

Een open label studie in 2 stadia met oraal toegediend BKM120 in patienten met uitgezaaid niet klein cellig longkanker met een geactiveerd PI3K pathway.

Gepubliceerd: 05-07-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het doel van dit prospectieve, multicenter, open-label, tweedelige fase II onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van BKM120, gemeten door het bepalen van PFS bij patiënten die eerder zijn behandeld voor gemetastaseerd NSCLC die activering...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Luchtwegneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON38313

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BKM120 in patienten met gemetastaseerd NSCLC

Aandoening

- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

Gemetastaseerd niet klein cellig longcarcinoom, longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BKM120, geactiveerd PI3K pathway, niet kleincellig longkanker, uitgezaaid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het evalueren van de werkzaamheid van BKM120 op basis van Progression Free Survival (PFS - progressievrije overleving) na aanvang van de BKM-behandeling gemeten door middel van RECIST-criteria bij patiënten met een geactiveerd PI3K-pad bij terugkerende of gemetastaseerde NSCLC

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen

- Objective Response Rate (ORR - objectief respons percentage) (Bijlage 5, Novartis richtlijnen op basis van RECIST Versie 1.1) bij patiënten met een geactiveerd PI3K-pad en vergevorderde NSCLC
- Het bepalen van de tijd tot en de duur van de respons
- Het bepalen van het percentage ziektecontrole
- Het bepalen van totale overleving
- Het in beeld brengen van de veiligheid van BKM120

Explorerende doelstellingen

- Het beoordelen van de voorspellende rol van PIK3CA-mutatie en

PTEN-veranderingen bij patiënten die behandeld worden met BKM120

- Het beoordelen van de algemene kwaliteit van leven
- Het verkrijgen van gegevens over biomarkers die geassocieerd worden met de anti-tumor activiteit van BKM120
- Het beoordelen van de veranderingen in doelmarkers en downstream farmacodynamische markers van PI3K-remming vanaf progressie
- Het beoordelen van het moleculaire profiel van de genen en de proteïnen die relevant zijn voor het signaleren van PI3K
- Het in kaart brengen van farmacokinetische (PK) eigenschappen van BKM120, en indien dit passend wordt geacht, van potentiële metaboliet(en) bij minstens 20 hiermee instemmende patiënten met terugkerende of metastatische NSCLC

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Gemetastaseerd NSCLC (niet-kleincellige longkanker) carcinoom heeft een slechte prognose als het terugkomt na eerdere behandelingen. Therapeutische opties na ziekteprogressie bestaan gewoonlijk uit enkelvoudig agens chemotherapie (d.w.z. docetaxel of pemetrexed) of EGFR TKIs (d.w.z. erlotinib of gefitinib).

Deze behandelingen blijken echter weinig doeltreffend te zijn (NCCN 2010).

Sommige NSCLC-tumoren kunnen een 'genetische afhankelijkheid' aan de PI3K-pad-activering vertonen, waardoor een gunstig effect bereikt kan worden met therapeutische behandelingen gericht op het PI3K-pad. BKM120 is een orale, potente en specifieke pan-klasse I PI3K-remmer die op dit moment in klinische onderzoeken wordt getest.

Hoewel preklinische (in vitro en in vivo) modellen met PI3K-activering beperkt zijn, hebben onderzoeken enig bewijs opgeleverd voor gevoeligheid voor enkelvoudig agens BKM120.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit prospectieve, multicenter, open-label, tweedelige fase II onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid van BKM120, gemeten door het bepalen van PFS bij patiënten die eerder zijn behandeld voor gemetastaseerd NSCLC die activering van PI3K-pad vertoont. BKM120 wordt onderzocht bij twee

groepen NSCLC-patiënten volgens histologie van de kanker: plaveiselcel of niet-plaveiselcel.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectief, multicenter, open-label, multi-stage, tweearmig Fase II onderzoek ten behoeve van het onderzoeken van de werkzaamheid en veiligheid van BKM120 bij volwassen patiënten met terugkerende of gemetastaseerd niet-kleincellige longkanker (NSCLC) en een geactiveerd PI3K-pad.

