

Een gerandomiseerde, dubbel blinde, gecontroleerde fase III studie met Stimuvax® (L BLP25 of BLP25 liposoom vaccin) in combinatie met hormoon behandeling versus enkel hormoon behandeling voor eerstelijns behandeling van post-menopausale vrouwen met oestrogeen receptor (ER)-positieve en/of progesteron receptor (PgR)-positieve, niet operabele lokaal vergevorderde, recidiverende of gemetastaseerde borstkanker

Gepubliceerd: 31-07-2009 Laatste bijgewerkt: 05-05-2024

Primair Aantonen van de grotere werkzaamheid (gemeten aan de hand van de PFS-duur) van L-BLP25 in combinatie met een hormoonbehandeling (HT) vergeleken met een placebo plus HT, indien deze wordt gebruikt als eerstelijnsbehandeling van hormoonreceptor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33179

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

1 - Een gerandomiseerde, dubbel blinde, gecontroleerde fase III studie met Stimuvax♦ ... 2-05-2025

Aandoening

- Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen, congenitaal
- Borstaandoeningen

Synoniemen aandoening

borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: Farmaceutisch bedrijf: Merck KGaA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, eerstelijnsbehandeling, hormoon behandeling, vaccin

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressie Vrije Overlevingstijd (evaluatie van ziekteprogressie, vastgesteld door een onafhankelijke radiologische lezing)

Secundaire uitkomstmaten

- Totale overlevingsduur
- Objectieve tumorrespons
- Duur van de respons
- Klinisch voordeel
- Tijd tot progressie
- Tijd tot chemotherapie;
- Kwaliteit van leven
- Gebruik van gezondheidsmiddelen (healthcare resource utilization)

- Serum CA 15-3

Tolerabiliteits-/veiligheidsvariabelen

- Blootstelling aan medicijnen
- Optreden en type van AE*s
- Bloeddruk, hartslagfrequentie etc. (vitale tekens)
- Veiligheidstests in laboratoria
- Optreden van en reden voor overlijden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Stimuvax® is een gedeponeerd handelsmerk van Merck KGaA. Merck KGaA heeft een licentie verkregen voor Stimuvax® (L-BLP25 of BLP25 liposoomvaccin) van Biomira Inc. te Edmonton, Alberta, Canada (nu Oncothyreon Inc., Bellevue, Washington, Verenigde Staten).

Er wordt onderzoek gedaan naar L-BLP25 als een therapeutisch vaccin tegen kanker dat ontwikkeld is als een actieve, specifieke immunotherapie tegen kwaadaardige tumoren die MUC1-expressie vertonen. Gegevens over de fysieke, chemische en farmaceutische eigenschappen, de niet-klinische onderzoeken en de werkzaamheid en veiligheid bij mensen zijn opgenomen in de Onderzoeksfolder (the Investigator*s Brochure (IB)).

3.1 Inleiding

3.1.1 Epidemiologie (frequentie) van borstkanker

Borstkanker (BRCA) is de meestvoorkomende vorm van kanker bij vrouwen over de hele wereld en is verantwoordelijk voor 32 % van alle vormen van kanker bij vrouwen; het is een groot probleem voor de volksgezondheid, vooral omdat het vaak voorkomt, het sterftcijfer hoog is en de behandeling vaak moeilijk is.

Vandaag de dag wordt ieder jaar bij meer dan 1,2 miljoen vrouwen de diagnose BRCA gesteld, en meer dan 320.000 overlijden aan de ziekte. De frequentie waarmee BRCA voorkomt is bijzonder hoog, vooral in de Europese Unie, Australië en de Verenigde Staten; de verhoudingen zijn respectievelijk 67,4; 71,7; en 86,3 per 100.000.

