

Fase-Ib-onderzoek naar de combinatie van PI3K-remmer BAY 80-6946 en allosterische MEK-remmer BAY 86-9766 bij proefpersonen met gevorderde kanker

Gepubliceerd: 24-05-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Dit onderzoek is bedoeld om antwoorden te vinden op de volgende onderzoeksvragen: 1. Wat zijn de bijwerkingen van de combinatie van BAY 80-6946 en BAY 86-9766 wanneer ze in verschillende doses samen worden toegediend? 2. Welk dosisniveau van BAY 80-6946...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39510

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase Ib PI3K plus MEKi

Aandoening

- Overige aandoening
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Kwaadaardige massieve kanker / gevorderde kanker

Aandoening

gevorderde kanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer Healthcare

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - BAY 80-6946 and BAY 86-9766, - combinatie van PI3K-remmer en allosterische MEK-remmer, - gevorderde kanker, - Open-label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabelen bevatten, veiligheid, tolerantie, pharmacokinetische en aanbevolen Fase II dosis voor de combinatie van BAY 80-6946 en BAY 86-9766. (protocol pagina 47)

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De reden voor het uitvoeren van deze studie is het feit dat de meerderheid van de kankers verhoogde signalering vertonen via de RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) of de PI3/AKT/mTOR pathway, of beide. In het voorbije decennium zijn talrijke *small molecule*-stoffen ontwikkeld die de signaleringseiwitten in beide pathways remmen, maar de aanwezigheid van feedback loops en crosstalk tussen de twee pathways vormt een lastige hindernis voor het succesvol gebruik van deze geneesmiddelen. Eén manier om dit probleem aan te pakken, is om twee stoffen te gebruiken: de stof BAY 86-9766 is een remmer van de MAPK-pathway en de andere stof BAY 80-6946 is een remmer van de PI3-pathway.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek is bedoeld om antwoorden te vinden op de volgende

onderzoeksvragen:

1. Wat zijn de bijwerkingen van de combinatie van BAY 80-6946 en BAY 86-9766 wanneer ze in verschillende doses samen worden toegediend?
2. Welk dosisniveau van BAY 80-6946 en BAY 86-9766 dient te worden getest bij toekomstige klinisch onderzoek?
3. Hoeveel BAY 80-6946 is er op specifieke momenten na toediening in het bloed aanwezig en heeft toevoeging van BAY 86-9766 hierop een effect?
4. Hoeveel BAY 86-9766 is er op specifieke momenten na toediening in het bloed aanwezig en heeft toevoeging van BAY 80-6946 hierop een effect?
5. Heeft de combinatie van BAY 86-9766 en BAY 80-6946 een effect op tumoren?
6. Zijn er specifieke biomarkers aan de hand waarvan kan worden verklaard waarom sommige patiënten op de behandeling reageren en andere patiënten niet?

Onderzoeksopzet

Studie 12876 is een fase Ib, open-label, dosisescalatie -onderzoek naar de combinatie van BAY 80-6946 (PI3K-remmer) en BAY 86-9766 (allosterische MEK-remmer) bij patiënten met gevorderde kanker. Fase-I studies met BAY 80-6946 en BAY 86-9766 zijn uitgevoerd (en lopen momenteel) met gebruik van deze onderzoeksgeneesmiddelen in een monotherapeutische setting.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling bij dit onderzoek verloopt volgens een schema van 4 weken en elke periode van 4 weken wordt een >cyclus> genoemd. Patiënten krijgen verschillende dosis-sterkten van elk geneesmiddel. Dit is afhankelijk van wanneer ze met de behandeling beginnen en welke bijwerkingen er tot dan toe tijdens het onderzoek zijn waargenomen. Het eerste geneesmiddel heet BAY 80-6946. Dit geneesmiddel wordt toegediend via intraveneuze infusie. U wordt hiermee behandeld op dag 1, 8 en 15 van elke cyclus. Sommige patiënten krijgen het geneesmiddel ook op dag 22 van elke cyclus toegediend. Als u met het laagste dosisniveau wordt behandeld en geen ernstige bijwerkingen hebt en de patiënten met het daaropvolgende dosisniveau geen ernstige bijwerkingen hebben, kan uw dosis worden verhoogd. Als u echter ernstige bijwerkingen hebt, kan uw dosis BAY 80-6946 bij toekomstige bezoeken ook worden verlaagd. Het tweede geneesmiddel heet BAY 86-9766. Dit geneesmiddel wordt via de mond toegediend. U begint met het gebruik van dit geneesmiddel op dag 4 van uw eerste cyclus en gebruikt het tweemaal per dag, thuis of in het ziekenhuis. U wordt gevraagd om bij te houden hoe laat u elke dag hoeveel pillen inneemt. Uw dosis BAY 86-9766 wordt tijdens het onderzoek niet verhoogd, maar kan worden verlaagd als u ernstige bijwerkingen krijgt. Sommige patiënten krijgen een schema toegewezen waarbij ze het middel gedurende 4 dagen (tweemaal per dag) innemen en het daarna gedurende de volgende 3 dagen niet gebruiken voordat ze er opnieuw voor 4 dagen mee beginnen. Als u dit schema krijgt toegewezen, begint u met het innemen van het middel op dag 6 van uw eerste cyclus. Zie protocol Tabel 4-1: Dose escalation schema, pagina 42

