

een fase Ib dose-finding onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van met everolimus en met everolimus en in patiënten met gevorderde solide tumoren met expansie cohorten in niercelkanker, neuro-endocriene tumoren van de alvleesklier en borstkanker

Gepubliceerd: 10-03-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

PRIMAIRE DOELENDosisescalatieBepalen van de MTD en/of RDE van BYL719 in combinatie met everolimus, en de MTD en/of RDE van BYL719 in combinatie met everolimus en exemestaan.dosisexpansieBeschrijven van de veiligheid en verdraagbaarheid van 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-OMON47387

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BYL719+everolimus en BYL719+everolimus+exemestaan in solide tumoren

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, eilandjescel kanker, nierkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BYL719, everolimus, exemestaan, Fase Ib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosisescalatie

MTD en/of RDE van de dubbel- en triple combinatie, gemeten door de incidentie van DLT*s (aantal DLT*s bij de 1e cyclus).

Dosisexpansie

Beschrijving van de veiligheid en verdraagbaarheid van de dubbel- en triple combinatie per cohort en gecombineerd, gemeten aan de soort en ernst van de AE*s volgens NCI CTCAE v4.03, dosisinterrupties, -reducties en dosisintensiteit.

Secundaire uitkomstmaten

Dosisescalatie

* Beschrijving van de veiligheid en verdraagbaarheid van de dubbel- en triple combinatie, gemeten aan de soort en ernst van de AE*s volgens NCI CTCAE v4.03, dosisinterrupties, -reducties en dosisintensiteit.

* Evaluatie van het effect van BYL719 op de farmacokinetiek van everolimus, gemeten door PK parameters (inclusief, maar niet gelimiteerd tot, AUC_{0-tlast},

AUC_{0-inf}, C_{max}) van everolimus.

* Karakteriseren van de PK van BYL719, everolimus en exemestaan in combinatie gegeven, gemeten middels samenvattende statistiek voor de PK.

Dosisexpansie

* Onderzoeken van vroege tekenen van effectiviteit van BYL719 en everolimus, en van de triple combinatie (BYL719, everolimus en exemestaan) in geselecteerde patiëntenpopulaties per cohort, gemeten middels progressievrije overleving volgens RECIST v1.1.

* Evaluatie van andere antitumor parameters zoals *response rate*, *clinical benefit rate*, en *duration of response* per cohort, gemeten middels *Objective Response*, *Clinical Benefit* en *Duration of Response (DoR)* volgens RECIST v1.1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PI3Ks zijn lipide kinasen en zijn belangrijk voor de controle van de signaaltransductiepaden die betrokken zijn bij de celproliferatie, celmotiliteit, celdood en celinvasie. Ontregeling van het PI3K signaaltransductiepad is aanwezig in vele kankersoorten. BYL719 is een orale *-specifieke PI3K remmer die momenteel in een vroege fase van ontwikkeling is voor de behandeling van solide tumoren. Everolimus is een derivaat van rapamycine en remt de mTOR signaaltransductie. Exemestaan is een irreversibele steroidale aromataseremmer.

Behandeling met mTOR-remmers is werkzaam gebleken zowel bij gevorderde nierceltumoren als bij neuro-endocriene tumoren van de pancreas. En recente klinische data laten zien dat de toevoeging van everolimus aan exemestaan leidt tot een statistisch significante en klinisch relevante verbetering van het klinische resultaat bij patiënten met hormoonreceptorpositieve, HER2-negatieve

borstkanker.

Er treedt echter resistentie op tegen mTORC1-remming en een gebrek aan respons en/of progressie op mTOR-remmers wordt gezien in de kliniek.

Preklinisch onderzoek suggereert dat de fosforylatie status van AKT een bepalende factor kan zijn van resistentie voor mTORC1-remming. BYL719 kan pAKT remmen.

