

Fase Ib/II open label multicenter onderzoek met INC280 in combinatie met buparlisib bij volwassenen met een recidief glioblastoom

Gepubliceerd: 16-09-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

In deze studie wordt onderzocht of de combinatie van de onderzoeksgeneesmiddelen INC280 en buparlisib veilig (fase Ib) en werkzaam (fase II; INC280 alleen en in combinatie met buparlisib) is bij de behandeling van een teruggekeerd glioblastoom....

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON45098

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase Ib/II studie: INC280 met BKM120 bij een recidief glioblastoom

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Kwaadaardig maligne astrocytoma graad 4, primaire hersentumor graad 4

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: buparlisib, c-MET mutatie, INC280, PTEN

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Fase Ib: type en frequentie van dosislimiterende bijwerkingen
- Fase II: Percentage progressievrije overleving
- Chirurgische arm (alleen combinatie-arm): Concentraties van INC280 en buparlisib in de tumor

Secundaire uitkomstmaten

- Type, frequentie, en ernst van bijwerkingen (AEs en SAEs).
- tolerantie: dosisstakingen, verlagingen en dosisintensiteit.
- Plasma concentratie van INC280 en buparlisib, en PK parameters, inclusief maar niet alleen C_{max}, T_{max}, AUC_{tau}, en T_{1/2}.
- Percentage totale respons
- Totale overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks worden 3 tot 4 Nederlanders op 100.000 gediagnostiseerd met glioblastoom, De huidige standaardbehandeling bestaat uit het operatief verwijderen van de hersentumor, gevolgd door bestraling met chemotherapie tijdens en na de bestraling. De gemiddelde overleving bedraagt slechts 14 maanden. Bij en recidief van de ziekte zijn de mogelijkheden beperkt. Heroperatie leidt tot hoger risico op hersenbloedingen. Opnieuw bestraling leidt tot verminderd denkvermogen en er zijn maar een beperkt aantal systeembehandelingen die enig bewezen effect lijken te hebben. Daarom is de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen van belang. De laatste wetenschappelijke gegevens doen vermoeden dat er minstens 4 ondersoorten zijn met een eigen

moleculair profiel. Door beter aangepaste medicatie te ontwikkelen gericht naar dit eigen moleculaire profiel zou men theoretisch betere behandelresultaten kunnen beogen. We weten uit eerder onderzoek dat bij glioblastoma de kans op aantreffen van C-Met amplificatie en PI3K activerende mutaties, respectievelijk 4% en 15-37% is. Door deze mutaties kan de tumorcel typische kankerprocessen zoals bloedvatnieuwvorming en continue celdeling in werking zetten. De combinatie van INC280 met buparlisip is specifiek voor deze groep glioblastoom ontworpen.

Doel van het onderzoek

In deze studie wordt onderzocht of de combinatie van de onderzoeksgeneesmiddelen INC280 en buparlisib veilig (fase Ib) en werkzaam (fase II; INC280 alleen en in combinatie met buparlisib) is bij de behandeling van een teruggekeerd glioblastoom. Andere doelen zijn om te onderzoeken wat de concentraties van INC280 en buparlisib in het bloed over de dag zijn en hoe het lichaam deze middelen afbreekt.

Onderzoeksopzet

Een fase Ib/II, open-label, multicenter onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met INC280 alleen en in combinatie met buparlisib.

Inschatting van belasting en risico

- Mogelijke bijwerkingen van de onderzoeksbehandeling (beschreven in de informatiebrieven).
- De uit te voeren tests zijn algemeen aanvaarde medische onderzoeken: bloedprikken (ook nuchter), echocardiogram (d.m.v. geluid) of een MUGA-scan (d.m.v. straling), MRI scan, ECG, lumbaalpunctie. Een overzicht van alle procedures tijdens de studie wordt weergegeven in de informatiebrief.
- Vragenlijsten invullen (8-maal)
- 24-uurs urine verzamelen (wellicht 1-maal)
- Afdoende contraceptie
- veelvuldige studiebezoeken.

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

* Histologisch bevestigde diagnose van het glioblastoom na een initiele tumorresectie met radiografisch bewijs van een recidieve tumor volgens de RANO criteria.

* Fase I: Gedocumenteerd bewijs van PTEN mutaties, homozygote deletie van PTEN of negatieve PTEN (H Score < 10) bevestigde met IHC middels lokale documentatie (alleen fase Ib) of centraal onderzoek.