Naar schatting zal de diagnose BRCA gesteld worden bij meer dan 182.460 vrouwen en alleen al in de Verenigde Staten zullen dit jaar 40.480 vrouwen eraan

overlijden. In 2006 deden zich in Europa naar schatting 429.000 sterfgevallen voor als specifiek gevolg van borstkanker. Ongeveer 75 % tot 80 % van de patiënten waarbij de diagnose voor het eerst gesteld wordt, bestaat uit vrouwen met BRCA in een vroeg stadium. Ondanks het gebruik van chemotherapie of hormoontherapie (HT) overlijden veel van deze patiënten als gevolg van een plaatselijke terugkeer van de ziekte die niet operabel is, of vanwege metastase (uitzaaiing) van de ziekte. De vooruitzichten voor uitgezaaide borstkanker (gemetastaseerde BRCA) zijn slecht; de vijfjaarlijkse overleving is gemiddeld 25 % tot 26 %. Deze feiten zijn alarmerend en maken de ontwikkeling van betere behandelingsstrategieën voor borstkanker noodzakelijk.

3.1.1 Behandeling van borstkanker

Behandeling van BRCA is moeilijk gebleken. Voor de behandeling van BRCA in een vroeg stadium is voor de meeste vrouwen een gouden standaard vastgelegd (combinatie van diverse behandelingen, namelijk een operatie en bestraling, gevolgd door adjuvante chemotherapie, hormoontherapie of biologische behandeling), waarbij redelijke resultaten behaald worden als het gaat om vermindering van het risico op herhaling (d.w.z. opnieuw voorkomen van de ziekte binnen vijf jaar bij respectievelijk 15,1 % en 26,5 % voor wie behandeld wordt met tamoxifen, en de controlegroep) en een algemene vermindering van het overlijdensrisico (sterftecijfers na vijf jaar van respectievelijk 8,3 % en 11,9 % voor wie behandeld wordt met tamoxifen, en de controlegroep).

In tegenstelling tot BRCA in een vroeg stadium is er geen standaardbehandeling voor vrouwen bij wie inoperabele, plaatselijk vergevorderde, teruggekeerde of gemetastaseerde ziekte gezien wordt (hiernaar wordt verder verwezen als gevorderde BRCA). Omdat gevorderde BRCA een ongeneeslijke ziekte is, is de aard van de behandeling voornamelijk palliatief, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van leven en het verlengen van de overleving. Endocriene behandeling is op dit moment breed geaccepteerd als voorkeursbehandelingsmogelijkheid voor vrouwen bij wie de ziekte een hormoongevoelige positieve receptor-reactie vertoont voor oestrogeen (ER+) en/of progesteron (PgR+) (circa 70% van de patiënten). Een dergelijke behandeling heeft tot doel te verhinderen dat oestrogeen zich bindt aan zijn ligand in de tumoren of dat de biosynthese van oestrogenen verminderd wordt.

Meer dan twee decennia lang is het medicijn tamoxifen, dat een antioestrogeen werking heeft, de voorkeursmedicatie geweest voor vrouwen met gevorderde BRCA met ER+ of *ER-onbekend*. Doordat de binding van oestrogeen aan de receptor geblokkeerd wordt, voorkomt tamoxifen dat oestrogeen-signalen door de ER (oestrogeenreceptor) verwerkt worden; als gevolg daarvan wordt de tumor ertoe aangezet te gaan krimpen en de groei van de tumor wordt verminderd; dit leidt tot een reactiepercentage van 21 % tot 40 % en een progressietijd (TTP) van ongeveer zes tot acht maanden. Helaas heeft een aanzienlijk aantal vrouwen een ziekte die niet reageert op tamoxifen, of die in de loop van de behandeling resistent wordt voor tamoxifen. Bovendien wordt er een verband gelegd tussen het langdurig gebruik van tamoxifen en het risico op het ontstaan van kanker in de baarmoeder. Vanwege deze observaties is een zoektocht begonnen naar alternatieve manieren waarop de oestrogeenstimulans op hormoongevoelige tumoren

geremd kan worden.