PI3K-pad-activering (onafhankelijk van de EGFR mutatiestatus) in dit onderzoek wordt gedefinieerd als een van de volgende situaties:

1. PIK3CA-mutatie
2. PTEN-mutatie
3. PTEN-negatief (<10% proteïne expressie in IHC).

Inclusie in beide onderzoeksarmen verloopt gelijktijdig. Patiënten worden bij start van het onderzoek ingedeeld in een van de twee groepen op basis van histopathologie en het aantal eerder ondergane antineoplastische behandelingslijnen.

- Groep 1: Diagnose van plaveiselcel NSCLC met progressie na één eerdere op platinum gebaseerde chemotherapielijns voor terugkerende of gemetastaseerde ziekte
- Groep 2: Diagnose van niet-plaveiselcel NSCLC met progressie na een of twee eerdere antineoplastische therapielijnen voor terugkerende of gemetastaseerde ziekte

Om voorlopig in aanmerking te komen, moeten patiënten vooraf gescreend worden op PI3K-pad activering zoals hierboven gedefinieerd. Deze zogenoemde prescreening is onderdeel van het onderzoek. Testen voor de bevestiging van PI3K-pad activering kunnen worden uitgevoerd door een door Novartis aangewezen laboratorium of ter plaatse op de site binnen de toegestane grenzen van Overzicht 3-1. Indien de definitie van het PI3K-pad ter bevestiging voor het in aanmerking komen bij prescreening PTEN-negatief is, moet deze beoordeling worden uitgevoerd door een centraal laboratorium dat door Novartis is aangewezen. Resultaten van een plaatselijk laboratorium worden niet aanvaard als bevestiging van PTEN-negatief.

Er wordt een analyse uitgevoerd om de relatie tussen PI3K activeringsfactoren (PIK3CA-mutant en PTEN-veranderingen) en de klinische resultaten te bestuderen. Daarom is een vooraf gedefinieerd minimum aantal PIK3CA gemuteerde patiënten vereist (minstens 35% van de hele populatie) voor opname in het onderzoek. De prioriteitsvolgorde voor veranderingen wordt als volgt in overweging genomen: PIK3CA-mutaties > PTEN-mutaties > PTEN-negatief, ten behoeve van het vormen van wederzijds exclusieve subgroepen patiënten (d.w.z. patiënten met PIK3CA-mutaties ongeacht de PTEN-status, tegenover patiënten zonder PIK3CA-mutaties, maar met PTEN-mutaties, tegenover patiënten die noch PIK3CA-, noch PTEN-mutaties, maar wel PTEN- verlies vertonen).

Prescreening/Screening - Bekende PI3K-pad activering:

Voorafgaand aan het screeningproces moet de bevestiging van activering van het

PI3K-pad naar Novartis personeel worden gestuurd die de toenamepercentages van patiënten met PIK3CA-mutaties, PTEN-mutaties en PTEN-negatief zullen controleren om een geschikt aantal PIK3CA muterende patiënten te identificeren en in het onderzoek op te nemen. Het Informed Consent Formulier voor het algemene onderzoek moeten worden ondertekend voor met de screeningsbeoordelingen wordt begonnen. Alle benodigde screeningsonderzoeken moeten binnen 21 dagen na ondertekening van het informed consent formulier worden uitgevoerd. Het al dan niet in aanmerking komen moet worden beoordeeld op grond van de inclusie/exclusie criteria zoals vermeld in Paragraaf 4. Er moet zowel een bloedmonster ten behoeve van het testen van PIK3CA-mutaties in circulerend DNA en een representatief tumorbiopt (uit het archief of vers) voor een bevestigende analyse van activeringstatus van het PI3K-pad worden genomen en geanalyseerd door een door Novartis aangewezen laboratorium. Hoewel het de voorkeur verdient zowel het bloedmonster en de tumor tijdens de screeningperiode te ontvangen, is dit niet vereist en kan start van het onderzoek plaatsvinden vóór deze monsters zijn verzameld.