Omgekeerd kan persisterende mTORC1 activatie (gemedieerd door fosfoS6) de gevoeligheid voor BYL719 beperken. Gecombineerde mTORC1-remming met everolimus en p110 ** blokkade met BYL719 heeft in preklinische modellen synergie laten zien.

In het huidige onderzoek zal eerst de combinatie van BYL719 en everolimus worden geëvalueerd.

Daarna, als de MTD van de dubbelcombinatie is vastgesteld, zal de combinatie van BYL719 met everolimus en exemestaan separaat worden bepaald bij postmenopauzale hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde borstkankerpatiënten.

Doel van het onderzoek

PRIMAIRE DOELEN

Dosisescalatie

Bepalen van de MTD en/of RDE van BYL719 in combinatie met everolimus, en de MTD en/of RDE van BYL719 in combinatie met everolimus en exemestaan.

dosisexpansie

Beschrijven van de veiligheid en verdraagbaarheid van de dubbelcombinatie en de triple combinatie, respectievelijk per cohort en gecombineerd.

SECUNDAIRE DOELEN

Dosisescalatie

* Beschrijven van de veiligheid en verdraagbaarheid van de dubbelcombinatie en triple combinatie.

* Evalueren of BYL719 de farmacokinetiek van everolimus beïnvloedt en bepalen van de grootte van de drug-drug-interactie.

*Karakteriseren van de PK van BYL719 en everolimus, en van BYL719, everolimus en exemestaan in combinatie gegeven.

Triplet expansie

- De anti-tumor activiteit van de triplet combinatie in PIK3CA gemuteerd of niet-gemuteerde borstkanker onderzoeken.

OVERIGE SECUNDAIRE DOELEN

Alleen triplet combinatie

- De toegevoegde waarde van everolimus onderzoeken in de combinatie met alpelisib en exemestaan op de anti tumor activiteit in het cohort met PIK3CA gemuteerde borstkanker

- Evalueren van andere anti-tumor activiteit parameters

Doublet expansie

- Onderzoeken van vroege signalen van effectiviteit van alpelisib en everolimus, en van de triplet combinatie in geselecteerde cohorten
- Evalueren van andere antitumor parameters

Onderzoeksopzet

Een multicenter, open-label, fase-1b dosisescalatie onderzoek met de combinatie van BYL719 en everolimus en de combinatie van BYL719, everolimus en exemestaan in patiënten met gevorderde solide tumoren, gevolgd door dosisexpansie cohorten in patiënten met nierceltumoren, neuro-endocriene tumoren van de pancreas en gevorderde borstkanker.

Na vaststellen van de MTD van de triplet combinatie, zullen 80 vrouwen (post-menopausaal) met HR-positieve HER2-negatieve, gevorderd borstkankergeïnccludeerd worden op basis van hun PIK3CA status.

1) PIK3CA gemuteerd BC (n=60); these patients worden 2:1 randomiserd voor de volgende armen:

- BYL719 (Alpelisib), everolimus and exemestane (n=40); of
- BYL719 (Alpelisib) and exemestane (n=20);

Randomisatie wordt gestratificeerd op basis van de aanwezigheid van viscerale laesies (zowel pulmonaal, hepatisch, pleuraal als peritoneaal)

2) PIK3CA niet gemuteerd BC (n=20) krijgen BYL719 (alpelisib), everolimus and exemestane.

Noch patient, noch behandelaar/onderzoeker krijgen de uitslag van de mutatie analyse.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dubbelcombinatie BYL719 plus everolimus, 1-maal daags Triple combinatie BYL719, everolimus plus exemestaan, 1-maal daags BYL719 is orale medicatie

Inschatting van belasting en risico

Er vinden meer en vaker onderzoeken en testen plaats dan bij een standaardbehandeling. Voor de veiligheid worden er tijdens het onderzoek vaker hartfilmpjes (ECG*s) gemaakt, wordt er vaker en meer bloed afgenomen en zijn er vaker controlebezoeken in het ziekenhuis. Er worden extra oogonderzoeken en onderzoeken naar de pompfunctie van het hart (een hartecho of MUGA-scan)

uitgevoerd. Bij een vrijwillig extra biomarkeronderzoek wordt 2maal een extra biopt afgenomen. Om het effect op de tumor goed te kunnen meten worden er vaker dan gebruikelijk CT- of MRI-scans gemaakt. Over het algemeen duren de afspraken in het ziekenhuis door de extra onderzoeken 1 tot 4 uur. Op de dagen dat er meerdere bloedafnames plaatvinden in het kader van de farmacokinetiek duurt een bezoek ongeveer 9 uur.

