

Een fase I/IIa-onderzoek van BMS-986158, een kleinmoleculeremmer van de bromodomein- en extraterminale (BET) proteïnen, bij proefpersonen met geselecteerde gevorderde solide tumoren

Gepubliceerd: 25-07-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primair: Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid en het definiëren van de dosislimiterende toxiciteiten (DLT) en maximaal verdraagbare dosis (MTD) van BMS-986158 bij proefpersonen met bepaalde gevorderde solide tumoren. Secundair: • Het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46213

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Een onderzoek van BMS-986158 bij proefpersonen met geselecteerde tumoren

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

gevorderde solide tumoren, kanker

Aandoening

neoplasms, in addition to the above: small cell lung cancer, BRCA1/2 wild type ovarian cancer

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bristol-Myers Squibb
Overige ondersteuning: Pharmaceutical Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BET-remmer, gevorderde solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De incidentie van bijwerkingen van de ernstigste graad, ernstige bijwerkingen van de ernstigste graad, bijwerkingen die leiden tot stopzetting, overlijdens, frequentie van verschuiving van de toxiciteitsgraad bepaald door laboratoriumtesten ten opzichte van de baseline. De veiligheid wordt beoordeeld vanaf het tijdstip dat de proefpersoon de geïnformeerde toestemming ondertekent tot maximaal 30 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, of tot oplossing tot $\leq$ graad 1 of de baseline van eventuele bijwerkingen waarvoor geen alternatieve oorzaken geïdentificeerd konden worden, of tot stabilisatie van het voorval, welke daarvan ook langer is.

Secundaire uitkomstmaten

- Farmacokinetiek: Geselecteerde FK-parameters inclusief C_{max}, C_{min}, T_{max}, AUC (TAU), AUC(0-T), zullen afgeleid worden uit de oorspronkelijke (BMS-986158) en metaboliëtaplasmaconcentratie in vergelijking met tijdgegevens voor alle schema's. Daarnaast zullen parameters specifiek voor enkel enkelvoudige dosis (T-HALF, AUC(INF), CLT/F, Vz/F) of enkel meervoudige dosis (C_{min}, C_{tau}, C_{dal},

DF, Swing, AI en T-HALFeff) berekend worden, afgeleid uit de oorspronkelijke (BMS-986158) en metabolietplasmaconcentratie in vergelijking met tijdgegevens. De verhoudingen metaboliet tot oorspronkelijk (metabolite to parent ratios, MR) zullen ook berekend worden voor C_{max}, AUC(0-T), AUC(INF) en AUC(TAU).

- Werkzaamheid: Objectieve responsrate (ORR), duur van respons (duration of response, DOR) en percentage progressievrije overleving (progression free survival rate, PFSR) op geselecteerde tijdstippen zijn eindpunten voor werkzaamheid. ORR wordt gedefinieerd als het aantal proefpersonen met een beste algemene respons (Best Overall Response, BOR) van CR of PR, gedeeld door het aantal behandelde proefpersonen in de populatie van belang.

De algehele overleving op geselecteerde tijdstippen is een verkennend werkzaamheidseindpunt.

- ECG: Veranderingen in QTcF (Δ QTcF) ten opzichte van de baseline op geselecteerde tijdstippen.

- Biomarkers voor farmacodynamische beoordelingen: Samenvattende wijzigingen ten opzichte van de baseline in de expressie van BET-gereguleerde genen zullen beoordeeld worden op bloed dat is afgenomen op meerdere tijdstippen na toediening van BMS-986158 op de eerste doseringsdag en dan volgens meerdere doseringsschema's.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor patiënten met terugkerende of refractaire solide tumoren is de prognose zeer slecht.

Ondanks vooruitgang in de multimodale behandeling is de toename in algehele overleving bij deze patiëntenpopulatie beperkt gebleven. De onbeantwoorde behoefte wordt veroorzaakt door een gebrek aan effectieve behandelingen die overleving op lange termijn opleveren. Daarom is de noodzaak evident om in klinische onderzoeken samenstellingen met nieuwe actieve mechanismen zoals BET-blokkers te testen om betere responspercentages te bereiken.

Therapieën die het immuunsysteem activeren om antitumor immuunresponsen af te geven, zijn een intens gebied van klinisch en preklinisch oncologisch onderzoek geworden. Er zijn verschillende immunotherapeutische geneesmiddelen in de afgelopen jaren op de markt gekomen met inbegrip van ipilimumab, pembrolizumab en nivolumab. Optimale combinatie partners voor deze middelen waarmee maximale antitumorale werking bereikt wordt, zijn cruciaal om het volledige potentieel van zowel immunotherapeutische als doelgerichte antikanker middelen zoals BMS-986158 te realiseren.

Acetylatie van lysineresidu*s is een wijdverbreide posttranslationale modificatie (PTM) van eiwit en is uitermate relevant voor modulatie van cellulaire processen, waaronder eiwitconformatie en interactie. Histon-lysine acetylatie werd historisch gezien voorgesteld als een kenmerk van transcriptioneel actieve genen. Daarom leidt deregulering van histonacetylpatronen vaak tot abnormale expressie van oncogenen met proliferatie en tumorigenese als resultaat. Van bromodomain (BRD) eiwitten is geconstateerd dat ze de acetylatie van lysine reguleren. Hun interactie met geacetyleerde chromatine beïnvloedt gentranscriptie.