Aromatase-remmers (AI*s) zijn naar voren gekomen als interessante farmacologische middelen en werkzame alternatieven voor tamoxifen als eerstelijns- of tweedelijns endocriene behandeling van gevorderde BRCA. Deze medicijnen zorgen ervoor dat de tumor krimpt door verlaging van de systemische oestrogeenniveaus als gevolg van remming van aromatase, een cytochroom P450-afhankelijk enzym. Er is bij de endocriene behandeling van hormoongevoelige gevorderde BRCA in de frontlinie met groot succes gebruik gemaakt van een nieuwe generatie van AI*s, namelijk anastrozol en letrozol. Meerdere gerandomiseerde onderzoeken hebben aangetoond dat deze middelen een sterk verbeterde werkzaamheid hebben ten opzichte van tamoxifen bij vrouwen met gevorderde BRCA met een ER+, PgR+ of *onbekende hormoonreceptor.'

Twee grote gerandomiseerde onderzoeken ondersteunen de sterk verbeterde werkzaamheid van anastrozol voor eerstelijnsbehandeling van post-menopausale vrouwen met gevorderde BRCA met een positieve hormoonreceptor of een *onbekende hormoonreceptor*. In het eerste onderzoek constateerden Nabholz et al. dat anastrozol net zo effectief was als tamoxifen voor wat betreft de respons (respectievelijk 21 % en 17%) en de responstijd (TTP) (medianen respectievelijk 11,1 en 5,6 maanden; $p = 0,09$, met een risicoverhouding (hazard ratio - HR) van tamoxifen:anastrozole van 1,44). De behandeling werd in het algemeen goed verdragen, waarbij proefpersonen in het onderdeel met tamoxifen vaker trombose (8,2 %) en vaginale bloedingen (3,8 %) ontwikkelden. In het tweede onderzoek ontdekten Bonnetterre et al. dat anastrozol even effectief was als tamoxifen (mediane responstijd ongeveer acht maanden in beide onderzoeksdelen, algemeen vergelijkbare respons van respectievelijk 32,9 % en 32,6 %. Ook hier kwamen bij tamoxifen vaker trombose en vaginale bloedingen voor.

De werkzaamheid en verdraagzaamheid van letrozol werd beoordeeld in één groot, dubbel-blind onderzoek in meerdere centra waarbij vrouwen met BRCA met een positieve hormoonreceptor of *hormoon-receptor onbekend* willekeurig werden ingedeeld voor hetzij letrozol, hetzij tamoxifen. Bij letrozol werd een aanzienlijk verbeterde werkzaamheid ten opzichte van tamoxifen gezien voor wat betreft respons (respectievelijk 32 % tegenover 21%) en responstijd (mediaan 9,4 maanden en 6,0 maanden, respectievelijk). Bovendien werd voor letrozol een kleine verbetering in de overleving gezien doordat de mediane overleving met vier maanden verlengd werd ten opzichte van de overleving bij tamoxifen (respectievelijk 34 maanden tegenover 30 maanden). In beide groepen werd de behandeling in het algemeen goed verdragen, waarbij bij de patiënten met tamoxifen evenveel gevallen van trombose voorkwamen als bij degenen die letrozol kregen.

Over het geheel genomen vertoonden de beide AI*s een sterk verbeterde werkzaamheid ten opzichte van tamoxifen en daarom zijn zij de standaardbehandeling geworden voor vrouwen met gevorderde BRCA met ER+ en PgR+. Zoals te zien is aan deze resultaten van hormoontherapeutische onderzoeken bij gevorderde BRCA, blijft het belangrijkste doel, het verlengen van de overleving voor deze ziekte, grotendeels onbehaald. Daarnaast is van gecombineerde therapieën die gebruik maken van sterke anti-neoplastische medicijnen (bijv. vinca-alkaloïden, anti-microtubule middelen en DNA-intercalerende middelen) en

rationeel ontworpen specifieke nieuwe middelen (herceptin, lapatinib) allemaal bewezen dat het effectieve medicijnen tegen kanker zijn, zowel bij gebruik alleen of in combinatie met hormoontherapie. Maar het beperkte effect ervan op de overleving en de verhoogde toxiciteit richten de aandacht op de grote behoefte aan nieuwe therapeutische strategieën, zoals immunotherapie bij kanker, die tot doel hebben de klinische resultaten te verbeteren voor patiënten met BRCA die behandeld worden met vaccins, anti-lichamen of middelen die invloed uitoefenen op het immuunsysteem.

