

Een fase Ib / II, multi-center, open-label studie om de effectiviteit te evalueren van AUY922 in combinatie met Trastuzumab in patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-positieve borstkanker, bij wie de ziekte progressief is geworden na of gedurende minimaal één behandeling met Trastuzumab.

Gepubliceerd: 29-11-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Primaire doelen Fase Ib:- Vaststellen van de maximum tolerated dose (MTD) en/of *Recommended Phase Two Dose* van AUY922 in combinatie met Trastuzumab in patiënten met gevorderd of gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom.Fase II:-Evalueren van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36445

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase Ib/II studie van AUY922 met trastuzumab in HER-2+ borstkanker

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

gevorderd HER-2 positieve borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Sponsor Novartis Pharma

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AUY922, Borstkanker, HER-2 positief, HSP90

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase Ib:

- Voorkomen van Dose Limiting Toxicities (DLT)

Fase II:

- Overall response rate (ORR)

Secundaire uitkomstmaten

Fase Ib en II:

- Veiligheid: Bijwerkingen, veranderingen in hematologie en biochemische bloedwaarden in het bijzonder lever- en nierfuncties, lichamelijk onderzoek, neurologisch onderzoek, vitale functies en ECG's.
- Farmacokinetiek: Cmax, Tmax, AUC0-tlast and AUC(0-oneindig)

Fase Ib

- Effectiviteit: Tumor response evaluatie dmv CT/MRI.
- Pre vs. post toediening, intracellulair proteïne meting van HSP70 in perifeer bloed

Fase II:

- Progressievrije overleving en overall survival
- De duur en omvang van de wisselingen van de marker spiegels in het bloed en weefsel (pre- en post therapie)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Borstkanker is de meest voorkomende maligniteit bij vrouwen. In de US werd in 2008 bij ongeveer 182.460 de diagnose invasief mammacarcinoom gesteld en stierven in dat zelfde jaar ongeveer 40.480 vrouwen aan deze ziekte. In Europa is ongeveer 13% (370.100) van alle nieuw gediagnostiseerde kanker, mammacarcinoom. Ongeveer 40% van de patiënten ontwikkelt metastasen. De behandeling bij gemetastaseerde ziekte is palliatief en de mediane levenverwachting voor deze groep patiënten is 24 tot 30 maanden. HER-2 neu overexpressie komt voor bij 20-25% van alle borstkankers. Bij deze vorm van borstkanker is er sprake van verhoogde aanwezigheid van het HER-2 eiwit. Deze eiwitten en gerelateerde signaal transductie pad spelen een belangrijke rol bij celgroei en overleving van de cel. Deze HER2-positieve patiënten hebben een agressievere vorm van borstkanker en daardoor een slechtere prognose.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen

Fase Ib:

- Vaststellen van de maximum tolerated dose (MTD) en/of *Recommended Phase Two Dose* van AUY922 in combinatie met Trastuzumab in patiënten met gevorderd of gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom.

Fase II:

-Evalueren van de preliminary anti-tumor activiteit van AUY922 in combinatie met Trastuzumab in patiënten met gevorderd of gemetastaseerd HER2-positief

mammacarcinoom.

Secundaire doelen

- Veiligheid en verdraagbaarheid van AUY922 in combinatie met Trastuzumab.
- Farmacokinetisch profiel van AUY922 en zijn metaboliet BJP762 gegeven in combinatie met Trastuzumab.
- Evalueren van de eerste anti-tumor activiteit
- Het farmacodynamisch effect onderzoeken van AUY922 in combinatie met Trastuzumab
- De relatie tussen PK en PD van de combinatie AUY922 en Trastuzumab onderzoeken.
- Onderzoeken van het farmacodynamisch effect van AUY922 in combinatie met Trastuzumab op HSP90 client eiwitten in pre- en post therapeutisch tumor weefsel en bloed.

Onderzoeksopzet

Open-label, multicenter fase Ib/II studie met een dosis escalatie deel (fase Ib) waarbij AUY922 in combinatie met trastuzumab wordt toegediend, gevolgd door een uitbreiding van de gevonden dosis (fase II deel).

In het dosis escalatie deel wordt het *adaptive Bayesian logistic regression* model gebruikt om de MTD en/of de aanbevolen fase II dosis te bepalen.

In het fase II deel wordt een Bayesian design gebruikt om de *Overall response rate* (ORR) te bepalen.

Eén kuur duurt 28 dagen.

De behandeling wordt vervolgd zolang de patiënt geen progressie heeft en de behandeling verdraagt.