Inschatting van belasting en risico

De patiënt zal minimaal 10 keer het ziekenhuis bezoeken, waarvan tijdens de eerste cyclus op Dag 1, 8, 15 en 22 de patiënt een intraveneus infuus krijgt toegediend met BAY 80-6946 (duur +/- 1uur) met de daarbij behorende standaard onderzoeken: bloedtest, urinemonster, lichamelijk onderzoek, functionele status. Op Dag 1, 14 en 15 zal de patiënt minstens 12 uur in het ziekenhuis doorbrengen om alle bloedmonsters te laten nemen. Op Dag 4, 8, 14, 15 en 22 krijgt de patiënt een ochtenddosis BAY 86-9766 toegediend nadat eerst een bloedmonster is genomen. Tijdens cyclus 2 zal men op Dag 1 de volgende onderzoeken doen: compleet lichamelijk onderzoek, functionele status, bloedtests, urinemonster, ECG en MUGA -scan of echocardiogram, oogonderzoek, intraveneus infuus met BAY 80-6946 (duur +/- 1uur), meting bloeddruk, ochtenddosis BAY 86-9766, op Dag 8 en 15 zijn de volgende onderzoeken gepland: kort lichamelijk onderzoek functionele status, bloedtests, intraveneus infuus met BAY 80-6946 (duur +/- 1uur), meting bloeddruk, ochtenddosis BAY 86-9766. Op Dag 22 zijn volgende onderzoeken gepland: scans worden gemaakt om uw ziekte te beoordelen, ochtenddosis BAY 86-9766, intraveneus infuus met BAY 80-6946 (duur +/- 1uur).

Voor de patiënten die deel uitmaken van cohortes 2A, 2B, 2C en de uitbreidingscohortes wordt er een FDG-PET scan uitgevoerd tijdens de screening en op dag 22 van cyclus 1.

Voor de patiënten in de uitbreidingscohortes wordt er tevens een gepaarde tumorbiopsie gedaan tijdens de screening en op dag 17 van cyclus 1

De patiënt loopt het risico op bijwerkingen van beide experimentele geneesmiddelen (BAY 80-6946 en BAY 86-9766), zie uitgebreide omschrijving hiervan in de patiënteninformatie, sectie E9. van het ABR formulier.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

Bayer Blvd 100
Whippany 07981
US

Wetenschappelijk

Bayer

Bayer Blvd 100
Whippany 07981
US

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)

- De PIF moet ondertekend worden voor aanvang van studie specifieke tests of procedures
- Patiënten die minstens 18 jaar oud zijn
- Patiënten met ongeneeslijk en weerbarstig gevorderde of uitgezaaide solide kanker dat vooruitgang maakte of gefaald heeft bij gekende therapieën.
- Histologisch of cytologische documentatie van niet-hematologische, kwaadaardige kanker, exclusief primaire hersen of ruggenmerg tumor, met geen huidige betrokkenheid in het centrale zenuw stelsel. Patiënten met uitzaaiingen in de hersenen die behandeld zijn en stabiel zijn voor > 3 maand mogen deelnemen aan de studie.
- Tenminste één meetbaar laesi of evalueerbare ziekte
- ECOG Performance status van 0 of 1
- Levensverwachting van te minste 12 weken
- LVEF $\geq$ LLN (Lower Limit of Normal) voor het ziekenhuis
- Vrouwen die zwanger kunnen worden en hun partner die deelnemen aan deze studie, verwacht men dat er een doeltreffend anticonceptiemethode gebruikt wordt voor de behandeling in de loop van de studie en 30 dagen na de laatste toediening van beide BAY 80-9766 of BAY 86-6946. Betrouwbare en gepaste anticonceptiemethode omvatten hormooninplantaten of in combinatie met orale anticonceptiva, transdermaal, of injectie anticonceptiva, bepaalde IUD, afsluiting van de eileiders, hysterectomie, vasectomie van de partner. Aanvullend gebruik van het condoom voor proefpersonen of hun partners is aanbevolen tenzij de vrouw een hysterectomie heeft laten uitvoeren.
- ALT en AST kleiner en gelijk aan 2,5 x ULN (kleiner en gelijk aan 5 x ULN voor proefpersonen met betrokkenheid van de lever bij hun kanker)
- Totale bilirubine kleiner en gelijk aan 1.5 x ULN
- Serum creatinine kleiner en gelijk aan 1.5 x ULN
- PT-INR/PTT $<$ 1.5 x normale maximale grens (Proefpersonen die therapeutisch antistollingsmiddelen nemen zoals coumadin en heparin zullen toegelaten worden om deel te nemen indien geen bewijs voor of onderliggende abnormale in deze parameters bestaan).