Bromodomain en extra-terminal (BET) eiwitten behoren tot de menselijke BRD-eiwittenfamilie, bestaande uit 4 leden (BRD2, BRD3, BRD4 en BRDT). BET-eiwitten zijn geïdentificeerd in oncogene herschikkingen, die tot sterke oncogene fusie-eiwitten leiden en dus een sleutelrol spelen in de ontwikkeling van verschillende soorten kanker. Zo bleek bijvoorbeeld dat BRD4 een volledig functioneel fusiegen met het NUT (nucleair eiwit in testis)-gen in NUT midline carcinoom vormt, een agressief plaveiselcelcarcinoom. BRD4 genamplificatie en overuitdrukking is gecorreleerd met negatieve prognose in veel solide tumoren.

Twee vroege BET-blokkers, JQ1 en I-BET genoemd, vertoonden therapeutische werking in verschillende tumormodellen van hematologische kwaadaardige aandoeningen waaronder multipel myeloom (MM), alsook in solide tumoren. De therapeutische activiteit van BET-blokkers in hematologische maligniteiten correleert met transcriptionele onderdrukking van belangrijke proto-oncogenen, zoals MYC en BCL2. C-MYC is het meest frequent geamplificeerde oncogen en is in 40% tot 70% van alle kanker ontregeld; amplificatie en overuitdrukking van MYC wordt met name frequent waargenomen bij longkanker, eierstokkanker en

borstkanker.

Tot nu toe zijn inspanningen om MYC te stoppen niet succesvol geweest. Door hun werkingsmechanisme hebben BET-blokkers het potentieel om zich doeltreffend op de MYC oncogen gemedieerde tumorontwikkeling te richten.

Onderzoek van BRD4-interactie met genen waarvan de transcriptie zeer gevoelig is voor de BET-blokker JQ1, leidde tot de waarneming dat BRD4 (en mogelijk andere leden van de BET-familie) zich in promotergebieden van verschillende oncogenen lokaliseert. Bovendien komt BRD4 veelvuldig voor in enhancergebieden, dat tot hoge uitdrukkningsniveaus van verschillende groeibevorderende genen, naast MYC oncogen, leidt. Vooral het niveau van BRD4-aanwezigheid in de zogenaamde super-enhancergebieden is opmerkelijk gebleken. Super-enhancers zijn aanzienlijk groter dan normale gen enhancergebieden en zijn dichtbevolkt met transcriptiefactoren, wat tot sterke activatie van gentranscriptie leidt.

Super-enhancers zijn in de vele sleutel-oncogenen aanwezig. Omdat BRD4 veelvuldig in deze kritieke controlegebieden voorkomt, wordt gesuggereerd dat het blokkeren van de bromodomain activiteiten van BRD4 tot transcriptionele repressie van deze sleutel-oncogenen leidt. De nauwe relatie tussen de super-enhancers en BRD4 kan verklaren waarom kankercellen specifiek gevoelig zijn voor BRD4-blokkers, ondanks de alomtegenwoordige BRD4-uitdrukking in een breed scala aan cellen. Omdat tumorcellen vaak sterk afhankelijk zijn van hoge oncogen-uitdrukking om te kunnen overleven, kan selectieve verstoring van super-enhancers met een BET-blokker een effectieve strategie zijn voor de behandeling van meerdere tumortypen met een aanvaardbaar veiligheidsprofiel.

BMS-986158 is getest tegen een breed scala aan kankercellijnen in vitro en heeft een krachtige cytotoxiciteit getoond tegen meerdere hematologische en solide tumoren. Veel van de meest gevoelige kankersoorten worden aangedreven door c-MYC waaronder het multipel myeloom (MM), acute myeloïde leukemie (AML) en het kleincellig longcarcinoom (small cell lung carcinoma, SCLC). Vooral BMS-986158 vertoonde een krachtige en selectieve cytotoxische activiteit in meerdere SCLC-cellijnen.

BMS-986158 werd in vivo geëvalueerd in een panel van patiënt afgeleide xenotransplantaten (PDX) bij muizen. In een eierstokkanker PDX-model waarvan bepaald werd dat het een amplificatie van de BRD4-gen zou krijgen, werd tumorregressie waargenomen tijdens de BMS-986158 doseringsperiode, hetgeen suggereert dat tumoren met BRD4-amplificatie bijzonder gevoelig voor BET-blokkers kunnen zijn. Uit analyse van de humane kanker genoom atlas (The Cancer Genome Atlas, TCGA) gegevens blijkt dat ongeveer 27% van de ovariumtumoren van sereuze histologie, dat zijn BRCA 1/2 wildtypes, ook BRD4-amplificatie hebben.

Bovendien werd de therapeutische werking van BET-blokkers ook waargenomen in xenotransplantaat modellen van borstkanker.