Tumor evaluaties, met behulp van CT- of MRI-scan, worden iedere 8 weken gedaan gedurende de eerste 24 weken, daarna iedere 12 weken tot progressie van de ziekte of het begin van een nieuwe anti-kanker behandeling. Gedurende de studie dienen botscans gemaakt te worden indien klinisch geïndiceerd.

Alle patiënten worden gevolgd na het stoppen van de studie medicatie. 28 dagen na de laatste behandeling komt de patiënt voor een controle bezoek.

Follow-up: Bij patiënten die om een andere reden dan progressie met de behandeling zijn gestopt wordt iedere 12 weken een CT- of MRI-scan gemaakt tot progressie of een andere anti-kanker behandeling is begonnen. Patiënten die wegens progressie gestopt zijn met de studie worden iedere 3 maanden gevolgd voor survival. De follow-up periode stopt 2 jaar nadat de laatste patiënt in de studie is ingesloten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

AUY922 - startdosis 55mg/m² - 1x per week per infuus toegediend Trastuzumab - 2mg/kg - 1 x per week per infuus toegediend

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke bijwerkingen van AUY922 (in het bijzonder visuele toxiciteit, diarree, cardiotoxiciteit en veranderingen in de bijneir). Bijwerkingen van trastuzumab. 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)

- Bevestigd HER2-positief, niet operabel, lokaal recidief of gemetastaseerd borstkanker
- Over-expressie van HER2 gebaseerd op immunohistochemie (ICH) 3+ of ICH 2+ bevestigd door FISH
- Tenminste één, maar niet meer dan twee anti HER2 behandelingen, waarvan één lijn met trastuzumab.
- Minimaal 1 meetbare laesie (conform RECIST criteria)
- ECOG Performance Status van 0 of 1
- Patiënten moeten de volgende laboratoriumwaarden hebben:
(absolute) neutrofielen $\geq 1.5 \times 10^9/L$
Hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl} = 5.58 \text{ mmol/l}$
Thrombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$
Normaal kalium, totaal calcium (gecorrigeerd voor serum albumine) en fosfaat
Magnesium boven de ondergrens van normaal (LLN)
Adequate leverfuncties: ASAT/SGOT en ALAT/SGPT $\leq 1.5 \times$ bovengrens van normaal (ULN).
Bij levermetastasen: AST/SGOT en ALT/SGPT $\leq 2.5 \times$ ULN als de alkalische fosfatase $\leq 5.0 \times$ ULN is.
Bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN
Albumine $> 2.5 \text{ g/dl}$
Serum creatinine $\leq 1.5 \times$ ULN of 24-uurs creatinine klaring $\geq 50 \text{ ml/min}$.
- Negatieve zwangerschapstest

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Hersenmetastasen (symptomatisch of behandeling vereisen)
- Eerdere behandeling met een HSP90 or HDAC remmer
- Systemische anti-kanker behandeling
- Palliatieve radiotherapie < 2 weken voor de 1ste dosis AUY922
- Nitrosoureas, mitomycine < 6 weken voor de 1ste dosis AUY922
- Diarree \geq CTCAE graad 1
- Patiënten die niet hersteld zijn van de neveneffecten van eerdere behandelingen (• Therapeutische doses met warfarine(Coumadine).
- Patienten met acute of chronische leverfunctiestoornissen of nierziekten.
- Patienten met ernstige en / of ongecontroleerde ziekten die een onacceptabele risico kunnen vormen voor de veiligheid van de patient of de compliance met het protocol in gevaar kunnen brengen.
- Verminderde hartfunctie, inclusief:
 - Bekend met QT syndroom (of familiair QT syndroom)
 - Gemiddeld QTcF $\geq 450 \text{ msec}$ op het screening ECG.
 - Klinisch manifeste ischemische hartaandoening ≤ 6 maanden voor start studie.
- LVEF $\leq 45\%$

- Klinisch significante ECG afwijkingen
- (Ernstige) ritmestoornissen (atriumfibrillatie, flutter of ventriculaire aritmiën)
- Bradycardie < 50 slagen/min in rust (klinisch significant)
- Ander klinisch significante hartziekten waaronder hartfalen en ongecontroleerde hypertensie
- Behandeling met medicatie dat een verhoogd risico geeft op verlengde QTcF tijd of die Torsades de Pointes veroorzaken.
- Pacemaker.
 - Patiënten bekend met een andere primaire maligniteit (klinisch significant en behandeling behoeft)
 - Patiënten waarbij geen oud tumormateriaal is en die geen toestemming geven voor het afnemen van nieuw tumormateriaal bij de start van de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-02-2011
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Herceptin
Generieke naam:	trastuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing

Generieke naam: niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2010

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2011

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2011

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2011

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2011

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2011

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	ID
EudraCT	EUCTR2009-015628-27-NL
CCMO	NL34231.031.10