

Fase Ib/II multicenter, open-label, dosisescalatie onderzoek met BYL719 en cetuximab bij patiënten met een gerecidiveerd of uitgezaaid plaveiselcelcarcinoom van hoofd en hals

Gepubliceerd: 10-12-2012 Laatste bijgewerkt: 25-04-2024

Primair doel Fase Ib: Bepaling van de MTD en/of RP2D van BYL719 in combinatie met cetuximab. Fase II: Vergelijking van de werkzaamheid van de combinatie van BYL plus cetuximab versus cetuximab monotherapie. Secundaire doelen (belangrijkste):...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40123

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BYL719 en cetuximab in carcinoom van hoofd en hals gebied

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Kanker in het hoofd en halsgebied

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BYL719, cetuximab, Hoofd en hals carcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van DLTs (fase Ib), progressievrije overleving (fase II).

PROTOCOL AMENDEMENT 5

Fase Ib deel Arm-C: AUCO-24

Secundaire uitkomstmaten

Bijwerkingen, dosisinterrupties of *reducties, dose density, PK (fase Ib),

overall response rate, disease control rate, overall survival, overall survival rate in maand 6.

PROTOCOL AMENDMENT 5

Plasma concentrates vs. tijd, plasma PK parameters van BYL719 in Arm C

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Overexpressie van EGFR (epidermal growth factor receptor) wordt waargenomen in ongeveer 90% van de HNSCC (plaveiselcelcarcinomen van het hoofd-halsgebied) en is daarom een therapeutisch doel in de kankerbehandeling. Veel patiënten reageren echter niet op anti-EGFR behandeling vanwege verschillende resistentiemechanismen. Activatie van het PI3K/AKT/mTOR systeem komt veel voor

in tumoren die niet op EGFR-remming reageren, waardoor de celoverleving toeneemt.. De combinatie van cetuximab en een PI3K-remmer zou deze resistentie mogelijk kunnen opheffen. In preklinische modellen is aangetoond dat de combinatie van de alfa-specifieke PI3K-remmer BYL719 en cetuximab een significante antitumor activiteit hebben en een sterke synergie in HNSCC cellijnen in vitro en in xenografts in vivo.

Inmiddels zijn de eerste veiligheidsgegevens uit een klinische studie gerapporteerd en de eerste tekenen van werkzaamheid bij colorectale kanker en HNSCC patiënten, die behandeld werden met een combinatie van cetuximab en een PI3K-remmer (PX-866). Deze studie wijst erop dat remming van het PI3K-systeem in combinatie met een blokkade van EGFR veilig is bij patiënten en de combinatie van beide middelen de werkzaamheid zou kunnen verbeteren. Samenvattend verschaffen deze uitkomsten een sterk argument voor de combinatie van cetuximab en BYL719 bij de behandeling van kanker met een geactiveerd EGFR/PI3K/AKT systeem. Het fase Ib (dosisescalatie) en fase II gedeelte van de huidige studie zullen worden uitgevoerd bij volwassenen met een recidief of uitzaaiingen van HNSCC, die resistent zijn tegen platinumbevattende chemotherapie of die deze niet verdragen of er niet voor in aanmerking komen.

Doel van het onderzoek

Primair doel

Fase Ib: Bepaling van de MTD en/of RP2D van BYL719 in combinatie met cetuximab.

Fase II: Vergelijking van de werkzaamheid van de combinatie van BYL plus cetuximab versus cetuximab monotherapie.

Secundaire doelen (belangrijkste): veiligheid en verdraagbaarheid, farmacokinetiek.

PROTOCOL AMENDEMENT 5:

Primair doel toegevoegd Fase Ib-Arm C: Vergelijken van de farmacokinetiek van de dispersie-tabletten BYL719 in combinatie met cetuximab met ARM A (gecoate tabletten BYL719)

Onderzoeksopzet

Open-label fase Ib dosisescalatie en gerandomiseerd fase II onderzoek. Ca. 111 patiënten (12 voor fase Ib, 99 voor fase II).

Het doel van fase Ib (n~12) is de bepaling van de MTD en/of RP2D van BYL719 in combinatie met cetuximab (in vaste dosering, volgens SPC tekst). Kuren van 4 weken. Cohorten van 3-6 patiënten. Bayesian logistic regression model.

ARM A: Patiënten zonder slikklachten (BYL719 hele tabletten + cetuximab)

ARM B: Patiënten met slikklachten (fijngemaakte tabletten BYL719 + cetuximab)

PROTOCOL AMENDMENT 5:

fase Ib uitgebreid met

ARM C: Patiënten met slikklachten en een PEG-sonde of G-sonde (BYL719
dispertabletten + cetuximab)

=====

Fase II (n~139) wordt uitgevoerd met de hoogste goed verdragen dosering van
BYL719 in combinatie met cetuximab (in vaste dosering, volgens SPC tekst).

ARM1 en ARM 2: geen eerdere behandeling dan cetuximab als inductie therapie.