Eén van de belangrijkste stappen vooruit op het gebied van immunotherapie bij kanker is de identificatie van antigenen voor tumoren die mogelijk met succes gebruikt kunnen worden om tumorcellen gericht te benaderen. Het mucine MUC1 is één van de antigenen die door BRCA-cellen tot expressie komt en het meest wordt bestudeerd. De kenmerken ervan en de identificatie van de herhaalde peptide in de kern (20-mer herhaalde peptide) als belangrijkste T-cel-immunogeen heeft het mogelijk gemaakt meerdere vaccins te ontwikkelen die nu intensief worden onderzocht als behandeling voor BRCA. L-BLP25 is een vaccin op basis van MUC1 dat bestaat uit een synthetische peptide van 25-mer (omgeeft het herhaalde kerneiwit) in een liposoom formule. Bij eerdere studies in fase I en II is de immunogeniciteit vastgesteld bij patiënten met onbehandelbare niet-kleincellige longkanker (non-small cell lung cancer - NSCLC) en hormoon-naïeve prostaatkanker.

Eén van de recente vooruitgangen met L-BLP25 is dat er een sterke overlevingstrend gezien wordt ten gunste van L-BLP25 in een subgroep van patiënten met niet-kleincellige longkanker waarbij de ziekte zich locoregionaal heeft ontwikkeld tot fase IIIB. Deze resultaten zijn bemoedigend en hebben gediend als stimulans voor het huidige onderzoek. Dit fase-III onderzoek stelt voor om L-BLP25 te gaan gebruiken als extra behandeling bij óf tamoxifen of één van beide AI's (anastrozol, letrozol) om het effect van de behandeling te beoordelen, waarbij de aandacht primair gericht wordt op het vermogen van L-BLP25 om de overleving te verbeteren (gemeten als overleving zonder progressie [progression-free survival - PFS] die anders alleen door hormoontherapie geboden wordt).

Doel van het onderzoek

Primair

Aantonen van de grotere werkzaamheid (gemeten aan de hand van de PFS-duur) van L-BLP25 in combinatie met een hormoonbehandeling (HT) vergeleken met een placebo plus HT, indien deze wordt gebruikt als eerstelijnsbehandeling van hormoonreceptor-positieve (ER+ en/of PgR+), inoperabele en plaatselijk gevorderde, recidiverende of metastatische borstkanker (BRCA).

Secundair

- Veiligheid en tolerabiliteit;
- Totale overlevingsduur (OS-duur);
- Objectieve tumorrespons;
- Duur van de respons;

- Klinisch voordeel;
- Tijd tot progressie (time to progression - TTP);
- Tijd tot chemotherapie;
- Kwaliteit van leven (quality of life - QOL);
- Gebruik van gezondheidsmiddelen (healthcare resource utilization - HRU);
- Serum CA 15-3.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd (2:1), dubbelblind, gecontroleerd, multicentrisch, multinational onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van HT met of zonder L-BLP25.

Als HT zullen alleen tamoxifen, anastrozool en letrozool worden toegestaan, conform het geautoriseerde gebruiksdoeleinde in de betreffende landen.

Bepalen van het HLA genotype. Voordat de evaluaties voorafgaand aan de behandeling hebben plaatsgevonden en nadat de proefpersonen hun geïnformeerde toestemming voor hun deelname aan dit onderzoek hebben gegeven, zullen de HLA-haplotypes worden bepaald door een aantal geselecteerde laboratoria.

