

Gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase III onderzoek met BKM120 in combinatie met fulvestrant bij postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor positieve, HER2 negatieve, met een AI behandelde, lokaal gevorderde of uitgezaaide borstkanker die tijdens of na behandeling met een mTOR-remmer verergerd is (CBKM120F2303)

Gepubliceerd: 13-11-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair: Effect van BKM120 plus fulvestrant op de PFS in vergelijking met fulvestrant plus een placebo bij postmenopauzale vrouwen met hormoonongevoelige HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die progressief werd tijdens of na...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44929

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CBKM120F2303, Belle-3

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BKM120, borstkanker, fulvestrant, gemetastaseerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving.

Secundaire uitkomstmaten

PFS op basis van ctDNA, Overall survival op basis van ctDNA, overall response

rate op basis van ctDNA, clinical benefit rate op basis van ctDNA, veiligheid,

PK, kwaliteit van leven, tijd tot definitieve verergering van de ECOG

performance status ten opzichte van de score tijdens baseline

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er zijn op dit moment geen geneesmiddelen geregistreerd specifiek voor de behandeling van borstkanker na een recidief of progressie tijdens behandeling met een mTOR-remmer. Hormonale behandeling, in het bijzonder fulvestrant, is een van de zinvolle opties.

Een belangrijk aantal hormoonreceptor-positieve HER2-negatieve

borstkankerpatiënten heeft een geactiveerde PI3K cascade, de novo (gevonden in eerdere bipten) of na blootstelling aan antikankerbehandeling. In deze laatste gevallen kan verondersteld worden, dat de PI3K cascade geactiveerd is onafhankelijk van moleculaire veranderingen in het eerdere bipt. Deze cascade kan een relevante rol speelt bij de ontwikkeling van resistentie tegen endocriene en mTOR therapie. Er zijn veelbelovende preklinische en klinische waarnemingen gedaan met monotherapie met BKM120 bij borstkanker en in de preklinische setting in combinatie met fulvestrant. Verder kan de pan PI3K remmer BKM120 een mogelijkheid bieden om resistentie tegen mTOR-remmers tegen te gaan door activiteit hoog in de PI3K cascade. Daarom kan de toevoeging van BKM120 aan fulvestrant een effectieve behandeling voor hormoonreceptor-positieve HER2-negatieve borstkanker, na falen van de behandeling met een mTOR-remmer.

Het doel van deze studie is om het effect van BKM120 plus fulvestrant te onderzoeken op de PFS in vergelijking met fulvestrant plus een placebo bij postmenopauzale vrouwen met hormoongevoelige HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die progressief werd tijdens of na behandeling met een mTOR-remmer. Het effect zal bekeken worden in de totale populatie (onafhankelijk van de status van PI3K activatie, onbekende status is ook toegestaan) en in de subgroep met PI3K activatie.

Doel van het onderzoek

Primair: Effect van BKM120 plus fulvestrant op de PFS in vergelijking met fulvestrant plus een placebo bij postmenopauzale vrouwen met hormoongevoelige HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die progressief werd tijdens of na behandeling met een mTOR-remmer. Het effect zal bekeken worden in de totale populatie (onafhankelijk van de status van PI3K activatie, onbekende status is toegestaan) en in de subgroep met PI3K activatie.

Secundair: PFS op basis van ctDNA, Overall survival op basis van ctDNA, overall response rate op basis van ctDNA, clinical benefit rate op basis van ctDNA, veiligheid, PK, kwaliteit van leven, tijd tot definitieve verergering van de ECOG performance status ten opzichte van de score tijdens baseline

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase III onderzoek met parallelle groepen.

Onderzoek van bestaand of vers tumorweefsel naar PI3K activatie status.

Randomisatie (2:1) naar behandeling met:

- Fulvestrant 500 mg i.m. eens per 4 weken (plus na 1e 2 weken) + BKM120 dagelijks oraal 100 mg.

- Fulvestrant 500 mg i.m. eens per 4 weken (plus na 1e 2 weken) + placebo.

Behandeling tot ziekteprogressie.

Follow-up voor overleving.

Interim-analyse gepland (zie protocol paragraaf 10.7, pagina 131 e.v.).

Onafhankelijke DMC.
420 patiënten

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met BKM120 of placebo in combinatie met fulvestrant.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Studieduur in principe tot ziekteprogressie. wekelijkse bezoeken tijdens 1e 2 kuren van 4 weken, daarna elke 4 weken. Follow-up voor overleving elke 3 maanden.

Dagboekje bijhouden over medicatie-inname gedurende de hele studie.