Prescreening/Screening - Onbekende PI3K-pad activering:

Indien de PI3K-pad activeringstatus onbekend is, moet de patiënt een pre-screening geïnformeerd toestemmingsformulier ondertekenen zodat de pad-activeringstatus kan worden bevestigd. Door middel van het informed consent formulier vóór screening kunnen zowel het bloed als de tumor worden verzameld en verstuurd naar een door Novartis aangewezen laboratorium voor analyse. Bloed wordt afgenomen voor analyse op PIK3CA-mutatie in circulerend DNA, en gearriveerd tumorweefsel (blok of plakjes) of een vers biopt worden getest op activering van het PI3K-pad gedefinieerd als: PIK3CA-mutatie, PTEN-mutatie of PTEN-negatief (<10% proteïne-expressie in IHC). Aangezien er geen termijnvereisten gelden tussen het ondertekenen van het pre-screening informed consent formulier en het informed consent formulier voor het algemene onderzoek, worden sites gestimuleerd patiënten die lijden aan terugkerende of gemetastaseerd NSCLC op elk willekeurig moment te pre-screenen ten behoeve van beoordeling van de activeringsstatus van PI3K voor inclusie in het onderzoek op een later tijdstip.

Als alternatief kunnen sites PIK3CA- of PTEN-mutatie testen op tumorweefsel plaatselijk uitvoeren, indien dit uitvoerbaar is. Plaatselijke beoordeling die PTEN-negatief bevestigen, worden niet als bevestiging aanvaard van PI3K-pad activering, aangezien dit centraal moet gebeuren. Resultaten van deze testen moeten naar Novartis personeel worden gestuurd voordat het screeningsproces begint. Daarna moet het informed consent formulier ondertekend worden en moeten alle screeningsbeoordelingen plaatsvinden binnen 21 dagen vanaf ondertekening. Of een patiënt al dan niet in aanmerking komt, wordt beoordeeld aan de hand van de inclusie/exclusie criteria zoals vermeld in Paragraaf 4.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in twee onderdelen. De pre-screening vereisten zoals hierboven beschreven zijn van toepassing op alle patiënten in beide onderzoeksonderdelen.

Onderdeel 1

In Onderdeel I worden in totaal 60 evalueerbare patiënten opgenomen die in groepen van 30 worden ingedeeld.
In zowel groep 1 als groep 2 moeten minstens 15 patiënten met PIK3CA-mutaties worden opgenomen.
Alle Onderdeel I patiënten ontvangen oraal BKM120 met een dosering van 100 mg/dag. Dosering vindt plaats in continue cycli van 21 dagen waarbij de eerste dosis BKM120 gedefinieerd wordt als Dag 1 van de behandelingscyclus.
Dosering duurt voort tot ziekteprogressie of stopzetting van de behandeling vanwege onaanvaardbare toxiciteit, besluit van de patiënt of overlijden.
Patiënten worden op werkzaamheid beoordeeld door middel van röntgenfoto's om de 6 weken vanaf het begin van BKM120. Vertraging van de doses om ongeacht welke reden mogen de scanningsfrequentie of geplande data van Cyclus 1, Dag 1 niet vertragen of veranderen.
Er vindt een analyse plaats in elke groep nadat 30 patiënten zijn opgenomen en geobserveerd voor een periode van minstens 12 weken of na overlijden of nadat RECIST progressie is vastgesteld voor elke patiënt.
De inclusie in het onderzoek in groep 1 en/of 2 wordt vanwege futiliteit stopgezet als na 12 weken een percentage van progressievrije overleving (PFS) van < 50% is vastgesteld. De groepen kunnen onafhankelijk van elkaar groeien en de futiliteitanalyse voor elke groep kan onafhankelijk van de andere groep worden uitgevoerd. Indien een of beide groepen een progressievrij overlevingspercentage van $\geq 50\%$ hebben, begint opname in Onderdeel II onmiddellijk.