Evaluatiebezoek voorafgaand aan de behandeling (baseline). De evaluatie voorafgaand aan de behandeling zal uiterlijk 28 dagen vóór de toediening van cyclofosfamide of een zoutoplossing plaatsvinden. Nadat de proefpersonen het geïnformeerde toestemmingsformulier voor dit onderzoek hebben ondertekend, zullen de volgende evaluaties worden uitgevoerd: demografische gegevens, medische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek (waaronder lengte, gewicht en ECOG-score), bloeddruk, hartslagfrequentie etc. (vitale tekens), ECG, diverse scans (MRI- of CT-scan, echoscopie, botscan of andere scans), afname van bloedmonsters voor hematologische en biochemische doeleinden, voor stollingen en serum CA 15-3, afname van plasma en volledig bloed voor een verkennende immuunresponsanalyse, afname (alleen in centra in Europa en VS) van monsters van volledig bloed voor de analyse van de circulerende kankercellen (circulating tumor cells - CTC*s), afname van een bloedmonster voor een PGx-analyse (optioneel). Indien mogelijk zal opgeslagen tumorweefsel worden verkregen. De proefpersonen zal gevraagd worden om een aantal QOL-vragenlijsten in te vullen. Alle proefpersonen zullen een HRU-evaluatie ondergaan. De inclusie- en exclusiecriteria zullen worden geëvalueerd.

Randomisatie. Proefpersonen die aan de criteria voldoen, worden gerandomiseerd ingedeeld bij een van de twee onderzoeksarmen in een ratio van 2:1 (onderzoeksarm : controlearm) minimaal vier dagen vóór en ten laatste op de dag van het bezoek waarop cyclofosfamide of een zoutoplossing zal worden toegediend.

Toediening van cyclofosfamide of zoutoplossing. Uiterlijk vier dagen na de randomisatie en precies drie dagen voor het begin van primaire behandeling zullen de proefpersonen een enkelvoudige intraveneuze (I.V.) infusie van 300 mg/m² (maximaal 600 mg) cyclofosfamide of zoutoplossing toegediend krijgen.

Proefpersonen in de onderzoeksarm zullen de cyclofosfamideoplossing drie dagen vóór de eerste vaccinatie met L-BLP25 toegediend krijgen. Proefpersonen in de controlearm zullen een zoutoplossing toegediend krijgen in plaats van cyclofosfamide en een placebo in plaats van L-BLP25.

Primaire behandelfase. Drie dagen na het bezoek waar cyclofosfamide of een zoutoplossing wordt toegediend, zullen de proefpersonen beginnen aan een primaire onderzoeksfase van acht weken. Proefpersonen in de onderzoeksarm zullen in totaal acht subcutane, blinde vaccinaties krijgen met een tijdsinterval van telkens een week. De hormoonbehandeling zal op de eerste dag van de primaire behandelingsfase beginnen. Tot een uur na de blinde vaccinatie zullen de bloeddruk, hartslagfrequentie etc. (vitale tekens) en plaatsen waar de injectie is toegediend, worden gecontroleerd. In week 5 zal een behandelingsevaluatie plaatsvinden, waarin de volgende extra onderzoeken zullen worden verricht: lichamelijk onderzoek (waaronder gewicht en ECOG-score), afname van bloedmonsters voor hematologische en biochemische doeleinden, voor stollingen en een serum CA 15-3 analyse, afname van plasma en volledig bloed voor een verkennende immuunresponsanalyse, en een HRU. Proefpersonen in de controlearm zullen een placebo in plaats van L-BLP25 toegediend krijgen. Het behandelingsschema zal hetzelfde zijn als bij de onderzoeksarm.

Evaluatiebezoek voor de primaire behandeling. Een week na afloop van de acht primaire blinde vaccinaties (week 9) zal het evaluatiebezoek van de primaire behandeling plaatsvinden. Tijdens dit bezoek zullen de volgende procedures worden uitgevoerd: QOL, HRU, lichamelijk onderzoek (waaronder gewicht en ECOG-score), bloeddruk, hartslagfrequentie etc. (vitale tekens), afname van bloedmonsters voor hematologische en biochemische doeleinden, voor stollingen en een serum CA 15-3 analyse, afname van bloedmonsters voor een analyse van de CTC*s (alleen in centra in Europa en de VS), afname van plasma en volledig bloed voor een verkennende immuunresponsanalyse, en een controle van de plaatsen waar de injecties zijn toegediend.

