

Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase II/III onderzoek met BKM120 in combinatie met paclitaxel bij patiënten met HER2 negatieve lokaal gevorderde of uitgezaaide borstkanker met of zonder activatie van de PI3K cascade (CBKM120F2202)

Gepubliceerd: 06-06-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair: Behandeleffect van BKM120 in combinatie met paclitaxel versus paclitaxel op progressievrije overleving (voor beide groepen, nl. met PI3K activatie en onafhankelijk van PI3K activatie). Secundair: Overall survival, overall response rate,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39231

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BKM120+paclitaxel bij HER2- borst kanker patienten, +/- PI3K activiteit

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis Pharma BV

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BKM120, borstkanker, gemetastaseerd, paclitaxel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

Overall survival, overall response rate, responsduur, tijd tot respons,

clinical benefit, veiligheid, PK parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Diverse chemotherapie opties zijn beschikbaar als 1e lijns behandeling van HER2 negatieve gemetastaseerde borstkanker. Taxanen behoren tot de meest effectieve middelen bij borstkanker. De response percentages bij monotherapie liggen tussen de 20 en 50%. Alle patiënten krijgen echter te maken met progressie van de ziekte na gemiddeld 5-7 maanden.

Het werkelijke klinische nut van de toevoeging van bevacizumab aan 1e lijns chemotherapie voor gemetastaseerde borstkanker blijft onderwerp van debat. De E2100 studie toonde een toename van progressievrije overleving met 5,5 maand voor de bevacizumab arm, maar dit leidde niet tot een overlevingsvoordeel voor de combinatie paclitaxel + bevacizumab. In volgende studies was het PFS voordeel minder uitgesproken, waaruit zou blijken dat chemotherapie toch de hoeksteen blijft. In de VS is bevacizumab niet langer geregistreerd voor de 1e lijns behandeling van gemetastaseerde borstkanker. Verder geven de 2012 NCCN richtlijnen aan dat er geen overtuigend bewijs is dat combinatiechemotherapie beter is dan sequentiële monotherapie.

Het precieze mechanisme van resistentie en falen van antineoplastische behandeling blijft grotendeels onduidelijk. Er is echter bewijs dat de phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) cascade een rol speelt bij primaire en/of verworven resistentie.

Het PI3K systeem reguleert diverse celfuncties, zoals proliferatie, overleving, eiwitsynthese, glucosemetabolisme, celmigratie en angiogenese. Het speelt ook een centrale rol bij de pathogenese van vele vormen van kanker.

BKM120 is een krachtige en zeer specifieke orale PI3K remmer. Het middel is uitgebreid bestudeerd in preklinische modellen en wordt momenteel in klinische studies bestudeerd.

In het huidige onderzoek wordt de werkzaamheid (primair op PFS) beoordeeld van de toevoeging van BKM120 aan de wekelijkse toediening van paclitaxel versus paclitaxel alleen als 1e lijns behandeling van inoperabele lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Tijdens het onderzoek wordt ook gekeken naar de rol van PI3K activatie als potentiële voorspellende factor voor respons op BKM120 in deze populatie.

Doel van het onderzoek

Primair: Behandeleffect van BKM120 in combinatie met paclitaxel versus paclitaxel op progressievrije overleving (voor beide groepen, nl. met PI3K activatie en onafhankelijk van PI3K activatie).

Secundair: Overall survival, overall response rate, responsduur, tijd tot respons, clinical benefit, veiligheid, PK.

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase II onderzoek met parallelle groepen.

Onderzoek van bestaand of vers tumorweefsel naar PI3K activatie status.

Randomisatie (1:1) naar behandeling met:

- * Paclitaxel wekelijks infuus + BKM120 dagelijks oraal 100 mg.

- * Paclitaxel wekelijks infuus + placebo.

Event-driven.

Follow-up voor overleving.

Interim-analyse gepland (zie protocol paragraaf 10.6, pagina 111).

Onafhankelijke DMC.

524 patiënten (minimaal 80 met PI3K activatie).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met BKM120 of placebo in combinatie met paclitaxel.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Studieduur in principe tot ziekteprogressie. Wekelijkse bezoeken ivm paclitaxel infuus tijdens behandelperiode. Daarna follow-up voor overleving elke 3 maanden.

Lichamelijk onderzoek elke 4 weken.

Bloedafname 20-30 ml/week tijdens behandelperiode.