In de cruciale 1-maands orale toxiciteitsonderzoeken, lag de hoogste niet-ernstig toxische dosis (highest non-severely toxic dose, HNSTD) bij honden 0,15 mg/kg. De hond werd beschouwd als de meest geschikte soort voor de berekening van de maximale aanbevolen startdosis (maximum recommended starting dose, MRSD) in menselijke onderzoeken, omdat een niet-getolereerde dosis in de

hond (dwz. de meer gevoelige soorten) bereikt was, maar niet bij de rat. De startdosis van 0,75 mg/dag werd geselecteerd op basis van de menselijke equivalente dosis (human equivalent dose, HED); geschaald door lichaamsoppervlakte gebied) van de HNSTD bij honden. Prognoses van de menselijke minimale effectieve dosis zijn 4 tot 11 mg/dag. Voor meer informatie verwijzen we u naar protocolhoofdstuk 1.4 en de onderzoekersbrochure. Het niet-klinische toxiciteitsprofiel van BMS-986158 is goed gekarakteriseerd en ondersteunt de eerste menselijke dosering bij kankerpatiënten die momenteel in het escalatie gedeelte van het onderzoek aan de gang is. Zoals eerder vermeld, zullen patiënten in het Verenigd Koninkrijk alleen deelnemen aan het daaropvolgende cohort expansiedeel van het onderzoek.

Doel van het onderzoek

Primair:

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid en het definiëren van de dosislimiterende toxiciteiten (DLT) en maximaal verdraagbare dosis (MTD) van BMS-986158 bij proefpersonen met bepaalde gevorderde solide tumoren.

Secundair:

- Het beoordelen van de voorlopige antitumoractiviteit van BMS-986158 zoals gemeten met de objectieve responsrate (ORR), en de duur van de respons op basis van RECIST v1.1.
- Het kenmerken van de farmacokinetiek van BMS-986158 en de metabolieten bij monotherapie.
- Het beoordelen van farmacodynamische wijzigingen in de expressie van geselecteerde BET-gereguleerde genen in perifeer bloed.
- Het beoordelen van de dosisrespons- en blootstellingsresponseffecten op het ecg (QT-interval).

Verkennd:

- Het verkennen van verbanden tussen baseline C-MYC, N-MYC, L-MYC en/of BRD4 genexpressie of amplificatie- en werkzaamheidsmetingen.
- Het verkennen van farmacodynamische wijzigingen in de expressie van geselecteerde BET-gereguleerde genen in alle beschikbare overeenstemmende voorafgaande en tijdens de behandeling genomen biopsieën.
- Het verkennen van verbanden tussen baseline mutatie, deletie en/of amplificatie in de SWI/SNF, MYC, homolog recombinaatierest, PRC2-complex en mogelijk andere kankergerelateerde genen en werkzaamheidsmetingen.
- Het verkennen van de immuunmodulerende effecten van BMS-986158 op leukocyten in perifeer bloed en oplosbare immuunfactoren en het verkennen van tumorinfiltrerende immuuncellen bij een groep proefpersonen met eierstokkanker (alleen uitbreiding).
- Het evalueren van blootstellingsrespons met werkzaamheids- en veiligheidscriteria.
- Het verkennen van de algehele overleving (overall survival, OS)

Onderzoeksopzet

Onderzoeksfase: Fase I/IIa

Deel 1A (monotherapie, eierstok-, triple-negatieve borstkanker [triple negative breast cancer, TNBC] en kleincellige longkanker [small cell lung cancer, SCLC], dosisescalatie met groepen A, B en C die op verschillende dosisschema's worden ingeschreven (zie Afbeelding 3.1-1). Groep A zal het eerst worden ingeschreven. Aan proefpersonen in groep A, B en C wordt op dag 1 van cyclus 1 een enkele dosis BMS-986158 toegediend, waarna tot dag 1 van cyclus 2 geen doses meer worden toegediend. Op dag 1 van cyclus 2, die binnen 7 dagen na toediening van de dosis op dag 1 cyclus 1 moet vallen, en in alle daaropvolgende cycli, wordt aan proefpersonen uit groep A eenmaal daags een dosis toegediend voor 5 opeenvolgende dagen van elke week, gevolgd door een 2 dagen durende rustperiode, voor een cyclus van 28 dagen. Op dag 1 van cyclus 2, die binnen 7 dagen na toediening van de dosis op dag 1 van cyclus 1 moet vallen, en in alle daaropvolgende cycli, wordt aan proefpersonen uit groep B eenmaal daags de dosis toegediend voor 14 opeenvolgende dagen, gevolgd door een 7 dagen durende rustperiode, voor een cyclus van 21 dagen. Op dag 1 van cyclus 2, die binnen 7 dagen na toediening van de dosis op dag 1 van cyclus 1 moet vallen, en in alle daaropvolgende cycli, wordt aan proefpersonen uit groep C eenmaal daags de dosis toegediend voor 7 opeenvolgende dagen, gevolgd door een 14 dagen durende rustperiode, voor een cyclus van 21 dagen. Afhankelijk van de opgestapelde veiligheid en farmacokinetiek (FK) van behandelingsgroep A in deel 1A, zal de sponsor een eerste besluit nemen om ofwel behandelingsgroep B of C in te schrijven. De aanvankelijke dosisniveaus van groep B of C zullen afhangen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de dosisniveaus in groep A, maar zullen niet hoger liggen dan de maximaal verdraagbare dosis in groep A. Proefpersonen kunnen behandeling blijven krijgen tot aan ziekteprogressie, onaanvaardbare bijwerkingen of intrekking van de toestemming, of zoals gedefinieerd in Paragraaf 3.5.

