

Fase I open-label onderzoek van BGJ398 in combinatie met BYL719, in volwassen patiënten met geselecteerde vormen van gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 20-12-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het primaire doel van de studie is het bepalen van de MTD (maximum verdraagbare dosis) en/of RDE (aanbevolen dosis voor expansie) van BGJ398 in combinatie met BYL719. De secundaire doelen zijn: het karakteriseren van de veiligheid en de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40550

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BGJ398 in combinatie met BYL719 in gevorderde solide tumoren

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Gevorderde solide tumoren - uitgezaaide solide tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BGJ398, BYL719, Fase Ib, solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire onderzoeksdoel, bepalen van de MTD en/of RDE, wordt gemeten aan de hand van DLT*s (dose limiting toxicities) in cyclus 1.

Secundaire uitkomstmaten

* Aantal en ernst van *adverse events* en *serious adverse events*,

veranderingen in laboratoriumuitkomsten, ECG*s en vitale signalen. Dosis onderbrekingen, reducties en dosis intensiteit.

* Tijd vs. concentratie profielen, afgeleide PK parameters van BGJ398 en BYL719 en bekende actieve metabolieten.

* Overall response rate (ORR; CR+PR) zoals bepaald door de onderzoekers middels RECIST en progressievrije overleving.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het onderzoek naar moleculaire signaaltransductieroutes die betrokken zijn bij de pathogenese van maligniteiten heeft geleid tot de ontwikkeling van geneesmiddelen die selectief werken op die routes. De meeste solide tumoren hebben echter gecompliceerde moleculaire profielen met een aantal genetische afwijkingen. Het zou in deze gevallen de voorkeur kunnen hebben om met combinaties van middelen te behandelen die zijn gericht op meerdere oncogene routes om de antitumor activiteit te verbeteren en mogelijk het optreden van resistentie te voorkomen.

PI3kinases zijn belangrijk bij het reguleren van signaaltransductieroutes die

zijn betrokken bij proliferatie, motiliteit, celdood en invasie. Er is bewijs dat de PI3K signaaltransductie route bij vele tumoren is ontregeld of geactiveerd. Dit zou een kritische stap kunnen zijn in het beïnvloeden van de transformerende en groei stimulerende activiteit van verscheidene oncogenen, waardoor het optreden en de groei van solide en hematologische tumoren wordt bevorderd. PIK3CA is een van de meest voorkomende gemuteerde genen en mutaties komen in hoge aantallen in vele kankersoorten voor, waaronder borst-, maag- en longkanker.

Er is bewijs dat de betrokkenheid van FGFR*s (fibroblast groei factor receptor) bij kanker ondersteunt. Genetische veranderingen die leiden tot abnormale activiteit en/of gedereguleerde expressie is gevonden bij verschillende type tumoren, waaronder borstkanker, plaveiselcelcarcinoom van de long en hepatocellulair carcinoom.

BGJ398 is een orale, bio-beschikbare, selectieve pan FGFR kinase remmer die antitumor activiteit heeft laten zien in preklinische, in vitro en in-vivo tumormodellen met genetische veranderingen van FGFR. Er loopt een *first-in-human* trial waarin de MTD en/of de RDE van monotherapie met BGJ398 wordt onderzocht bij patiënten met FGFR-positieve tumoren.

BYL719 is een orale, klasse I*-specifieke PI3K remmer die de PI3K*-isoform (p110* en p110* mutaties) sterk remt. BYL719 wordt onderzocht als monotherapie en in combinatie met verschillende middelen. Bij de monotherapie studies zijn dagelijkse doses tot 450 mg toegediend aan kankerpatiënten. De MTD is eenmaal daags 400 mg.

De rationale voor de combinatie van een FGFR-remmer met een PI3K-remmer bij patiënten met een tumor met een PIK3CA mutatie stamt van drie observaties. Ten eerste komen activerende mutaties in het PIK3CA gen frequent samen voor met amplificatie van het FGFR1-gen in borstkanker. Ten tweede wordt de gevoeligheid van PIK3CA mutante borstkankercellijnen voor de PI3K-remmer BYL719 te niet gedaan door FGF-ligand gemedieerde activatie van een of meerdere van de FGFR*s. Tenslotte is er synergie gezien tussen BYL719 en BGJ398 in endometrium- en blaaskankermodellen die zowel in de PI3K en de FGFR signaaltransductieroutes mutaties hadden.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is het bepalen van de MTD (maximum verdraagbare dosis) en/of RDE (aanbevolen dosis voor expansie) van BGJ398 in combinatie met BYL719.

De secundaire doelen zijn: het karakteriseren van de veiligheid en de verdraagbaarheid van de combinatie van BGJ398 en BYL719, het bepalen van de single en multiple dose PK profielen van de combinatie van de studiemedicatie en het inschatten van de antitumor activiteit van de combinatie.