Fulvestrant injecties 2x tijdens de eerste cyclus en daarna elke 4 weken. Per keer 2x 250 mg i.m. injecties van 5 ml.

Lichamelijk onderzoek elke 4 weken.

Bloedafname 30-50 ml/week tijdens behandelperiode.

PK bloedmonsters (2 ml):

1e 100 patiënten:

- Dag 1 kuur 1: 3-4 monsters in ca. 6-9 uur.
- Dag 15 kuur 1 en dag 1 van kuur 2, 3 en 4: 1 monster.

Urineonderzoek bij screening.

ECG elke 4 weken.

Echocardiografie of MUGA-scan elke 12 weken.

Tumorevaluaties conform reguliere behandeling elke 6 weken.

Vragenlijsten (2 over stemmingswisselingen, 2 over kwaliteit van leven) (bijna) elk bezoek.

Zwangerschapstest tijdens screening en einde studie

Longfunctie testen alleen indien nodig.

Tumorbipt bij screening (PI3K activatie) alleen als geen eerder weefsel beschikbaar is

Optioneel tumorbipt 2x voor biomarkeronderzoek

Optioneel beschikbaar stellen van overgebleven lichaamsmateriaal voor toekomstig onderzoek verband houdend met BKM120 en/of kanker.

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)

- Vrouwen (≥ 18 jaar) met histologisch bevestigde ER-positieve en/of PgR-positieve en HER2-negatieve inoperabele lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.
- Patient heeft voldoende tumor materiaal voor de analyse van PI3K biomarkers
- Postmenopauzaal (zie protocol pag. 61-62 voor details).
- In het verleden behandeld met een aromataseremmer (zie protocol pag. 61-62 voor details).
- Radiologisch of objectief bewijs van progressie op een combinatie van mTOR-remmer en endocriene behandeling als laatste behandeling voor de start van de studie (zie protocol pag. 51-52 voor details).
- (Niet) meetbare ziekte (RESIST 1.1 criteria).
- Nuchter plasma glucose ≤ 6.7 mmol/l, HbA1c $\leq 8\%$, absolute neutrofielen $\geq 1.0 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $\geq 1.0 \times 10^9/L$, hemoglobine ≥ 9 g/dl, INR ≤ 5 , calcium, kalium en magnesium binnen normaalwaarden of $\leq$ graad 1 volgens NCI-CTCAE, serum creatinine $\leq 1.5 \times$ ULN, AST en ALT $\leq$

normaalwaarden of binnen $\leq 3 \times$ normaalwaarde indien sprake van levermetastase, totale bilirubine $\leq 3.0 \times$ ULN en totaal directe bilirubine binnen normaalwaarden

- ECOG performance status 0-2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling met een PI3K remmer, AKT remmer of fulvestrant
- Meer dan 1 lijn chemotherapie i.v.m. gemetastaseerde ziekte (zie protocol pag. 64 voor details).
- Symptomatische CNS metastasen.
- Breed veld radiotherapie ≤ 4 weken of beperkt veld palliatieve radiotherapie ≤ 2 weken voor de start van de studiemedicatie.
- Chronische behandeling (> 5 dagen) met corticosteroïden of andere immunosuppressiva, omdat chronische toediening van corticosteroïden CYP3A4 inducerend kan werken. Uitzonderingen zie protocol pagina 54.
- Coumarine derivaten. Therapie met heparine, LMWH, of fondaparinux is toegestaan
- Matige tot sterke CYP3A remmers of stimulators.
- Score ≥ 12 bij de PHQ-9 vragenlijst.
- Antwoord *1, 2 of 3* op vraag 9 van de PHQ-9 vragenlijst over suïcidegedachten (onafhankelijk van de totale PHQ-9 score).
- GAD-7 mood scale score ≥ 15 .
- Anamnese van of actieve ernstige depressieve episode, bipolaire stoornis (I of II), obsessief-compulsieve stoornis, schizofrenie, vroeger of huidig risico om zichzelf of anderen letsel toe te brengen.
- $\geq$ CTCAE graad 3 angst.
- Actieve hartziekte of een eerder hartprobleem. Zie protocol pagina 54 voor details.
- LVEF $< 50\%$
- QTcF > 480 msec.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-12-2013
Aantal proefpersonen:	22
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BKM120
Generieke naam:	buparlisip
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Faslodex
Generieke naam:	fulvestrant
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	placebo
Generieke naam:	onbekend

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum:	16-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-10-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-01-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2016
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2012-002571-34-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01633060
CCMO	NL41871.068.12