Deel 2A (monotherapie) uitbreiding. Cohortuitbreiding zal plaatsvinden bij de dosissen die zijn geselecteerd uit de dosisescalatie en kan de maximaal verdraagbare dosis (maximum tolerated dose, MTD), maximaal toegediende dosis of een alternatieve dosis uit de dosisescalatie omvatten.

Deel 1 bestaat uit de dosisescalatieperiode waarin BMS-986158 als monotherapie wordt toegediend (deel 1A). Om het risico op onvoorziene acute toxiciteiten voor proefpersonen te minimaliseren, zal er tussen de toedieningen van de eerste dosis aan de eerste, tweede en derde proefpersoon telkens een wachttijd zijn van ten minste 5 dagen. Deze wachtp periode is alleen in het eerste cohort van behandelingsgroep A van deel 1A verplicht.

Deel 2 bestaat uit cohortuitbreidingen bij solide tumoren (monotherapie). Behandeling in deel 2 zal begonnen worden wanneer de MTD (of niveau van maximale toegediende dosis indien geen MTD is vastgesteld) en het dosisschema voor deel 1 is bepaald. De dosissen die voor deel 2 zijn geselecteerd zullen niet hoger zijn dan de MTD of de maximale toegediende dosis uit deel 1A.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksgeneesmiddel: omvat onderzoeksproducten (Investigational Product,

IP)/onderzoeksgeneesmiddelen (Investigational Medicinal Product, IMP) zoals vermeld:
BMS-986158 is geformuleerd als een harde gelatinecapsule, deels gevuld met een witte tot gebroken witte, wasachtige, halfvaste tot vaste dispersie, oraal toe te dienen.
Onderzoeksgeneesmiddel voor BMS-986158 Medicatie Potentie BMS- 986158 0,25 mg en 2 mg

Inschatting van belasting en risico

De mogelijke bijwerkingen en risico's van BMS-986158 zijn gebaseerd op wat we van onderzoeken bij dieren en in beperkte menselijke onderzoeken met samenstellingen die vergelijkbaar zijn met BMS-986158 hebben geleerd.

Op basis van wat we hebben geleerd van de lopende kleine klinische onderzoeken met vergelijkbare samenstellingen (< 100 patiënten in totaal) en uit dieronderzoeken met BMS-986158 kunnen de volgende bijwerkingen en risico's optreden.

- Vaak (> 20%): misselijkheid, overgeven, diarree, laag aantal bloedplaatjes
- Minder vaak (< 20%): laag aantal rode bloedcellen, laag aantal witte bloedcellen, hoge bloedsuikerspiegel, laag aantal van bepaalde bloedstollingseiwitten, mondzweren, maagpijn/-zweren
- Zelden, maar kan ernstig zijn: bloed in de ontlasting, een laag aantal zaadcellen, gevoeligheid voor de zon, verhoogde gevoeligheid voor infecties

Het volgende zal in het bijzonder tijdens het onderzoek nauwlettend worden gevolgd:

o Maag en darmen: patiënten worden geïnstrueerd om eventuele veranderingen in de stoelgangfrequentie of -consistentie en ook alle abdominale symptomen zoals pijn of misselijkheid aan het onderzoeksteam te melden. Diarree kan uitdroging veroorzaken en in ernstige gevallen tot nierbeschadiging (verminderde nierfunctie) leiden. Patiënten worden voorzien van medicatie en instructies voor de behandeling van diarree.

o Bloedsuikerspiegel (stofwisseling): Vanwege mogelijke veranderingen in de bloedsuikerspiegel, worden patiënten gevraagd om te vasten (niet eten of drinken gedurende minstens 8 uur) voordat hun bloedmonsters afgenomen worden en voordat ze hun onderzoeksgeneesmiddel op cyclus 1 dag 1 en cyclus 3 dag 1 en op aanvullende dagen innemen, indien dit klinisch geïndiceerd is.

o Immuunsysteem: bloedcelaantallen en in het bijzonder witte bloedcelaantallen worden gedurende het onderzoek regelmatig geëvalueerd. Patiënten zullen ook op tekenen van infectie (zoals koorts, pijn en rillingen) worden onderzocht.

o Beenmerg: bloedcelaantallen worden gedurende het onderzoek regelmatig geëvalueerd, patiënten worden daarnaast ook op tekenen van bloedarmoede, vermoeidheid en bloedingen onderzocht.

o Eiwitten die de bloedstolling (coagulatie) reguleren: Het bloed van patiënten wordt getest op eventuele afwijkingen met betrekking tot deze eiwitten tijdens cyclus 1 en daarna, indien klinisch geïndiceerd.

