

Een open fase 1 studie waarin wordt gezocht naar de dosis van oraal gegeven BI 853520 bij patiënten met diverse vormen van gevorderde of uitgezaaide kanker

Gepubliceerd: 28-04-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Primaire doelstelling: de veiligheid en verdraagbaarheid van BI 853520 monotherapie bepalen door het definiëren van de MTD (maximaal getolereerde dosis) en het aanbevelen van de dosis voor verder onderzoek in de ontwikkeling van deze verbinding....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON39828

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BI 853520 in solide tumoren

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

kanker, solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Industrie: Boehringer Ingelheim bv

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dosisbepaling, Fase 1, Maximaal getolereerde dosis, Solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bepaling van de MTD. Dit zal worden bepaald door het optreden van DLT's tijdens de eerste behandelingscyclus van elke patiënt in de dosisbepalingsfase. De uitkomst van de dose finding fase was een MTD van 200 mg. Opgetreden DLTs waren 2 maal proteinurie en 1 maal vermoeidheid.

Secundaire uitkomstmaten

- Farmacokinetische parameters van BI 853520 zullen worden bepaald op basis van plasma-analyses na een enkele orale dosis en na herhaalde toediening, bij steady-state: Cmax en Area Under the Curve
- Farmacodynamische beoordeling: pPTK2 modulatie pre-en post-behandeling in huid- of tumorweefsel
- Verkennende evaluatie van de efficiëntie (waaronder objectieve respons, disease control rate, duur van disease control, afname in omvang van de tumor)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kanker is wereldwijd een belangrijke oorzaak van sterfte waarbij het aantal doden door kanker waarschijnlijk zal toenemen. Er is een grote behoefte aan nieuwe therapeutische strategieën om de resultaten te verbeteren voor patiënten

met gevorderde of gemetastaseerde maligniteiten bij wie conventionele behandeling heeft gefaald, of voor wie geen behandeling van bewezen werkzaamheid bestaat .

In de afgelopen jaren is een aantal nieuwe verbindingen ontwikkeld die gericht zijn op specifieke cellulaire moleculen door een beter begrip van kankerbiologie en celregulatie. Proteïne tyrosine kinase-2 (PTK2), ook bekend als focal adhesie kinase (FAK), is een zogenaamde nonreceptor tyrosine kinase. Diverse publicaties in de afgelopen twee decennia hebben aangetoond dat PTK2 tot overexpressie komt in een verscheidenheid van menselijke tumoren en deze overexpressie is geassocieerd met een verhoogd maligne fenotype.

Er zijn pre-klinische gegevens uit zowel in vitro als in vivo studies die de anti-tumor activiteit van PTK2 blokkade aantonen. BI 853520 is een zeer krachtige en selectieve remmer van PTK2 kinase-activiteit. De gunstige pre-klinische werkzaamheid en het veiligheidsprofiel van BI 853520 zal zich naar verwachting vertalen in een voordeel voor patiënten met kanker.

Gepubliceerde resultaten van een fase I studie van een andere verbinding die op PTK2 was gericht, gaf misselijkheid, braken, diarree en orthostatische hypotensie als dosis-limiterende toxiciteit (DLT). In deze studie hadden verscheidene patiënten een klinisch voordeel.

Biomarkerstudies hebben onlangs aangegeven dat de gevoeligheid van carcinoomen van PTK2-remmers kan worden voorspeld op basis van het patroon van E-cadherin expressie. Daarom zal de expressie van E-cadherin in tumorweefsel worden geanalyseerd voor alle patiënten in deze studie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: de veiligheid en verdraagbaarheid van BI 853520 monotherapie bepalen door het definiëren van de MTD (maximaal getolereerde dosis) en het aanbevelen van de dosis voor verder onderzoek in de ontwikkeling van deze verbinding.

Secundaire doelstellingen: a) het bepalen van het farmacokinetische profiel; b) exploratie van biomarkers, en c) het verzamelen van gegevens over het anti-tumor effect.

Onderzoeksopzet

De studie is een open-label, dosisebepalingsstudie, gevolgd door een uitbreidingscohort. Met de data verkregen uit dit onderzoek zal de MTD van BI 853520 monotherapie bij patiënten met gevorderde solide tumoren worden bepaald. Om de MTD te bepalen zullen opeenvolgende cohorten van 3 tot 6 patiënten behandeld worden op een telkens hogere dosis BI 853520 totdat de MTD wordt bereikt. De MTD is gedefinieerd als de dosis onmiddellijk onder de dosis waarbij 2 of meer patiënten van een maximum van 6 patiënten een dosis-limiterende toxiciteit (DLT) hebben.