Onderdeel II

Onderdeel II gaat van start in afwachting van een negatieve futiliteitanalyse in een of beide groepen van Onderdeel I van het onderzoek. Er zullen maximaal 120 evalueerbare patiënten worden opgenomen in Onderdeel II, met 60 patiënten in elke groep. In elke groep moeten minstens 20 patiënten met PIK3CA-mutaties worden opgenomen. Alle patiënten die in Onderdeel II worden opgenomen, worden gerandomiseerd in een 2:1 ratio (40:20) voor toediening van BKM120 of chemotherapie. Groep 1 patiënten kunnen Docetaxel krijgen terwijl Groep 2 patiënten of Docetaxel of Pemetrexed krijgen, naar keuze van de onderzoeker. Patiënten die gerandomiseerd zijn voor BKM120, krijgen een continue dosis van 100 mg/dag. Dosering vindt plaats in een continue cyclus van 21 dagen waarbij de eerste dosis BKM120 of chemotherapie gedefinieerd wordt als Dag 1 van de behandelingscyclus. Net als in Onderdeel I, vindt dosering plaats tot ziekteprogressie of stopzetting van de behandeling vanwege onaanvaardbare toxiciteit, besluit van de patiënt of overlijden voor alle patiënten. Patiënten worden beoordeeld op werkzaamheid door middel van röntgenfoto's om de 6 weken na aanvang van de behandeling met BKM120 of Docetaxel/Pemetrexed. Vertraging van de doses om ongeacht welke reden mogen de scanningsfrequentie of geplande data van Cyclus 1, Dag 1 niet vertragen of veranderen.

Inclusie:

Om te beoordelen en bevestigen of de patiënt in aanmerking komt voor deelname moet een checklist worden ingevuld door de onderzoeker of aangewezen persoon en aan de sponsor worden verstrekt zodra alle screeningprocedures zijn afgerond voor opname via IRT in de behandelingsperiode van het onderzoek.

Als de patiënt succesvol in IRT is geregistreerd, bevestigt het systeem de inclusie van de patiënt in de behandelingsperiode van het onderzoek en in Onderdeel II, en geeft aan welke behandeling de patiënt moet ontvangen (BKM120 of chemotherapie). De patiënt moet de onderzoeksbehandeling beginnen binnen 6 dagen na inclusie in het onderzoek.

Follow-up periode behandelingsfase en werkzaamheid:

Na inclusie in het onderzoek en aanvang van de onderzoeksbehandeling (C1D1), moet de patiënt naar de site komen op dag 10 en 21 van elke cyclus gedurende de duur van de behandelingsperiode ten behoeve van voortdurende veiligheidsbeoordelingen en chemotherapie dosering in afwachting van randomisatie voor Onderdeel II. Voor uitgebreide informatie over beoordelingen bij individuele bezoeken, zie Paragraaf 6.

De respons op de behandeling wordt ter plaatse om de 6 weken bepaald volgens de respons criteria in Vaste Tumoren (RECIST) (Bijlage X). Patiënten gaan door met de behandeling tot ziekteprogressie of stopzetting van de behandeling vanwege onaanvaardbare toxiciteit, besluit van de patiënt of overlijden, waarna een End of Treatment (EOT - einde behandeling) bezoek plaatsvindt en het End of Treatment eCRF formulier wordt ingevuld.

In het geval de patiënt de behandeling stopzet vóór er ziekteprogressie wordt gedocumenteerd om een andere reden dan het besluit van de patiënt of overlijden, zullen de 6-wekelijkse tumorbeoordelingen doorgaan tot ziekteprogressie is vastgesteld volgens RECIST of de patiënt een nieuwe antineoplastische behandeling begint (Bijlage X).

Alle patiënten hebben 30 dagen na permanente stopzetting van de onderzoeksbehandeling een bezoek om veiligheidsredenen.