De frequentie van de verschillende testen staat verder uitgewerkt in bijlage B van de patiënten informatie.

Overige nadelen zijn de ongemakken van de verschillende onderzoeken zoals van extra bloedafnames, biopsie en radiologisch onderzoek.

Risico*s kunnen voorkomen uit bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie en uit het ondergaan van de onderzoeksprocedures zoals bloedafname. De risico*s staan verder uitgewerkt in bijlagen D en E van de patiënten informatie.

Bijwerkingen van everolimus en exemestaan zijn ook terug te vinden in de bijsluiter.

Bijwerkingen van de combinatie van everolimus met BYL719 (zie patiënteninformatie)

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)

1. Aanwezigheid van tumormateriaal voor de analyse van PI3K signalering.
2. ECOG * 2 bij screening
3. Adequate beenmerg- en orgaanfuncties:
 - * Absolute neutrofielen (ANC) * $1.5 \times 10^9/L$
 - * Thrombocyten * $100 \times 10^9/L$
 - * Hemoglobine * 90 g/L or * 5,85 mmol/L
 - * INR * 2
 - * Serum kreatinine * 1.5 x hoogste waarde van normal (ULN)
 - * Total serum bilirubine * 2.0 mg/dL
 - * AST en ALT * 2.5 x ULN (of * 5 x ULN bij levermetastasen)
 - * Nuchter plasma glucose * 140mg/dL or * 7.8 mmol/L
 - * Cholesterol (nuchter) *300 mg/dL OR *7.75 mmol/L EN nuchter triglyceriden *2.5x ULN.NBBij verhoogde waarden kan de patient ingesloten worden na behandeling met cholesterol verlagende middelen.;Escalatie fase:
4. Gemetastaseerde en/of refractaire solide tumoren (histologisch/cytologisch bevestigd), waarvoor geen standard behandeling bestaat.;Specifieke inclusie criteria expansie fase (duo combinatie);Patiënten met RCC:
 - a. Histologisch/cytologisch bevestigd RCC
 - b. Eerder toegestane behandeling met cytokinen is toegestaan. Maximal twee eerdere lijnen met anti VEGF-middelen is toegestaan. ;pNET cohort:
 - a. Goed of matig gedifferentieerde pNET tumoren, histologisch/cytologisch bevestigd
 - b. Eerdere behandeling met langwerkende somatostatine analoog middel is toegestaan.;Patiënten die eerder met een mTOR remmer behandeld zijn:
 - a. Histologisch/cytologisch bevestigde solide tumoren (gemetastaseerd of refractair. Progressie op een behandeling met een mTOR remmer. ;Specifieke inclusie criteria triple combinatie * zowel escalatie als expansie fase:
 - a. Histologisch/cytologisch bevestigde diagnose borstkanker
 - b. Radiologisch bevestiging van inoperabele, lokaal gevorderd of gemetastaseerd borstkanker
 - c. HER2-negatieve borstkanker
 - d. Hormoon receptor status moet bekend zijn (hetzij ER+ of PR+)