- o Voortplantingsorganen: krimp in grootte en andere veranderingen in de voortplantingsorganen zijn waargenomen bij mannelijke dieren die met meervoudige doses van BMS-986158 behandeld waren. Indien nodig zal de onderzoeker de mogelijke risico*s voor de voortplantingsorganen van patiënten en de mogelijkheid van sperma- en eierbankieren bespreken.
- o Huid: BMS-986158 kan uw huid gevoeliger voor zonlicht maken. Patiënten worden geïnstrueerd om zonnebrandcrème aan te brengen en beschermende kleding te dragen als zij buiten zijn.

Het risico wordt verder beperkt door premedicatie (zoals toegestaan), regelmatig toezicht op de veiligheid van de deelnemers tijdens en na de behandeling, en het verschaffen van een lijst van verboden medicijnen aan de proefpersonen en hun huisartsen om mogelijke geneesmiddelinteracties te voorkomen.

Risico*s voor mannen/vrouwen in de vruchtbare leeftijd (bekende en onbekende) worden geminimaliseerd door middel van regelmatige zwangerschapstests en door voorlichting aan vrouwelijke proefpersonen over het feit dat ze anticonceptiemethode tijdens het onderzoek en gedurende 30 dagen na de behandeling met BMS-986158 moeten gebruiken en dat ze geen borstvoeding tijdens het ontvangen van BMS-986158 en tot 30 dagen na de laatste dosis van BMS-986158 moeten geven. Mannelijke patiënten met vrouwelijke partners in de vruchtbare leeftijd moeten tijdens het onderzoek en gedurende 90 dagen na de behandeling met BMS-986158 ook anticonceptiemethode gebruiken.

Andere bijwerkingen

Bloedafnames of het gebruik van een IV-katheter kunnen infectie, blauwe plekken, roodheid, ongemak en bloedingen op de prikplaats van de naald veroorzaken.

In zeldzame gevallen krijgen patiënten allergische reacties (jeuk of uitslag) door de in de verschillende beeldvormende beoordelingen gebruikte kleurstoffen. In ernstige gevallen kunnen patiënten ademhalingsmoeilijkheden en een gevaarlijke daling van hun bloeddruk krijgen. Als proefpersonen weten dat ze allergie voor een contrastvloeistof of jodium of schelpdieren hebben, dan worden ze geadviseerd om hun onderzoeksarts en radioloog op de hoogte te brengen.

Voor proefpersonen die een tumorweefsel biopsie ondergaan, kan afzuiging met een fijne naald of kernbiopsie pijn, zwelling of blauwe plekken op de plaats van inbrengen veroorzaken. Een chirurgische biopsie kan pijn of een blauwe plek op de incisieplaats, een mogelijke reactie op de anesthesie of de verdovingsmiddelen, irritatie door hechtingen of nietjes en de kans op een infectie veroorzaken. Voor biopsies zal het risico worden geminimaliseerd door het controleren van de pijn met behulp van het gebruik van medicatie, indien nodig. Als de biopsie CT-geleid is, dan zal hiermee blootstelling aan

ioniserende straling verbonden zijn. Deze tests en procedures worden uitgevoerd door getrainde medische professionals.

CT, MUGA en botscans worden ook in verband gebracht met de blootstelling aan ioniserende straling. Zie Deel B hoofdstuk 3 voor meer informatie.

Omdat het onderzoeksteam alle co-medicatie die door proefpersonen ingenomen wordt controleert, worden de risico*s op het nemen van verboden medicijnen geminimaliseerd.

De proefpersonen moeten tijdens hun deelname aan het onderzoek regelmatig een bezoek brengen aan het onderzoekscentrum, waardoor zij vaker moeten reizen. Redelijke reiskosten worden vergoed. De proefpersonen moeten wellicht reeds gemaakte plannen/afspraken veranderen om zich te kunnen houden aan de vereiste bezoeken zoals aangegeven in het protocol. Deze bezoeken zijn noodzakelijk voor het controleren van de veiligheid en het welbevinden van de proefpersoon.

Als proefpersoon binnen dit onderzoek, kunnen risico*s geassocieerd zijn met een verlies van privacy of vertrouwelijkheid als de identiteit van een patiënt of zijn/haar identificeerbare genetische of gezondheidsinformatie wordt bekendgemaakt aan ongeautoriseerde personen. Er kan mogelijke discriminatie door werkgevers of verzekeraars ontstaan, als deze informatie onthuld zou worden. Bristol-Myers Squibb (onderzoekssponsor) is van mening dat de risico*s van dergelijke ongeoorloofde bekendmakingen erg klein zijn, omdat ze strikte privacy- en vertrouwelijkheidsprocedures toepassen.

In de loop van een onderzoek kan blijken dat proefpersonen een niet eerder gediagnosticeerde medische aandoening hebben. In dat geval neemt hun onderzoeksarts de nodige stappen om ervoor te zorgen dat ze de juiste behandeling krijgen.

Als in de loop van dit onderzoek nieuwe informatie beschikbaar komt over BMS-986158, wordt dit met de patiënten besproken en wordt hen gevraagd ze aan het onderzoek willen blijven deelnemen. Als gevolg van deze nieuwe informatie en om de veiligheid van de patiënt te verzekeren, kan het noodzakelijk zijn om wijzigingen aan te brengen in het onderzoeksontwerp. Daartoe zouden kunnen behoren: verandering van het tijdstip van de dosering, verandering van het aantal tests dat wordt uitgevoerd, of misschien zelfs het onderzoek stopzetten. In elk geval worden de proefpersoon en de onderzoeker volledig geïnformeerd en krijgt de proefpersoon alle gelegenheid om te overwegen of hij/zij aan het onderzoek wil blijven deelnemen.