Overstappen naar BKM120:

Overstappen naar BKM12 wordt alleen toegestaan op basis van specifieke resultaten die hieronder worden vermeld. Voor patiënten die in Onderdeel II van het onderzoek zijn opgenomen en gerandomiseerd zijn voor chemotherapie geldt dat zij kunnen overstappen op BKM120 behandeling na een gedocumenteerde ziekteprogressie volgens RECIST (geëvalueerd door het klinische team van de Sponsor) ervan uitgaande dat aan een van de volgende werkzaamheidscriteria is voldaan:

1. Indien aan het eind van onderdeel I een mediaan PFS > 4,5 maanden wordt vastgesteld
2. Indien niet is voldaan aan het bovenstaande criterium gedurende onderdeel II (met 25 vastgestelde incidenten in elke groep) is het geobserveerde risicopercentage 0,67 of minder (vertaald in een toegenomen PFS in de BKM arm van > 1,5 maanden vergeleken met de chemotherapie arm, en uitgaand van een exponentiële overlevingsverdeling)

Patiënten moeten tevens voldoen aan de inclusie/exclusie criteria van het

onderzoek op het moment van overstappen naar de BKM120 behandeling. Alle patiënten die actief chemotherapie ondergaan op het moment dat overstappen is toegestaan (dit houdt in dat aan de twee bovengenoemde criteria is voldaan), komen in aanmerking evenals toekomstige patiënten die nog gerandomiseerd moeten worden. Het Novartis onderzoeksteam zal alle sites en onderzoekers informeren of en wanneer overstappen is toegestaan. Na de overstap kunnen patiënten doorgaan met de BKM120 behandeling tot ziekteprogressie of stopzetting vanwege onaanvaardbare toxiciteit, besluit van de patiënt of overlijden. Patiënten worden op werkzaamheid beoordeeld door middel van röntgenfoto's om de 6 weken vanaf het begin van BKM120. Vertraging van de doses om ongeacht welke reden mogen de scanning frequentie of geplande data van Cyclus 1, Dag 1 niet vertragen of veranderen.

Follow-up overleving:

Na ziekteprogressie of na stopzetting van de behandeling worden alle patiënten in zowel onderdeel I als II om de twee maanden opgevolgd betreffende overleving. De eindanalyse wordt uitgevoerd nadat minstens bij 50 patiënten PFS-incidenten zijn vastgesteld in elke Onderdeel II groep.

Het eCFR formulier Afronding Onderzoeksevaluatie moet ingevuld worden bij het veiligheid follow-up bezoek na 30 dagen. Daarna moeten patiënten 2-maandelijks door de onderzoeker worden opgevolgd betreffende overleving door middel van klinische bezoeken of telefoongesprekken tot overlijden, de patiënt verloren gaat voor follow-up of zijn/haar toestemming voor follow-up betreffende overleving intrekt. Verdere patiëntenbehandeling met andere behandelingen vinden plaats naar inzicht van de onderzoeker en moeten worden gerapporteerd in het eCRF (antineoplastische behandelingen sinds stopzetting van de onderzoeksbehandeling).

Alle patiënten blijven de onderzoeksbehandeling ontvangen zolang hij of zij naar de mening van de onderzoeker voordeel heeft bij de behandeling. Deze gegevens worden vervolgens verzameld voor de de totale overlevingsanalyse.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten krijgen of BKM120 of chemotherapie in dit onderzoek. Alle patiënten in Onderdeel I krijgen alleen BKM120. Patiënten in Onderdeel II, Groep 1 worden gerandomiseerd voor het ontvangen van BKM120 of Docetaxel. Patiënten in Onderdeel II, Groep 2 worden gerandomiseerd voor het ontvangen van BKM120 of Docetaxel of Pemetrexed op basis van de keuze van de onderzoeker voor chemotherapie.

Inschatting van belasting en risico

Potentieel voordeel

Algemeen, ongeveer 50% van de geteste NSCLC cellijnen vertonen gevoeligheid voor BKM210

(15 van 28 niet-plaveiselcel cellijnen; 3 van 7 plaveiselcel cellijnen).

De ruimste klinische ervaring is gebaseerd op een voortdurend Fase I

'first-in-man' (eerst in mens) onderzoek met single-agens oraal ingenomen BKM120 [BKM120X2101]. Dit onderzoek is aangewezen als een Bayesiaans dosisescalatie-onderzoek met een MTD dosisuitbreidings-arm waarin patiënten worden opgenomen met vergevorderde vaste tumoren. Het dosisescalatieonderdeel omvatte 66 patiënten en er zijn recent voorlopige gegevens gerapporteerd (Baselga, ASCO 2010). Het enkelvoudig agens MTD (maximaal verdragen dosis) voor eenmaal daags oraal toegediende BKM120 werd vastgesteld op 100 mg/d. Vijfenveertig patiënten werden beoordeeld op werkzaamheid (beoordeling door middel van Computertomografie (CT) scan en Fluorodeoxyglucose-Positron-Emission Tomografie (FDG-PET) scan). Er werden twee RECIST gedeeltelijke responsen geobserveerd en bevestigd door CT scan.

