

een multicentrum, gestadieerde, fase 2 studie naar de effectiviteit van orale BEZ235 met maximaal ondersteunende zorg in vergelijking met placebo met maximaal ondersteunende zorg bij patiënten met gevorderde pancreas NET na het falen van mTOR remmer therapie

Gepubliceerd: 10-08-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het vaststellen of de behandeling met BEZ235 dagelijks met de best ondersteunende therapie de PFS verlengt ten opzichte van placebo met best ondersteunende therapie in patiënten met gevorderde pancreas NET, na het falen van een therapie gebaseerd op...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37043

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

fase 2 studie naar effectiviteit van BEZ235 in patiënten met pancreas NET

Aandoening

- Endocriene neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

alvleesklier neuroendocriene tumor, NET

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BEZ235, mTOR, pancreas NET, placebo

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS op 16 weken vastgesteld door lokale radiologische beoordeling volgens
aangepast RECIST v1.1

Secundaire uitkomstmaten

Frequentie en graad van AEs

Overige veiligheidsdata indien relevant

ORR

DCR

DoR

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neuroendocriene tumoren (NET) zijn een genetisch diverse groep van zeldzame maligne tumoren welke ontstaan zijn uit neuroendocrine cellen uit het gehele lichaam. Ze vormen een klinische uitdaging, niet enkel omdat door de diversiteit van hun biologische gedrag onderlinge NETs kunnen vertonen, maar mede door de variëteit van symptomen die ze veroorzaken.

Ongeveer 40-50% van NET zijn functionele tumoren. Niet functionele tumoren, welke klinische symptomen geven door de hypersecretie van hormonen en

bioactieve amines, vertonen symptomen lijkend op gevorderde tumorgroei.

NET worden geklassificeerd door hun embryonale origine als foregut, midgut en hindgut NETs. Het WHO stadierings systeem deelt gastroenteropancreatisch-NET in volgens hun primaire tumor locatie, grootte, mitotische activiteit, invasiviteit en functionele status. De ENETS heeft een TNM systeem opgezet. Hierbij worden de tumoren geclassificeerd volgens de mitotische activiteit van de tumor gemeten door Ki-67 kleuring en mitose telling. Lage graad tumoren hebben Ki-67 in <2% van de tumor cellen, gemiddelde graad tumoren (G2) in >3-20% en hoge graad tumoren door >20%. Lage en gemiddelde graad NETs worden ook wel goed gedifferentieerde NETs genoemd en hoge graad slecht gedifferentieerde NETs (Hochwald 2002, Klöppel 2009) .

De prognose voor patiënten met NET hangt vooral af van de graad en tumor spreiding. Terwijl patiënten met G1 en G2 NET een goede prognose, hebben tumoren met G3 een slechte prognose en lage overleving. Gelijkerwijs hebben patiënten met lokale ziekte een betere prognose een betere uitkomst dan patiënten met een gemetastaseerde ziekte. Overleving hangt ook samen met de locatie van de primaire tumor

Doel van het onderzoek

Het vaststellen of de behandeling met BEZ235 dagelijks met de best ondersteunende therapie de PFS verlengt ten opzichte van placebo met best ondersteunende therapie in patiënten met gevorderde pancreas NET, na het falen van een therapie gebaseerd op een mTOR remmer.

Onderzoeksopzet

De studie is opgezet in 2 stadia: 1 en 2

In de eerste stadium van de studie worden circa 30 patiënten geïncludeerd en behandeld met BEZ235 (dus niet gerandomiseerd). Hierna vindt een futility interim analyse plaats, waarna besloten wordt of stadium 2 opengaat.

In stadium 2 worden patiënten gerandomiseerd in 2:1 (BEZ235: placebo) verhouding. Deze studie maakt gebruik van IVRS voor randomisatie en medicatie beheer.

Deze studie zal ongeveer totaal 130 patiënten insluiten. Patiënten nemen dagelijks studie medicatie in. In beide armen wordt dit gecombineerd met best ondersteunende zorg.

Kuren van 28 dagen. Behandeling in principe tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit

Onderzoeksproduct en/of interventie

In het eerste stadium van de studie krijgen alle patienten (circa 30) orale BEZ235 400 mg bid. In het 2e stadium van de studie krijgen worden patienten (circa 100) gerandomiseerd in een verhouding 2:1 BEZ235 of placebo Hierbij is de dosering 400mg bid, oraal. De dosis moet worden verlaagd in geval van klinisch relevante toxische effecten, op voorwaarde dat niet aan de criteria voor terugtrekking uit het onderzoek wordt voldaan; deze criteria zijn in het protocol beschreven.

Inschatting van belasting en risico

studie onderzoeken worden gedaan tijdens screening, dag 1,8,15,22 van de eerste 28 daagse kuur, en dagen 1 en 15 van vervolkgurentot aan beëindiging van de therapie alwaarna patienten terugkomen voor een End of Treatment visite en eventueel follow up fase.