Een exploratief doel is het bepalen van markers die zouden kunnen correleren

met het voorspellen van respons en/of resistentie.

Onderzoeksopzet

De MTD en/of RDE van de combinatie van BGJ398 met BYL719 zal worden bepaald in deze multicenter, open-label fase Ib dosis escalatie studie. Bij het vaststellen van de MTD of RDE zal een expansie cohort worden geopend voor inclusie van patiënten om de veiligheid, PK en farmacodynamiek (PD) van de combinatie verder te bepalen.

Het dosis escalatie deel zal ongeveer 15 patiënten includeren met gevorderde solide tumoren met PIK3CA mutaties.

Onderzoeksproduct en/of interventie

BGJ398 in combinatie met BYL719. Beide middelen worden oraal toegediend. BGJ398 inname schema: 1xdaags (3 weken inname en 1 week geen inname). Startdosering BGJ398 is 20mg/dag in het dosisescalatie deel. BYL719 innameschema: 1x daags continue Startdosering BYL719 is 300mg/dag in het dosisescalatie deel.

Inschatting van belasting en risico

Het kan zijn dat de patiënt geen direct voordeel heeft van deelname aan deze studie. De patiënt moet vaker in het ziekenhuis komen en meer onderzoeken en testen ondergaan, o.a. ECG's, echo of MUGA-scan van het hart, vaker en meer bloedafnames, CT- of MRI-scans. De bezoeken duren hierdoor langer dan normaal. Overige nadelen zijn de ongemakken van de verschillende onderzoeken zoals van extra bloedafnames, oogonderzoeken en biopsie.

De geneesmiddelen kunnen bijwerkingen veroorzaken.

Bijwerkingen van de combinatie BGJ398 en BYL719 zijn nog niet bekend.

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)

* Histologisch/cytologisch bevestigde gevorderde of gemetastaseerde solide tumoren, die falen op huidige standaard therapie of waarvoor geen standaard therapie meer is;* Gedocumenteerde PIK3CA mutaties in alle patiënten wel in de dosis escalatie als expansie met of zonder gedocumenteerde genetische alteratie in FGFR (afhankelijk van het cohort in de expansie fase));* Meetbare ziekte conform RECIST v1.1 ;* ECOG performance status van *2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

* Eerdere behandeling met PI3Ki of selectieve FGFR remmers (patiënten in de expanse arm) ;* Restverschijnselen (bijwerkingen) graad 2 of hoger als gevolg van eerdere anti-systemische therapie met uitzondering van haaruitval en stabiele neuropathie * graad 2 ;* Bekend met of aangetoonde aanwezigheid van calcificaties in weefsels;* Patiënten met insuline afhankelijke diabetes mellitus en / of nuchter glucose * 140 mg/dL / 7.8 mmol/L, ;* Bekend met acute of chronische pancreatitis;* Chronische behandeling met systemische corticosteroiden * 2 weeks voor start studiemedicatie, ;* Verminderde functie of ziekte van het maagdarmsstelsel welke de absorptie BGJ398 of BYL719 significant beïnvloedt;* Bekend met of aangetoonde alteraties in de calcium/fosfaat huishouding, bijv. door een bij schildklierafwijking, door verwijderen van de bij schildklier, bekend met tumor lysis etc. ;* Aangetoonde aandoeningen van cornea of retina ;* Behandeling met middelen die bekend

staat als sterke induceerders of remmers van CYP3A4 is niet toegestaan.)* Onvoldoende functie van het beenmerg:

-Absolute Neutrofielen <1,000/mm³ [1.0 x 10⁹/L]

-Thrombocyten < 75,000/mm³ [75 x 10⁹/L]

-Hemoglobine < 9.0 g/dL;)* Onvoldoende lever en nierfunctie

-Totaal bilirubine > 1.5x Hoogste waarde van normaal (ULN)

-AST/SGOT of ALT/SGPT > 3x ULN (AST of ALT > 5x ULN bij lever metastasen)

-Serum kreatinine boven normaal

-kreatinine klaring < 75% laagste waarde van normaal;)* Anorganisch fosfaat en totaal en geïoniseerd calcium buiten de normaal waarden

-

* Klinisch significante cardiale aandoeningen inclusief:

-Hartfalen (NYHA grade * 2),

-Linker ventrikel ejectie fractie (LVEF) < 50%

. -Bekend met een klinisch significante ventriculaire aritmie of atriumfibrilleren, bradycardie in rust of geleidingsstoornis

- Instabiele angina pectoris of acute myocard infarct * 3 maanden voor start studiemedicatie

- QTcF > 450 msec of bekend met een aangeboren QT syndroom

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-10-2013

Aantal proefpersonen: 2

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: niet van toepassing

Generieke naam: niet van toepassing

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-09-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-10-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	18-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2013-001018-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01928459
CCMO	NL47080.031.13