De eerste patiënt was een 61-jarige vrouw met uitgezaaide borstkanker met invasief, slecht gedifferentieerd ductaal carcinoom beoordeeld als driemaal negatief (ER-, PgR-, HER2-), PI3KCA wilde type, PTEN IHC positief. Sinds 2006 ontving zij meerdere kankerbestrijdende agentia. Er ontwikkelde zich een progressief ziektebeeld (opzwellend lymfeklierbetrokkenheid en lokale terugval in de borst, en ze werd opgenomen (april 2009) in het Fase I onderzoek in het cohort met BKM120 aan 100 mg/dag. Er werd een metabolische respons (61% SUV afname) vastgesteld na 2 cycli, gevolgd door een RECIST gedeeltelijke respons (52% tumorkrimping) na 4 cycli. Deze patiënt blijft de behandeling volgen na 21 cycli.

De tweede patiënt was een 52-jarige vrouw met gematigde gedifferentieerde ductaal metastatische borstkanker, beoordeeld als ER positief, HER2 negatief, PI3KCA gemuteerd (E545K & H1047Y), PTEN IHC positief. Eerder had zij meerdere antineoplastische agentia ontvangen. Toen ze BKM120 aan 100 mg/dag kreeg (jan. 2010), had ze meetbare metastases in de hersenen (1 laesie), longen (3 laesies) en lever (1 laesie). Bij de eerste röntgenbeoordeling na 2 cycli BKM120 behandeling, werd een vermindering van 19% van de totale laesie-omvang vastgesteld. De RECIST gedeeltelijke respons werd bevestigd bij de volgende röntgenbeoordeling met een vermindering van 75% na 4 cycli BKM120 behandeling. De TTP voor deze patiënt was 24 weken.

Zesentwintig patiënten (58%) hadden als beste respons stabiliteit van de ziekte. In dit onderzoek [BKM120X2101], werden drie Kaukasische patiënten met metastatisch NSCLC carcinoom opgenomen.

Een 72-jarige patiënt had een metastatisch adenocarcinoom zonder activering van het PI3K-pad (PIK3CA wt, PTEN wt en IHC 100%). De patiënt onderging radicale chirurgie in 1999 en 2006 (voor plaatselijke terugval), onderging externe bestraling (external beam radiation therapy - EBRT) gevolgd door aanvullende chemotherapie carboplatin/paclitaxel/gemcitabine voor 6 cycli). Haar ziekte kwam in november 2008 opnieuw terug en ze kreeg erlotinib als eerste lijn behandeling voor de metastatische ziekte met een TTP van 11 weken. Er vond ook een zeer snelle progressie plaats na de tweede lijn behandeling met pemetrexed (TTP 8 weken). Op 20 oktober begon de patiënt met BKM120 aan 80 mg/dag en haar beste respons was stabiliteit van de ziekte totdat deze op 30 december 2009 (TTP 11 weken) progressie vertoonde.

Een tweede patiënt was een 55-jarige man met metastatische NSCLC (adenocarcinoom histologie) en activering van het PI3K-pad (PIK3CA wt, PTEN mt

(P213S) en IHC<50%). Hij onderging een operatie voor een primair tumor gevolgd door aanvullende chemotherapie (cisplatin/vinorelbine/gemcitabine voor 6 cycli) in 2002. Toen de ziekte in 2006 terugkwam, kreeg hij meerdere behandelingslijnen: docetaxel voor 4 cycli als eerste lijn; everolimus/erlotinib als de tweede lijn; B12536 plus pemetrexed als derde lijn en gemcitabine als vierdelijnbehandeling. Op 30 maart 2010 begon de patiënt met BKM120 aan 100 mg/dag. De behandeling werd echter na 1 week stopgezet vanwege symptomatische progressie van CZS metastasen (het CZS was niet m.b.v. röntgenfoto's beoordeeld vóór opname in het onderzoek).