* Fase II: Fase II: Gedocumenteerd bewijs van PTEN mutaties, homozygote deletie van PTEN of negatieve PTEN (H Score < 10) bevestigd met IHC of c-Met amplificatie (GCN > 5) middels FISH, allen centraal bepaald. Fusion transcripten of mutant c-Met (gebaseerd op lokale data) kunnen

geschikt zijn voor de monotherapiearm na gedocumenteerde overeenkomst met Novartis.

- * Dient de volgende behandeling voor glioblastoma te hebben gehad:
 - Eerdere adjuvante behandeling met radiotherapie en temozolomide;
 - Maximaal 2 eerdere chemotherapie/antilichaam behandelingen (inclusief bevacizumab of een andere directe VEGF/VEGFR remmer) voor de terugkerende ziekte zijn toegestaan.
- * Aanwezigheid van een representatief tumormonster van het glioblastoom (uit archief)
- * ECOG performance status * 2.
- * Dient in staat te zijn om de medicatie in te slikken en binnen te houden.
- * Alleen voor patienten in de chirurgische arm: patienten met een recidiverend glioblastoom die volgens de onderzoeker geschikt zijn voor chirurgische resectie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerdere of huidige behandeling met een c-MET remmer of HGF-targeting behandeling
- * Eerdere behandeling met een PI3K en/of mTOR remmer voor glioblastoma (alleen van toepassing voor de combinatie arm)
- * Actuele behandeling met medicamenten waarvan bekend is dat het CYP3A sterk remt of induceerd, welke niet 7 dagen voor start van de studiemedicatie of tijdens de studie kan worden gestaakt.
- * Actuele behandeling met medicamenten waarvan bekend is dat het CYP3A of CYP1A2 substraten met een nauwe therapeutische index zijn, welke niet tijdens de studie kunnen worden gestaakt.
- * Actuele behandeling met langwerkende protonpompremmers, welke niet 3 dagen voor start van de INC280 studiemedicatie of tijdens de studie kunnen worden gestaakt.
- * Actuele behandeling met enzym-geïnduceerde anti-epileptisch medicament. Laatste behandeling dient minimaal 2 weken gestaakt te zijn voor de studiemedicatie.
- * Actuele behandeling met warfarine of een ander van-coumadine-afkomstige antistolling.
- * Actuele toenemende of chronische behandeling (> 5 dagen) met corticosteroiden of een ander immunosuppressief middel.
- * Geschiedenis van acute of chronische pancreatitis of een mogelijke risicofactor welke de kans op pancreatitis kan vergroten.
- * Actieve hartziekte of geschiedenis van hartdysfunctie.
- * Schade aan het maagdarmkanaal of een maagdarmziekte welke de absorptie van de studiemedicatie aanzienlijk kan veranderen.
- * Medisch gedocumenteerde geschiedenis van een actieve ernstige depressie, bipolaire stoornis (I or II), obsessieve-compulsieve stoornis, schizofrenie, geschiedenis van zelfmoorpoging of -neiging, of moordneiging (risico op het toebrengen van schade aan zichzelf of anderen), of patienten met actieve ernstige persoonlijkheidsstoornissen (gedefinieerd volgens DSM- IV).
- * Angst/onrust * CTCAE grade 3
- * Een van de volgende baseline labwaarden:
 - Hemoglobine < 9 g/dL
 - Bloedplaatjes < 75 x 10⁹/L
 - Absolute neutrofiel telling < 1.0 x 10⁹/L
 - INR > 1.5

- Serum lipase > normaalwaarden van onderzoekscentrum
 - Asymptomatische serum amylase > grade 2
 - Kalium, magnesium, en calcium (gecorrigeerd voor albumine) > normaalwaarden van onderzoekscentrum
 - Totaal bilirubin >1.5 x bovengrens
 - Serum creatinine >1.5 x bovengrens of creatinine klaring * 45 mL/min
 - ASAT of ALAT > 3.0 ULN (of >5.0 x bovengrens indien aanwezigheid van levermetastasen)
 - Nuchter plasma glucose > 120mg/dL of > 6.7 mmol/L
 - HbA1c > 8%.
- * Zwangere of borstvoedende vrouwen

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 14-04-2014

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-02-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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	EUCTR2013-000699-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01870726

Register

CCMO

ID

NL45781.041.13