunnen zijn bij de behandelingsresistentie en dat gericht behandeling op die route een therapeutische rol kan spelen in het overwinnen van resistentie tegen endocriene of HER2-gerichte therapie bij borstkanker (Bachelot 2010, Andre 2010).

Doel van het onderzoek

Primair

Voor het bepalen van de MTD en / of RP2D van tweemaal daags (BID) BEZ235 (oraal) in combinatie met trastuzumab(IV) bij patiënten met HER2-positieve borstkanker

Secondair

Het beoordelen van de voorlopige werkzaamheid van de combinatie
Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie
Het beschrijven van de farmacokinetiek (PK) van BEZ235 en trastuzumab

verkennende

Het beoordelen van de farmacodynamische markers in de context van een BID toediening in combinatie met trastuzumab
Het identificeren van moleculaire profielen die relevant zijn voor PI3K signalering.

Onderzoeksopzet

Open-label, dosis-finding Fase Ib studie, gevolgd door een open-label, gerandomiseerde, actief-gecontroleerde Fase II studie.

Fase Ib onderzoekt de MTD/RP2D van orale dosering van tweemaal daags BEZ235 in combinatie met wekelijks trastuzumab.

Zodra de MTD/RP2D is vastgesteld, zal het Fase II deel van de studie starten waarin patiënten zullen worden gerandomiseerd om ofwel lapatinib + capecitabine of wekelijks trastuzumab in combinatie met BEZ235 BID op de aanbevolen dosering voor fase II.

Onderzoeksproduct en/of interventie

BEZ235 wordt 2 maal daags gegeven Trastuzumab infusie wordt gegeven iedere week gegeven In Fase II krijgt de controle groep Lapatinib (een maal daags D1-D21 van iedere cyclus) en Capecitabine(twee maal daags D1-D18 van iedere cyclus)

Inschatting van belasting en risico

-Toxiciteit van de combinatie therapie BEZ 235 en trastuzumab

- Stralen belasting van MUGA (Fase II ook CT/MRI/Botscan)
- Frequente visites en bloedafnamen
- (optioneel) tumorbiopsie (Fase II)

Een overzicht van alle procedure tijdens de visites zijn te vinden in Bijlage B van de patiënten informatie.

De bijwerkingen zijn te vinden in Bijlage C van de patiënteninformatie.

Het is niet zeker dat deelname aan het onderzoek direct voordeel voor de patiënt oplevert, de gegevens kunnen wel nuttig zijn voor de toekomst.

De belasting voor de patiënten is zoals te verwachten bij een fase 1 onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopsweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopsweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

5 - Een fase Ib / gerandomiseerde fase II studie van BEZ235 en trastuzumab ten opzic ... 2-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Inclusie criteria die gelden voor Fase Ib en II:

- * De patiënt is een vrouw * 18 jaar oud.
 - * De patiënt heeft een histologisch en / of cytologisch bevestigde diagnose van HER2-positieve invasieve borstkanker met inoperabel, lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte
 - * Patiënten met een gecontroleerd of asymptomatische CZS metastasen komen in aanmerking
 - * De patiënt heeft voldoende beenmerg -en orgaanfuncties, en is herstelt van alle klinisch significante toxiciteit van voorgaande anti-neoplastische therapieën
 - Absoluut aantal neutrofielen (ANC) * $1,5 \times 10^9$ / L
 - Bloedplaatjes * 100×10^9 / L
 - hemoglobine (Hb) * 9,0 g / dl
 - INR * 2
 - Alanine aminotransferase (ALT) en aspartaat aminotransferase (AST) * 3 x ULN (of * 5,0 x ULN wanneer levermetastasen aanwezig zijn)
 - Totale serum bilirubine * $1,5 \times$ ULN (bij patiënten met bekende Gilbert syndroom, een totaal bilirubine * $3,0 \times$ ULN, met directe bilirubine * $1,5 \times$ ULN)
 - Serum creatinine * $1,5 \times$ ULN
 - Nuchter plasma glucose (FPG) * 140mg/dL [7,8 mmol / L]
 - HbA1c * 8%
 - * De patiënt heeft eerdere behandeling gehad met trastuzumab (alleen of in combinatie) maar niet meer dan drie eerdere cytotoxische chemotherapie lijnen
 - * Voorafgaand endocriene en radiotherapie toegestaan
 - * De patiënt heeft ECOG performance status van 0-2 (Fase Ib) of 0-1 (Fase II)
- Aanvullende criteria voor fase II:
- * Beschikbaar tumorweefsel (archief of vers) voor de biomarker analyse; bekend PI3K activatie-status
 - * Tenminste een meetbare laesie als per RECIST 1.1
 - * De patiënt heeft eerdere behandeling gehad met taxanen
 - * De patiënt heeft "trastuzumab-resistentie ziekte" gedefinieerd als:
 - Recidief terwijl op behandeling met trastuzumab (of T-DM1) of binnen 12 maanden na de laatste infusie in een adjuvante behandeling
 - Progressie tijdens of binnen vier weken sinds de laatste infusie met trastuzumab (of T-DM1) in het lokaal gevorderde of gemetastaseerde setting

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

exclusie criteria voor de Fase Ib en II:

- * Eerdere behandeling met PI3K en / of mTOR-remmers
- * Symptomatische / ongecontroleerde centraal zenuwstelsel (CZS) metastasen
- * Gelijktijdig maligniteit of een maligniteit in de laatste 3 jaar voorafgaande behandeling
- * Wide field radiotherapie * 28 dagen of beperkt palliatieve bestraling * 14 dagen voor het starten van de studiemedicatie
- * Actieve hartaandoeningen (bijv. LVEF minder dan ondergrens van normaal van het ziekenhuis, QTcF > 480 msec, instabiele angina pectoris, ventriculaire, supraventriculaire of nodale ritmestoornissen)
- * Onvoldoende gecontroleerde hypertensie
- * Verminderde gastro-intestinale (GI) functie of gastro-intestinale ziekten die de absorptie van BEZ235 kunnen beïnvloeden
- * Behandeling met geneesmiddelen, bij aanvang van de studie, die een risico vormen voor het induceren van Torsades de Pointes, matige en sterke iso-enzym CYP3A4 remmers of inducers, warfarine en coumadin analogen, LHRH-agonisten
- * Intolerantie of contra-indicaties voor behandeling met trastuzumab
- * Zwangere of borstvoeding gevende vrouw

Extra exclusie criteria voor Fase II:

- * Eerdere behandeling met capecitabine en lapatinib
- * Intolerantie of contra-indicaties voor capecitabine en lapatinib
- * Eerdere behandeling met HER-2 specifieke middelen anders dan trastuzumab of T-DM1
- * Perifere neuropathie * graad 2

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

(Verwachte) startdatum: 25-01-2012

Aantal proefpersonen: 5

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tyverb®
Generieke naam:	lapatinib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeloda®
Generieke naam:	capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Herceptin
Generieke naam:	trastuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet van toepassing
Generieke naam:	nog niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2012
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	EUCTR2011-003602-25-NL
CCMO	NL38732.042.11