Risicos:

Toxiciteit door het gebruik van BEZ235 / placebo
reactie op het gebruik van (CT) contrastvloeistof
bijwerkingen door bloedafnames

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 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. Patienten met gevorderde, histologisch bevestigde lage of gemiddelde graad pancreas NET volgens WHO 2010 classificatie, met radiologisch bevestigde ziekte progressie op de laatste therapie. Tumorweefsel (verse of bestaand) moet beschikbaar gesteld worden voor bevestiging van moleculaire profielen aangaande PI3K mechanisme.
2. patient is resistent op mTOR remmer therapie. Er mogen geen andere therapieën zitten tussen mTOR therapie en BEZ235
3. Meetbare ziekte volgens RECIST 1.1, bepaald middels CT of MRI.
4. Behandeling met SSA is toegestaan, mits de patient minimaal 2 maanden stabiel is op deze therapie en deze dosering behouden tijdens de studie.
5. Adequate beenmergfunctie en orgaanfunctie:
 - * ANC * $1.5 \times 10^9/L$,
 - * bloedplaatjes * $100 \times 10^9/L$
 - * Hemoglobine > 9 g/dL
 - * INR < 2.0,
 - * Serum creatinine * $1.5 \times ULN$,
 - * Totaal serum bilirubine * $1.5 \times ULN$
 - * ALT en AST * $3 \times ULN$ (* $5 \times ULN$ in patienten met lever metastasen),
 - * Nuchter plasma glucose * 140 mg/dL or * 7.8 mmol/L,
 - * HbA1c * 8%.
6. WHO PS * 1
7. volwassen mannen en vrouwen (>18jaar)
8. getekende toestemmingsverklaring

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patient heeft een eerdere therapie gehad op basis van PI3K remmer of AKT remmer voor de behandeling van pNET.
2. Patient is gestopt met eerder mTOR therapie ivm bijwerkingen

3. patient heeft een slecht gedifferentieerde NET carcinoom, hoge graad NET carcinoom, adenocarcinoid, goblet cell carcinoid of small cell carcinoom
4. Patient heeft eerdere systemische chemotherapie, targeted therapy, immunotherapy, radiotherapy, of een operatie ondergaan, 4 weken voor start in deze studie
5. patient heeft een lever ader embolisatie gehad voorgaande 6 maanden, of cryoablatie/radiofrequentie ablatie van lever metastasen binnen 2 maanden voor start van studiebehandeling
6. Patienten die meer dan 3 systemische therapieën hebben ontvangen.
7. patient wordt behandeld op het moment van studiestart met een van de volgende medicaties:
 - matige of sterke remmers of inducers van isoenzyme CYP3A4
 - medicatie met een bekend risico van Torsades de Pointes
 - warfarin en coumarin analogen
8. patient gebruikt bitter sinaasappels, grapefruit, pummelos, en exotische citrusvruchten, gedurende de 7 dagen voor start studie behandeling,
9. patienten die ernstige of ongecontroleerde medische condities hebben, zoals
 - actieve of ongecontroleerde ernstige infecties
 - lever cirrose, chronische actieve hepatitis of chronisch persistente hepatitis
 - sterk aangetaste longfunctie
 - ongecontroleerde bloeddruk
 - actieve bloedende diathesis
10. patienten met cardiale abnormaliteiten:
 - symptomen van congestief hartfalen, myocardiaal infarct 6 maanden voor start studiebehandeling
 - niet stabiele angina pectoris
 - ernstige ongecontroleerde cardiale arrhythmia
 - symptomatische pericarditis
 - geschiedenis van gedocumenteerd hart falen of gedocumenteerde cardiomyopathy
 - abnormale LEVF bepaald door MUGA of ECHO
 - QTcF > 480 msec tijdens screening ECG
 - huidige behandeling met medicatie waarvan bekend is dat ze een risico hebben het QT interval te verlengen of Torsades de Pointes kunnen induceren
11. Patient heeft een verminderde GI functie of GI ziekte welke opname van de studie medicatie significant kan veranderen
12. patient krijgt chronische hoge dosering corticosteroiden of andere immunosuppressiva.
13. patient heeft een immuunstoornis, waaronder ook seropositief voor HIV
14. Patient heeft eerder of op dit moment een andere maligniteit.
15. patient heeft een geschiedenis van non-compliance met therapieën of van de patient is het aannemelijk dat deze niet betrouwbaar is, of geen consent kan geven
16. patient is zwanger of borstvoedend
- 17 patienten die geen zeer effectieve vorm van anticonceptie gebruiken tijdens de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-10-2012
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BEZ235
Generieke naam:	BEZ235

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2012-000675-16-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01658436
CCMO	NL41370.056.12