De observatieperiode voor DLT's is de duur van enkel de eerste behandelingscyclus (de eerste 28 dagen). Hierbij zal echter ook rekening worden

gehouden met relevante veiligheidsinformatie uit andere behandelingscycli, inclusief vertragingen in de start van een volgende cyclus door medicatiegerelateerde bijwerkingen.

Zodra de MTD is vastgesteld, zullen tot 50 extra patiënten met meetbare ziekte worden behandeld in de uitbreidingsfase. In deze uitbreidingsfase worden de veiligheid, het farmacokinetische en farmacodynamische profiel en de werkzaamheid van BI 853520 worden bepaald bij patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmaal daags orale inname van BI 853520

Inschatting van belasting en risico

In dit onderzoek zullen patiënten met gevorderde of uitgezaaide solide tumoren voor wie geen andere behandelingsopties beschikbaar zijn, worden behandeld met orale BI 853520. Preklinische studies wijzen op een acceptabele toxiciteit voor BI 853520 met als mogelijke misselijkheid, braken, diarree en hoofdpijn. BI 853520 heeft mogelijk een klinisch voordeel voor deze patiënten.

Er zullen extra bloed en urine afnames worden uitgevoerd voor veiligheid en farmacokinetische analyses (6 ml per keer). Verder worden vitale functies gemeten en worden herhaalde scans uitgevoerd voor beeldvorming van de tumor. De patiënt krijgt een financiële vergoeding omdat dit een extra procedure is en de patiënt twee keer tijdens de eerste cyclus in het ziekenhuis moet verblijven gedurende 24 uur. Er worden twee seriële bipten genomen van ofwel de tumor ofwel de huid voor en na de eerste cyclus. Na implementatie van protocolamendement 3 worden alleen nog tumorbipten afgenomen (indien de patiënt toestemming geeft en de afname van het biopt veilig mogelijk is). Er kan eenmalig bloed worden afgenomen (8,5 mL) voor een optionele farmacogenetische test tijdens de eerste cyclus. De patiënt kan deelname aan deze bloedafname weigeren, maar kan wel blijven deelnemen aan het hoofdonderzoek. Deze procedures kunnen leiden tot lokale pijn, irritatie, blauwe plekken of een infectie in zeldzame gevallen.

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
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)

- Patiënten met bevestigde diagnose van gevorderde, meetbare, niet-reseceerbare en/of uitgezaaide niet-hematologische maligniteit, die progressief was in de voorgaande 6 maanden
 - Patiënten bij wie conventionele behandeling heeft gefaald of voor wie geen bewezen effectieve behandeling bestaat of voor wie de bestaande behandelingsmogelijkheden geen optie zijn
 - Beschikbaar tumorweefsel voor de bepaling van E-cadherin expressie
 - Herstel van omkeerbare toxiciteiten (uitgezonderd haaruitval) van eerdere anti-kanker behandelingen (Common Terminology Criteria for Adverse Events graad <2)
 - Leeftijd ≥ 18 jaar
 - Ondertekend toestemmingsformulier
 - Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score van 0-1; Aanvullend inclusiecriterium in de uitbreidingsfase (expansion phase):
 - Patiënten moeten gepaarde tumorbipten willen afstaan voor de bepaling van de PD. Zie sectie 5.6.3
 - Patiënten moeten in een van de volgende categorieën vallen:
 - I. Gemetastaseerd adenocarcinoom van de pancreas
- Bij voorkeur ten minste één systemische behandeling voor uitgezaaide ziekte en bij voorkeur niet meer dan 2.

II. Platinum resistent ovarium carcinoom

Bij voorkeur niet meer dan vijf systemische behandelingen voor uitgezaaide ziekte

III. Oesophagus carcinoom

Bij voorkeur niet meer dan 2 eerdere systemische behandelingen voor uitgezaaide ziekte.

IV. Weke delen sarcoom

Bij voorkeur niet meer dan 2 eerdere systemische behandelingen voor uitgezaaide ziekte.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ernstige bijkomende niet-oncologische aandoening/ziekte
- Actieve/symptomatische hersenmetastasen
- Tweede maligniteit
- Zwangerschap of borstvoeding
- Vrouwen of mannen die seksueel actief zijn en niet bereid zijn om een medisch aanvaardbare methode van anticonceptie te gebruiken
- Behandeling met cytotoxische anti-kankermedicatie of onderzoeksmedicatie binnen vier weken van de eerste behandeling met de studiemedicatie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 22-07-2011

Aantal proefpersonen: 45

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2013
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:	21-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	05-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2014
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)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-04-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-04-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2015

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	EUCTR2010-024609-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01335269
CCMO	NL36602.078.11