Contactpersonen

Publiek

Bristol-Myers Squibb

Sanderson Road UB8 1DH
Uxbridge UB8 1DH
GB

Wetenschappelijk

Bristol-Myers Squibb

Sanderson Road UB8 1DH
Uxbridge UB8 1DH
GB

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. Schriftelijke ondertekende geïnformeerde toestemming
 - a) De proefpersoon moet het geïnformeerde toestemmingsformulier getekend hebben, voorafgaand aan de uitvoering van een van de onderzoeksgerelateerde procedures die niet als onderdeel van de standaardzorg worden beschouwd.
2. Doelpopulatie
 - a) Om aan het onderzoek deel te nemen, moeten proefpersonen een bevestigde histologische/cytologische diagnose van één van de volgende geprefereerde maligniteiten hebben en voldoen aan de overige opgesomde criteria (een specifieke uitzondering op de diagnosecriteria voor de ziekte staat genoteerd in inclusiecriteria k).
 - i) Eierstokkanker
 - (1) Histologisch of cytologisch gedocumenteerde epitheliale eierstokkanker, primair

peritoneaal carcinoom of kanker van de eileider.

(2) Ten minste één voorafgaande platinum gebaseerde behandeling (Platinum Based Therapy, PBT) hebben gehad.

(3) Een platina-resistente/refractaire ziekte hebben, intolerant voor platina bevattende verbindingen zijn en/of niet overgevoelig zijn voor verbindingen die platina bevatten.

(4) Uitsluitend voor deel 2A uitbreiding: Alle proefpersonen moeten een sereuze histologie en een kiemlijn wild-type BRCA1 en BRCA2 hebben.

ii) Triple negatieve borstkanker (triple negative breast cancer, TNBC)

(1) Vrouwen met histologisch en cytologisch bevestigd triple negatieve borstkanker carcinoom zoals gedefinieerd in de richtlijnen van de Amerikaanse Vereniging voor Klinische Oncologie/ College voor Amerikaanse Pathologen (American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists, ASCO/CAP).

(2) Die een progressie of refractaire ziekte tijdens of na ten minste 1 chemotherapie behandeling voor de behandeling van gemetasteerde of lokaal gevorderde ziekte hebben gehad.

iii) Kleincellig longcarcinoom (SCLC);(1) Histologisch of cytologisch gedocumenteerde SCLC, beperkt of uitgebreid stadium van de ziekte.

(2) Ten minste één voorafgaande platinum gebaseerde behandeling (PBT) hebben gehad.;b) Proefpersonen met gecontroleerde, behandelde hersenmetastasen die aan alle volgende criteria voldoen, kunnen worden geselecteerd: geen radiografische progressie gedurende minstens 2 weken na bestraling en/of chirurgische behandeling, gedurende minstens 2 weken geen steroïden genomen, zonder dat er nieuwe of vorderende neurologische tekenen of symptomen zijn.

c) Alle proefpersonen moet ten minste één door CT of MRI meetbare laesie bij de uitgangswaarde hebben als per RECIST v1.1.

d) Alle proefpersonen moeten geïdentificeerd gearriveerd tumorweefsel hebben, dat beschikbaar is voor correlatieve biomarkeronderzoeken (als objectglaasjes worden geleverd, zijn minimaal 10 (tien) ongekleurde glaasjes met ten minste 5 micron dikke weefselplakjes vereist) tenzij een verse biopsie wordt verstrekt. Alle proefpersonen die geen nieuwe biopsie leveren, moeten toestemming geven voor het leveren van tumorweefselblokjes of -coupes aan de sponsor en de beschikbaarheid van het weefsel moet worden bevestigd voordat proefpersonen met onderzoeksgeneesmiddel worden behandeld. Als een gearriveerd tumorexemplaar echter niet beschikbaar of niet geschikt is voor correlatieve biomarkeronderzoeken, dan kunnen proefpersonen in aanmerking komen voor dit onderzoek als ze voorafgaand aan de behandeling toestemming geven voor biopsie van vers tumorweefsel. Voorwaarde is dat dit uitgevoerd kan worden met minimaal acceptabel klinisch risico, naar de mening van de onderzoeker, en het geen doellaesie of een laesie in een eerder met bestralingstherapie behandeld gebied betreft.