De derde longkankerpatiënt was 52 jaar en leed aan een metastatische bronchiale adenoïde cystische tumor. Dit was een zeldzame histologie vergeleken met de meest voorkomende gevallen opgenomen in de NSCLC groep. Deze tumor vertoonde geen activering van het PI3K-pad (PIK3CA wt, PTEN wt en IHC 100%). De patiënt viel terug na een chirurgische ingreep in 2001, en op 23 juli 2009 begon de patiënt met BKM120 aan 100 mg/dag. Deze patiënt ondergaat deze behandeling nog steeds. Er is krimp van enige longlaesies vastgesteld, maar de beste RECIST-gedefinieerde respons is stabiliteit van de ziekte.

Deze bevindingen leiden dus tot de hypothese dat sommige NSCLC-tumoren een 'genetische afhankelijkheid' kunnen vertonen voor PI3K-pad-activering die gunstig kan reageren op therapeutische behandelingen die op dit pad gericht zijn.

Potentiële risico's:

Uit huidige klinische ervaring blijkt dat speciaal aandacht moet worden besteed aan uitslag, verstoring van het glucosemetabolisme, neuropsychiatrische aandoeningen, veranderingen in levertesten en pneumonitis.

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)

Patient heeft histologisch bevestigde diagnose van niet kleincellig longkanker met een geactiveerd PI3K pathway , gedefinieerd door PIK3CA mutatie en/of PTEN mutatie en/of PTEN negatief (<10% eiwit expressie bij IHC);De patient wordt gevraagd een prescreening Informed Consent Formulier te tekenen om toestemming te geven voor onderzoek naar de PI3K pathway activering status. Hiermee geeft de patient toestemming voor het verzamelen en versturen van tumormateriaal naar een Novartis laboratorium. Het is dus noodzakelijk dat een representatief archief of vers tumor biopt voor moleculair onderzoek door een Novartis laboratorium beschikbaar is. Prescreening is een studie gerelateerd onderzoek.;Patient heeft progressieve ziekte na eerder gevolgde systemische antineoplastische behandeling voor niet klein cellig longkanker. Eerder gevolgde therapie ziet er als volgt uit:

groep 1: niet kleincellig longkanker is progressief geworden na een systemische platinum gebaseerde chemotherapy voor gemetastaseerde ziekte.

groep 2: niet kleincellig longkanker is progressief geworden na een of twee systemische antineoplastische therapieën voor gemetastaseerde ziekte;ECOG kleiner of gelijk aan 2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patient is eerder behandeld met PI3K remmers;Voor patienten in stadium 2 alleen geldt:

a squamous patienten: voorbehandeling met docetaxel

b non squamous patienten: voorbehandeling met docetaxel en pemetrexed;Patienten met

squamous niet kleincellig longkanker die meer dan een lijn chemotherapy voor

gemetastaseerde behandeling hebben gehad: patient met non squamous niet kleincellig

longkanker die meer dan 2 lijnen systemische antineoplastische behandeling voor

gemetastaseerde ziekte heeft gehad.;Patienten met niet gecontroleerde of symptomische

uitzaaiingen in het centraal zenuwstelsel.;Patienten die een van de volgende stemmings

stoornissen heeft, beoordeeld door de onderzoeker of een psychiater, of patient die hoger dan 12 scoort in de PHQ-9 of een score van 15 of hoger heeft op de GAD-7 stemmings stoornis schaal, of patient die een positief antwoord heeft '1, 2, 3" op vraag 9 met betrekking tot potentiële suïcidale gedachten in de PHQ-9 vragenlijst (onafhankelijk van de totale score op de PHQ-9 vragenlijst).;Patient heeft actieve of is bekend met cardiale ziekte.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-10-2011
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2011
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, MEC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

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
Ander register	01297491
EudraCT	EUCTR2010-024011-14-NL
CCMO	NL36749.068.11