Daarnaast voor 1e 100 patiënten PK monsters:

1e 20 patiënten in fase II gedeelte:

- * 2 weken na de start van de behandelperiode: 10 bloedafnames, 1 voor en 9 in de 9 uur na inname van de medicatie.

- * De volgende dag: 1 bloedmonster, ongeveer 24 uur na inname BKM120 (of placebo) van vorige dag.

- * 3 en 4 weken na de start van de behandelperiode: 1 bloedafname voor inname van BKM120 (of placebo).

Volgende 80 patiënten:

- * Op de eerste dag van de behandelperiode: 3 bloedafname in de 6 uur na de allereerste inname van BKM120 (of placebo). Optioneel ook 9 uur na inname.

- * 2, 3 en 4 weken na de start van de behandelperiode: 1 bloedafname voor inname van BKM120 (of placebo).

Bij de eerste 60 patiënten in het fase III gedeelte:

- * Op de eerste dag van de behandelperiode: 3 bloedafnames in de 6 uur na de allereerste inname van BKM120 (of placebo). Optioneel ook 9 uur na inname.

- * 2, 3, 4, 12 en 20 weken na de start van de behandelperiode: 1

bloedafname voordat u de medicatie inneemt.

Bij alle volgende patiënten (die meedoen aan het fase III gedeelte):

2, 3, 4, 12 en 20 weken na de start van de behandelperiode: 1 bloedafname voordat u de medicatie inneemt.

Urineonderzoek bij screening.

ECG elke 4 weken.

Echocardiografie of MUGA-scan elke 16 weken.

Tumorevaluaties conform reguliere behandeling elke 8 weken.

Vragenlijsten (PHQ-9, GAD7) 1x/kuur van 4 weken (alleen 2x tijdens kuur 2). 3

Levenskwaliteit (BR23, C30 en EQ-5D-5L) vragenlijsten om de 8 weken

Tumorbipt bij screening (PI3K activatie), alleen als geen eerder weefsel beschikbaar is.

Optioneel tumorbipt 1x voor biomarkeronderzoek.

Optioneel beschikbaar stellen van overgebleven lichaamsmateriaal voor toekomstig onderzoek verband houdend met BKM120 en/of kanker.

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis Pharma BV

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)

- * Vrouwen (* 18 jaar) met histologisch bevestigde HER2/neu- inoperabele lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.
- * Bekende PI3K activatie en ER/PgR status.
- * (Niet) meetbare ziekte (RESIST 1.1 criteria).
- * ECOG performance status 0-1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerdere behandeling met een PI3K remmer
- * Eerdere systemische behandeling (behalve endocriene therapie) inoperabele lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.
- * Symptomatische CNS metastasen.
- * Groeifactoren * 2 weeks voor de start van de studiemedicatie. Bestaande erythropoïetine of darbepoëetine behandeling toegestaan.
- * Breed veld radiotherapie * 4 weken of beperkt veld palliatieve radiotherapie * 2 weken voor de start van de studiemedicatie.
- * Chronische behandeling (> 5 dagen) met corticosteroïden of andere immunosuppressiva, omdat chronische toediening van corticosteroïden CYP3A4 inducerend kan werken. Uitzonderingen zie protocol pagina 43.
- * Coumarine derivaten. Therapie met heparine, LMWH, of fondaparinux is toegestaan
- * Matige tot sterke CYP3A remmers of stimulators.
- * Score * 12 bij de PHQ-9 vragenlijst.
- * Antwoord *1, 2 of 3* op vraag 9 van de PHQ-9 vragenlijst over suïcidegedachten (onafhankelijk van de totale PHQ-9 score).
- * GAD-7 mood scale score * 15.
- * Anamnese van of actieve ernstige depressieve episode, bipolaire stoornis (I of II), obsessieve-compulsieve stoornis, schizofrenie, vroeger of huidig risico om zichzelf of anderen letsel toe te brengen.
- * Actieve hartziekte of een eerder hartprobleem. Zie protocol pagina 43-44 voor details.
- * LVEF <50%.
- * Zwangerschap, borstvoeding.
- * Vrouwen die kinderen kunnen krijgen: geen veilige anticonceptie tijdens het gebruik van studiemedicatie en in de 4 weken daarna. Zie protocol pagina 44 voor details.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-10-2012
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BKM120
Generieke naam:	onbekend
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	placebo
Generieke naam:	onbekend
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxol
Generieke naam:	paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-02-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-04-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-04-2014

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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2011-005932-24-NL

NCT01572727

NL40497.078.12