De eerste 25 ovariële proefpersonen die deelnemen aan dosisuitbreiding deel 2A, moeten zowel tijdens de voorbehandeling als de eigenlijke behandeling een verse biopsie verstrekken.

e) Proefpersonen moeten een levensverwachting van ten minste 3 maanden hebben.

f) Proefpersonen moeten een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancestatus hebben van 0 tot 1 (Bijlage 5).

g) Proefpersonen die enige ingrijpende operatie ondergingen binnen 4 weken voorafgaand aan toediening van het onderzoeksgeneesmiddel zijn uitgesloten. Proefpersonen moeten van de gevolgen van een zware operatie ten minste 14 dagen vóór de eerste dosis van het

onderzoeksgeneesmiddel hersteld zijn.

h) Profylactische antistolling voor veneuze toegangshulpmiddelen met een lage dosis heparine of vergelijkbaar (bijv. heparine katheter-flush) is toegestaan.

i) Voor plaatjesaggregatieremmers zijn profylactische doses toegestaan (bijv. aspirine < 300 mg per dag, clopidogrel < 75 mg per dag).

j) Opnieuw inschrijven van proefpersonen: In dit onderzoek is het toegestaan om een proefpersoon die het onderzoek heeft stopgezet als *verloren voorafgaand aan behandeling* (d.w.z. proefpersoon werd niet behandeld) opnieuw in te schrijven. Indien een proefpersoon opnieuw wordt ingeschreven, moet hij of zij opnieuw een toestemmingsformulier ondertekenen.

k) Proefpersonen met solide tumortypen die niet in de gewenste doelgroep zijn opgenomen, kunnen ook worden ingeschreven nadat minimaal 2 personen met de geprefereerde tumortypen ingeschreven zijn voor een enkelvoudig dosisniveau tijdens de escalatie, na overleg met de sponsor/onderzoeksdirecteur. Deze proefpersonen moeten gevorderde of refractaire ziekte hebben na minstens één eerdere antikankerbehandeling, niet geschikt zijn voor bijkomende doeltreffende standaardbehandeling voor hun ziekte, en in staat zijn om positief beïnvloed te worden door de in het onderzoek aangeboden behandeling.

3. Eerdere behandeling

a) Eerdere anti-kankerbehandelingen zoals chemotherapie, radiotherapie, biologische, immunotherapie of onderzoeksmiddelen [therapeutisch of diagnostisch] zijn toegestaan.

i) Voor cytotoxische middelen moeten tussen de laatste dosis van de eerdere cytotoxische antikankerbehandeling en het begin van het toedienen van het onderzoeksgeneesmiddel ten minste 4 weken vergaan zijn.

ii) Voor niet-cytotoxische middelen moeten tussen de laatste dosis van de eerdere niet-cytotoxische antikankerbehandeling en het begin van de onderzoeksbehandeling ten minste 4 weken of 5 halfwaardetijden vergaan zijn (dat wat korter is). Als 5 halfwaardetijden korter is dan 4 weken, dan is overeenstemming met de sponsor/medische monitor vereist.

b) Alle acute toxiciteit, van een eerdere behandeling (radiotherapie, chemotherapie of chirurgische procedures) moet opgelost zijn tot graad ≤ 1 , NCI CTCAE, versie 4.03 of de uitgangswaarde indien onomkeerbaar.

c) Volgens de richtlijnen van de Amerikaanse Vereniging van Klinische Oncologie (American Society of Clinical Oncology, ASCO) is gelijktijdige behandeling met bisfosfonaten aanvaardbaar. Bisfosfonaatdoses moeten volgens richtlijnen van ASCO gedurende ten minste 30 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling stabiel zijn. ;4. Leeftijd en

voortplantingsstatus

a) Mannen en vrouwen, 18 jaar en ouder.

b) Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (women of childbearing potential, WOCBP) moeten een negatief resultaat hebben op een zwangerschapstest op serum of urine (minimale gevoeligheid van 25 IE/l of equivalente eenheden HCG binnen 24 uur voorafgaand aan de start van inname van het onderzoeksgeneesmiddel.

c) Vrouwen mogen geen borstvoeding geven.

d) WOCBP moeten instemmen met het opvolgen van de instructies voor het gebruik van anticonceptiemethode(n) voor de duur van de behandeling met onderzoeksgeneesmiddel(en) BMS-986158 plus 30 dagen (de duur van de ovulatiecyclus) voor een totaal van 30 dagen na het beëindigen van de behandeling. Hormonale anticonceptie kan voor andere indicaties (bijv. menstrueel bloedverlies) worden gebruikt mits deze niet de primaire anticonceptiemethode is.

- e) Mannen die seksueel actief zijn met WOCBP moeten instemmen met het opvolgen van de instructies voor het gebruik van anticonceptiemethode(n) voor de duur van de behandeling met BMS-986158 plus 90 dagen (de duur van spermaherstel) voor een totaal van 90 dagen na het beëindigen van de behandeling.
- f) Azoöspermische mannen zijn vrijgesteld van de anticonceptie-eisen. WOCBP die niet continu heteroseksueel actief zijn, zijn eveneens vrijgesteld van anticonceptie-eisen, maar krijgen nog steeds een zwangerschapstest.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Medische voorgeschiedenis en andere ziekten