Lage dosis aspirin is toegestaan (kleiner en gelijk aan 100 mg dagelijks)

- Voldoende beenmerg functie zoals geschat volgens: Hemoglobine groter en gelijk aan 9.0 g/dL (transfusie toegestaan), Absolute telling van neutrofielen (ANC) groter en gelijk aan $1,500/\text{mm}^3$, telling bloedplaatjes groter en gelijk aan $100,000/\text{mm}^3$
- Het vermogen te begrijpen en de studie gerelateerde instructies te volgen.
- Enkel voor de patiënten die deelnemen aan de uitbreidingschorten: Aanwezigheid van een tumor mutatie in een van de volgende genen: KRAS, NRAS, BRAF, of PI3KCA

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een verleden met hartziekten congestief hartfalen (CHF) > NYHA categorie II; actieve kransslagader ziekten, hartinfarct binnen 6 maanden voor toetreding in de studie; nieuw begin van Angina binnen 3 maanden voor toetreding in de studie of onstabiele angina, of ventriculaire hartritmestoring waarbij anti-hartritmestorings therapie vereist is.
- Recente diagnose van type 1 of 2 diabetes mellitus, of nuchtere bloed glucose > 125 mg/dL, of HBA1C groter en gelijk aan 7.0%
- Systematisch gebruik van corticoïde medicatie binnen 2 weken bij start van de studie behandeling (tropische of inhaleerbare steroïde zijn toegestaan). Enkele dosis van systematische corticoïde gegeven als pre-medicatie voor procedure of non study drug mag toegediend worden tot 24 uur van eerste dosis van BAY 80-6946.
- Ernstig klinisch infectie, namelijk virale hepatitis, > graad 2 (NCI-CTCAE versie 4.0)
- Geschiedenis van retinale ader occlusie (RVO) of controle uitkomsten van onderzoek dat in overweging met de onderzoeker oogheelkunde vaststelt dat de proefpersoon verhoogd risico van RVO heeft.
- Onbeheerst aanval van epilepsie
- Onbeheersde bloeddruk definieerbaar als systolische bloeddruk > 150 mmHg of diastolische bloeddruk > 90 mmHg, ondanks optimaal medische behandeling.
- Is geïnfecteerd HIV
- Proefpersoon ondergaat nierdialyse
- Bekend met diathesis bloeding
- Lopende medische, psychologische of sociale toestanden die mogelijk belemmering vormen voor deelname aan de studie door de proefpersoon of evaluatie van de studie resultaten.
- Om het even welke toestand die onstabiel is of in gevaar brengen van de veiligheid van de proefpersoon en hun geschiktheid in de studie.
- Zwangenschap of vrouwen die borstvoeding geven. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten een negatieve zwangerschapstest hebben verricht binnen 7 dagen voor aanvang van de behandeling.
- Gebruik van sterke inhibitors van CYP3A4, (namelijk ketoconazole, itraconazole, clarithromycin, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir) is verboden vanaf dag -14 en tijdens de duur van de studie. (Sectie6.9, Bijlage14.5)
- Gebruik van St. Janskruid of sterke inducers van CMYP3A4 (namelijk rifampin) is verboden vanaf dag -14 en tijdens de duur van de studie.
- Onvolledig genezen nog aanwezige ziektes waarvan we uit kunnen gaan dat de opname, verspreiding, stofwisseling, vernietiging en effect van de onderzoeksmedicatie niet normaal

zal zijn.

- Bend met overgevoeligheid voor de onderzoeksmedicatie of actieve substantie of excipiënt van de bereiding.
- Gedocumenteerde bewijzen of verdenking van drugs of alcohol gebruik
- Criteria waardoor de onderzoeker deelname uitsluit om wetenschappelijke redenen, om reden van bewegingsmogelijkheid, of om reden van veiligheid van de patiënt.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 13-02-2012

Aantal proefpersonen: 25

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: BAY 80-6766

Generieke naam: MEK inhibitor BAY 86-9766

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: BAY 80-6946

Generieke naam: PI3K inhibitor BAY 80-6946

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2011

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-07-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2013
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	ID
EudraCT	EUCTR2010-024082-45-NL
CCMO	NL36437.078.11