- e. Patiënte is postmenopausal
- f. Refractair op eerdere behandeling met letrozol or anastrozol (gedurende of binnen 12 maanden na einde adjuvante behandeling of progressie gedurende of binnen 1 maand na het einde van de behandeling voor gemetastaseerde ziekte).
- g. Maximaal 2 eerdere lijnen chemotherapie voor lokaal gevorderd of gemetastaseerde ziekte.;Specifieke inclusie criteria triple combinatie:
 - a. PIK3CA mutatie status bepaald (circulerende tumor DNA) in een door Novartis aangewezen laboratorium.
 - b. Maximaal 1 eerdere lijn chemotherapie voor lokaal gevorderd of gemetastaseerde ziekte NB Eerdere behandeling met *targeted therapy incl CDK4/6 remmers is toegestaan.;Specifieke inclusie criteria voor cross-over
 - a. Progressieve ziekte moet radiologisch bewezen zijn
 - b. ECOG Performance Status * 2
 - c. < grade 3 toxiciteit tijdens behandeling met alpelisib en exemestaan
 - d. Geen alpelisib of exemestaan gerelateerde toxiciteit > Grade 1 voor aanvang van de triplet combinatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Dosis escalatie en expansie fase

1. Eerdere behandeling met een PI3K en/of AKT en/of mTOR remmer (b.v. sirolimus, temsirolimus, deforolimus). NB: eerdere behandeling met een mTOR remmer is wel toegestaan in expansie cohort 3 en 5.
2. Overgevoelig voor everolimus of andere rapamycine analogen (b.v.siroliumus, temsirolimus)
3. Primaire CNS tumor of metastasen in het CNS tumor. CNS metastasen zijn onder bepaalde condities toegestaan:
 - a. Beëindigen van een behandeling van de CNS metastasen (incl, radiotherapy en/of chirurgie) minimaal 4 weken voor start studiemedicatie, en
 - b. klinisch stabiel CNS tumor/metastasen bij screening, en
 - c. geen behandeling met steroïden
4. Diabetes mellitus of bekend met diabetes mellitus door gebruik van steroïden
5. Bekend met een andere maligniteit binnen 2 jaar voor de start van de studiemedicatie, met uitzondering van basaal cel carcinoom van de huid(genezen) of in situ carcinoom van de cervix (chirurgisch verwijderd).
6. Niet herstelde bijwerkingen (tot graad 1 of minder), welke gerelateerd zijn aan eerdere anti-tumor behandelingen (met uitzondering van haaruitval)
7. Verschillende behandelingen incl. radiotherapie en chirurgie voor de start van de binnen gespecificeerde tijdslijnen zoals beschreven in protocol sectie 5.3 (exclusie criteria 6 tot en met 9)
8. Klinisch significante hartziekten of verminderde hartfunctie, zoals:
 - a. Hartfalen (NYHA Grade * 2), LVEF < 50%
 - b. Bekend met klinisch significante ritme stoornissen, atriumfibrillatie en of geleidingsstoornissen b.v. aangeboren QT-syndroom, hooggradig AV-blok.
 - c. Acute coronaire syndromen (incl. myocardi infarct, niet stabiele angina pectoris, het

- hebben van een een bypass (CABG), coronaire angioplastie of een stent, < 3 maanden voor screening
- d. QTcF > 480 msec op het screenings ECG
9. Iedere ernstige en /of niet-gecontroleerde medische conditie (voor details zie protocol sectie 5.3 exclusie criterium 11)
10. Gebruik van medicatie waarvan bekend is dat er een risico is op verlenging van het QT-interval of het veroorzaken van Torsades de Pointes. Zie protocol voor details (Sectie 14.1, Tabel 14-3)
11. Gebruik van medicatie die bekend zijn als matige of sterke remmers of induceerders van CYP3A4 of CYP2C8. Zie protocol voor details (Section 14.1, Table 14-2)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 07-01-2014

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Afinitor

Generieke naam: everolimus

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Aromasin

Generieke naam: exemestane

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nvt
Generieke naam: alpelisib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-03-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-10-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-12-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-12-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-01-2015
Soort: Amendement
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:	26-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2015
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:	02-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-12-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-09-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-12-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-01-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-01-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-02-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-02-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-08-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2019
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	EUCTR2013-001986-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02077933
CCMO	NL48012.031.14