- a) Bewezen ongecontroleerde, actieve infectie die parenterale antibacteriële, antivirale of antifungale behandeling vereist in de < 7 dagen voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
- b) Huidige of recentelijke (binnen 3 maanden na de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel) gastro-intestinale aandoeningen zoals chronische of intermitterende diarree of aandoeningen die de kans op diarree verhogen zoals inflammatoire darmziekten. Niet chronische aandoeningen (bijv. infectieuze diarree) die ten minste 2 weken voor het begin van de onderzoeksbehandeling volledig zijn hersteld, geven geen reden tot uitsluiting.
- c) Proefpersonen met nog andere maligniteiten (m.u.v. adequaat behandelde niet-melanome huidkankers en blaas-, borst- of baarmoederhalskankers in-situ) worden uitgesloten, tenzij er ten minste 3 jaar voorafgaand aan toetreding tot het onderzoek volledige remissie werd bereikt en er geen bijkomende behandeling vereist of verwacht wordt tijdens de onderzoeksperiode.
- d) Aandoeningen die het gebruik van chronische systemische glucocorticoïden vereisen, zoals auto-immuunziekte of ernstige astma
- e) Geschiedenis van medisch significante trombo-embolische aandoeningen of bloedingsdiathese in de afgelopen 6 maanden, zoals cerebrovasculair accident (waaronder TIA), longembolie, pulmonale bloeding > 2 theelepels vol/24 uur of herhaalde pulmonale bloeding, gastro-intestinale bloeding waarvoor transfusie of procedurele interventie vereist is
- f) Ongecontroleerde of significante cardiovasculaire ziekte, waaronder:
- i) Congestief hartfalen volgens NYHA-klasse (New York Heart Association) 3 of hoger binnen 3 maanden (Bijlage 6); ii) Voorgeschiedenis van congenitaal lang QT-syndroom of klinisch significante ventriculaire aritmieën (zoals ventriculaire tachycardie, ventriculaire fibrillatie of torsade de pointes). Gecontroleerd atriumfibrilleren is geen exclusie criterium.
- iii) Actieve kransslagaderziekte, instabiele of nieuw gediagnosticeerde angina of hartinfarct in de afgelopen 6 maanden.
- g) Niet in staat te zijn om orale medicatie te tolereren.
- h) Menselijk immunodeficiëntievirus (Human Immunodeficiency Virus, HIV)-gerelateerde ziekte of bekende positiviteit ervoor.
- i) Eerdere of actieve infectie met hepatitis B of C.
- j) Een andere degelijke medische, psychiatrische en/of sociale reden, zoals bepaald door de onderzoeker.

- k) Het gebruik van sterke blokkers van CYP3A4 of P-gp binnen 1 week of 5 halfwaardetijden (welke langer is) of sterke inductoren van CYP3A4 of P-gp binnen 2 weken of 5 halfwaardetijden (welke langer is). Zie Bijlage 3;2. Bevindingen van lichamelijk en laboratoriumonderzoek
- a) Inadequate botmergfunctie, gedefinieerd als:
- i) Aantal absolute neutrofielen (absolute neutrophil count, ANC) < 1.500 cellen/mm³;
 - ii) Aantal bloedplaatjes < 100.000 cellen/mm³;
 - iii) Hemoglobine < 8 g/dl
- b) Abnormale bloedstollingsparameters:
- i) PT zodanig dat de internationale genormaliseerde ratio (international normalized ratio, INR) > 1,5x bovengrens van normaal is (upper limit of normal, ULN) (of > 2,5 x uitgangswaarde is, als een persoon een stabiele dosis van therapeutische warfarine toegediend krijgt) of een PTT > 1,2x bovengrens van normaal (ULN) heeft.
- c) Inadequate hepatische functie, gedefinieerd als:
- i) Aspartaataminotransferase (AST) > 3x ULN
 - ii) Alanineaminotransferase (ALT) > 3x ULN
 - iii) Totale bilirubine > 1,5 x ULN (met uitzondering van een bekend syndroom van Gilbert, directe bilirubine > 1,5x ULN);
- d) Inadequate nierfunctie, gedefinieerd als:
- i) Creatinineklaring (CrCl) ≤ 50 ml/minuut (gemeten of berekend met behulp van een standaardformule zoals die van Cockcroft en Gault) binnen 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie.
- e) Enig van de volgende bij 12-punts elektrocardiogram (ecg), voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel en bevestigd door herhaling.
- i) QRS ≥ 120 msec, m.u.v. rechterbundeltakblok
 - ii) QTcF > 450 msec;
3. Niet van toepassing per protocolwijziging 05.
4. Andere exclusiecriteria
- a) gevangenen of proefpersonen die tegen hun zin in opgesloten zijn;
 - b) proefpersonen die gedwongen worden vastgehouden voor behandeling van een psychiatrische of een lichamelijke ziekte (bv. besmettelijke ziekte);
 - c) onmogelijkheid om te voldoen aan restricties en niet-toegestane activiteiten/behandelingen, zoals vermeld in het paragraaf 3.4.
 - d) vrouwen die zwanger zijn.

Selectiecriteria voor dit onderzoek zijn zorgvuldig overwogen om de veiligheid van de proefpersonen in het onderzoek te waarborgen en om te zorgen dat de resultaten van het onderzoek gebruikt kunnen worden. Het is noodzakelijk dat alle proefpersonen volledig aan alle selectiecriteria voldoen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-11-2016
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BET-remmer
Generieke naam:	N/A

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2015-000324-29-NL
CCMO	NL58045.056.16