

een gerandomiseerde fase 2 studie met BEZ235 versus everolimus bij patienten met gevorderde pancreas neuroendocrine tumoren.

Gepubliceerd: 03-10-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het effect bepalen van de behandeling met BEZ235 tov everolimus op de progressie vrije overleving in patienten met gevorderde pancreas neuroendocrine tumoren die nog niet eerder zijn behandeld met een mTOR remmer

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40098

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BEZ235 versus everolimus in pancreas neuroendocrine tumoren

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, everolimus, NET, pancreas

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

progressie vrije overleving volgens de beoordeling van de onderzoeker

Secundaire uitkomstmaten

Frequentie en ernst van bijwerkingen, eventuele andere veiligheidsdata zal ook worden beschouwd

ORR

OS

TTF (time to treatment failure)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Neuroendocriene tumoren (NET) zijn een genetisch diverse groep van zeldzame magligne 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 embrionale origine als foregut, midgut en hindgut NETs. Het WHO stadierings systeem deelt gastroenteropancreatisch-NET in volgens hun primary tumor locatie, grootte, mitotische activiteit, invasiviteit en functionele status. De ENETS heeft een TNM systeem opgezet. Hierbij worden de tumoren gegradeerd 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 patienten met NET hangt vooral af van de graad en tumor spreiding. Terwijl patienten met G1 en G2 NET een goede prognose, hebben tumoren met G3 een slechte prognose en lage overleving. Gelijkerwijs hebben patienten met lokale ziekte een betere prognose een betere uitkomst dan patienten met een gemetastaseerde ziekte. Overleving hangt ook samen met de locatie van de primaire tumor

Up-regulatie van de PI3K signaalroute zou mogelijk betrokken zijn bij het ontstaan van resistentie tegen mTOR remming. Gebaseerd op deze hypothese, plus dat BEZ235 zowel PI3K als MTORC1 en MTORC2 complexen remt, vormt de rationale voor het onderzoeken van de activiteit van BEZ235 in deze patientengroep

Doel van het onderzoek

Het effect bepalen van de behandeling met BEZ235 tov everolimus op de progressie vrije overleving in patienten met gevorderde pancreas neuroendocrine tumoren die nog niet eerder zijn behandeld met een mTOR remmer

Onderzoeksopzet

Een 2 armige studie om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van BEZ235 vs everolimus

Patienten worden gestratificeerd : 1 wel of geen eerdere SSA behandeling; 2: wel of geen verhoogde biomarkers: waarbij CgA >2xULN of NSE >1xULN gedefinieerd is als verhoging.

patienten worden gerandomiseerd 1:1 BEZ235: everolimus

De hoofd analyse voor PFS vindt plaats als ongeveer 70 patienten progressief of zijn overleden, ongeacht de oorzaak.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden gerandomiseerd 1:1 voor de behandeling met of orale BEZ235 400mg BID of orale everolimus 10mg QD 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 1,15 van de eerste 28 daagse kuur, en dag 1 van vervolgcuren tot aan beëindiging van de therapie alwaar na patienten terugkomen voor een End of Treatment visite en eventueel

follow up fase.

Risicos:

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

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824DP
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. gevorderde (niet resecteerbaar of gemetastaseerd), histologisch bevestigde goed gedifferentieerde pancreas NET
2. Radiologisch bevestigde progressieve ziekte in de 12 maanden voor randomisatie.
3. Meetbare ziekte volgens RECIST 1.0 vastgesteld met MRI of CT
4. WHO status * 2
5. Patienten van 18 jaar of ouder
6. Patient heeft een adequate beenmerg functie en orgaanfunctie
 - * ANC * $1.5 \times 10^9/L$
 - * trombocyten * $100 \times 10^9/L$
 - * Hemoglobine * 9.0 g/dL
 - * INR < 1.3
 - * ALAT and ASAT * $2.5 \times ULN$. Patienten met lever metastasen ASAT en ALAT * $5 \times ULN$
 - * Totaal serum bilirubine * $1.5 \times ULN$
 - * Serum creatinine * $1.5 \times ULN$
 - * nuchter plasma glucose * 140 mg/dL [7.8 mmol/L]
 - * HbA1c * 8%
8. Nuchter serum cholesterol * 300 mg/dL Of * 7.75 mmol/L en triglyceriden * $2.5 \times ULN$

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. patienten met slecht gedifferentieerde neuroendocrien carcinoom, hoge-graad neuroendocrine carcinoom, adenocarcinoid, globlet cell carcinoid en klein cellig carcinoom
2. Eerder behandeling met PI3K of mTOR remmer
3. Patienten met 2 eerdere systemische behandelingen
4. Patient heeft een hoge bloeddruk, intolerantie of contraindicaties voor de onderzoeksmiddelen.
5. Patient wordt behandeld met andere antineoplastische middelen, SSA uitgezonderd.
6. Patient heeft een andere maligniteit of een andere maligniteit gehad de afgelopen 3 jaar voor start van de studie (baarmoederhalskanker in situ of niet melanoom huid kanker uitgezonderd)
7. Patient heeft een geschiedenis of een huidige ernstige / ongecontroleerde cardiale conditie welke de studiebehandeling zou kunnen beïnvloeden
8. Patienten met een niet gecontroleerde hypertensie
9. Patienten met een ongecontroleerde diabetes mellitus
10. Patient heeft een gestoorde gastrointestinale functie of ziekte waardoor de absorptie van BEZ235 zou kunnen wijzigingen
- 11 patient wordt chronisch behandeld met systemisch hoge dosis steroiden of andere immuun onderdrukkende middelen bij aanvang van de studie
12. Patient gebruikt bitter sinaasappelen, grapefruit, pomelo en exotische vruchten(sappen) tijdens de 7 dagen voorafgaand aan studiebehandeling

13. Patienten met een immuunstoornis, waaronder HIV (hoeft niet getest te worden)
14. Patienten met diarree graad 2 of hoger
15. Patient heeft een andere ernstige of ongecontroleerde medische conditie die in de beoordeling van de onderzoeker contraindicerend is voor studiedeelname
16. Patient is niet in staat de studie uitleg en instructies te begrijpen of te volgen, of is bekend met niet therapietrouw zijn
17. Zwangere of borstvoedende vrouwen
18. Patient is een vruchtbare vrouw met, tenzij ze zeer effectieve anticonceptie gebruikt tijdens en tot 12 weken na studiebehandeling
19. Patient is een vruchtbare man, tenzij hij condooms gebruikt gedurende en tot 12 weken na studiebehandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-04-2013
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Afinitor
Generieke naam:	everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: BEZ235
Generieke naam: BEZ235

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2012-000769-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01628913
CCMO	NL41625.018.12