Randomisatie 2:1

ARM1: Combinatie BYL719 + cetuximab (N=66)

ARM 2: Cetuximab monotherapie (N=33) -> cross-over mogelijk naar ARM 2B:

Combinatie BYL719 + cetuximab

ARM 3: cetuximab in combinatie met platinum als therapeutische setting

ARM 3: Combinatie BYL719 + cetuximab (N=40)

Behandeling tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

Follow-up voor overleving (alleen fase II patiënten).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met cetuximab met BYL719 of cetuximab als monotherapie. Fase Ib deel:
cetuximab (i.v. oplaaddosis van 400mg/m² en dan wekelijks 250mg/m²) + BYL719 in
opklimmende dosering (startdosis = 300mg BYL719, dagelijks orale inname). Fase II deel:
randomisatie 2:1 (arm 1 en arm 2) Arm 1: ~66 patiënten BYL719 + cetuximab Arm 2: ~33
patiënten alleen cetuximab Arm 3: ~40 patiënten BYL719 + cetuximab PROTOCOL
AMENDEMENT 5 BYL719 is beschikbaar als gecoate tabletten en voor patiënten met een PEG-
sonde of G-sonde als dispertabletten (oplosbaar in water)

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie (BYL719 + cetuximab). De
combinaties zijn niet eerder bij de mens toegepast.

De bijwerkingen van BYL719 (monotherapie) die tot nu toe gezien zijn: verhoogd
suikergehalte en verhoogde leverwaarden in het bloed, misselijkheid,
vermoeidheid, braken, diarree, maagklachten (maagpijn), roodheid van de huid,
winderigheid, verhoogde bloeddruk, verhoogde kans op het krijgen van blauwe
plekken, dunner worden van de huid en hand- voetsyndroom.

Belangrijkste bijwerkingen van cetuximab (monotherapie) zijn: (soms ernstige)
huiduitslag, tekort aan magnesium in het bloed, hoofdpijn, diarree, infectie,
een infusiereactie (een op een allergie lijkende reactie tijdens of vlak na het
infuus welke soms dodelijk af kan lopen), plotselinge hart- en/of ademstilstand
en/of plotseling overlijden, nierfalen en hersenontsteking.

Overige risico's zijn de risico's als gevolg van de onderzoeken die in het kader van de studie gedaan worden zoals stralenbelasting door het maken van scans en röntgenfoto's, risico als gevolg van het infuus en bloedafnames (zoals lokale ontsteking, pijn en nabloeding) en risico's als gevolg van het afnemen van een tumorbiopsie zoals (na-) bloedingen en pijn.

Belasting:

Kuren van 4 weken met wekelijkse cetuximab infusen.

6 bezoeken tijdens kuur 1 en 4 bezoeken gedurende de volgende kuren. Duur 1-4 u.

2 bezoeken van 8-10 u (seriële PK): fase Ib, 9 monsters van elk 2,5 ml per keer en fase II 1 bezoek, 4 monsters van elk 2.5 ml per keer. Wekelijks bloedonderzoek tijdens kuur 1-2 en twee wekelijks daarna. 25-40 ml bloed/keer, behalve kuur 1 (=50-110 ml).

ECGs: 4 tijdens kuur 1, 2 tijdens kuur 2 en 1 per kuur daarna.

Echocardiogram of MUGA-scan bij screening en einde behandeling.

Tumorevaluaties bij screening en elke 6-8 weken daarna tot progressie.

Tumorbiopsie bij screening en bij progressie.

Follow-up voor overleving (fase II patiënten, telefoon, elke 4 maanden).

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)

- * 18 jaar
- Patiënten met een hoofd/hals tumor, histologisch bevestigd
- Patiënten moeten resistent zijn voor op platinum-gebaseerde chemotherapie of niet in aanmerking komen of deze niet verdragen
- Alleen het fase Ib deel, tenminste 1 eerdere behandeling voor recidiverende of gemetastaseerde ziekte
- Alleen het fase II deel, maximaal 1 eerdere behandeling voor recidiverende of gemetastaseerde ziekte
- Eerdere behandeling met cetuximab of een andere EGFR antilichaam is alleen toegestaan als dit als inductie therapie gegeven is of tegelijkertijd met radiotherapie in de curatieve setting, waarbij de laatste dosis cetuximab tenminste 12 maanden voor de start van de studiemedicatie is gegeven
- Beschikbaarheid van tumormateriaal (van de primaire tumor of een metastase, gearhiveerd of vers)
- Meetbare of niet-meetbare laesie in fase Ib en meetbare laesie in fase II (volgens RECIST 1.1 criteria)
- WHO Performance Status * 2.
- Adequate orgaan functies en laboratorium parameters
- Negatieve zwangerschapstest (serum)

NIEUW

- Arm 3: eerdere behandeling met cetuximab incl platinum (therapeutische setting) en progressie binnen 9 maanden na de laatste dosis cetuximab van die behandeling.
- Patiënten in arm 3 moeten biopteerbare laesies hebben

Voor een meer gedetailleerde beschrijving van de inclusiecriteria zie protocol sectie 5.2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling met PI3K remmers

- Patiënten bekend met een ernstige reactie op cetuximab
 - Patiënten met een primaire tumor in het centrale zenuwstelsel (CNS) of CNS betrokkenheid
 - Klinisch significante hartziekten of verminderde hartfunctie
 - Patiënten met diabetes mellitus
 - Verminderde functie van het maag-darmstelsel of een ziekte van het maag-darmstelsel dat de opname van BYL719 significant kan beïnvloeden
 - Voorgeschiedenis van een andere maligniteit binnen 2 jaar voor start van de studiemedicatie
- ;Voor een meer gedetailleerde beschrijving van de exclusiecriteria zie protocol sectie 5.3

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-03-2013
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Erbitux
Generieke naam:	cetuximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	25-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 11-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2011-006017-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01602315
CCMO	NL42698.091.12