Onderhoudsbehandelingsfase. De proefpersonen zullen onderhoudsbehandelingen krijgen met een tijdsinterval van 6 weken. Deze beginnen 6 weken na afloop van de primaire behandelingsfase (d.w.z. aan het begin van week 14), totdat een PD is gedocumenteerd of de proefpersoon om een andere reden niet langer deelneemt aan het onderzoek. Tijdens ieder onderhoudsbehandelingsbezoek, dat 30 minuten in beslag neemt, zullen de bloeddruk, hartslagfrequentie etc. (vitale tekens) worden onderzocht en de injectieplaatsen gecontroleerd. Om het andere onderhoudsbehandelingsbezoek (d.w.z. om de 12 weken) zullen vanaf week 20 de volgende extra onderzoeken worden verricht: QOL, HRU, lichamelijk onderzoek (waaronder gewicht en ECOG-score), bloeddruk, hartslagfrequentie etc. (vitale tekens), afname van bloedmonsters voor hematologische en biochemische doeleinden, voor stollingen en een serum CA 15-3 analyse. Daarnaast zullen in week 20 monsters van volledig bloed worden afgenomen ten behoeve van een analyse van CTC*s (alleen in centra in Europa en de VS), en plasma en monsters

van volledig bloed in week 14 en, afhankelijk van wat zich eerder voordoet, in week 20 of aan het bezoek ter afsluiting van de onderzoeksdeelname.

Bezoek ter afsluiting van de onderzoeksdeelname. Als er een PD wordt vastgesteld of zes weken na de laatste behandeling of voor het begin van een verdere behandeling tegen kanker, zal er een bezoek ter afsluiting van de onderzoeksdeelname plaatsvinden. Dit zal bestaan uit een QOL, HRU, een lichamelijk onderzoek (waaronder gewicht, bloeddruk, hartslagfrequentie etc. (vitale tekens) en ECOG-score), een ECG, scans, afname van bloedmonsters voor hematologische en biochemische doeleinden, voor stollingen en voor een serum CA 15-3 analyse, afname van plasma en volledig bloed voor een verkennende immuunresponsanalyse, CTC's (alleen als in week 20 geen plasma en monsters van volledig bloed werden afgenomen), een controle van de plaatsen waar injecties werden toegediend en de overlevingsstatus.

Follow-up. Vanaf zes weken na het bezoek ter afsluiting van de onderzoeksdeelname en daarna om de twaalf weken zullen er follow-up contacten worden ingepland, waar de aan het blinde onderzoek gerelateerde AE's (bijwerkingen) en de overlevingsstatus, alsmede eventuele therapieën (bijv. chemotherapie) zullen worden geëvalueerd.

Vanaf 24 maanden na het bezoek ter afsluiting van de onderzoeksdeelname zal telefonisch contact worden opgenomen met de proefpersonen om de overlevingsgegevens te verzamelen, waaronder informatie over de ondergane therapieën.

Veiligheidscontrole en parallele behandeling. Tijdens alle bezoeken in de primaire en onderhoudsbehandelingsfase zal een AE-evaluatie worden gedaan en zullen de gegevens worden gedocumenteerd van eventuele bijkomende medicatie en parallele procedures. Tijdens de follow-up zullen de AE's waarvan men denkt dat ze gerelateerd zijn aan de blinde onderzoeksvaccinatie worden gedocumenteerd.

Scans. Tumorresponsevaluaties zullen plaatsvinden tijdens het bezoek vóór de behandeling en daarna om de acht weken tijdens de onderhoudsbehandeling die in week 14 begint en tijdens het bezoek ter afsluiting van de onderzoeksdeelname. Bij proefpersonen die vóór de documentatie van PD stoppen met de behandeling zal om de acht weken een scan worden gemaakt voor de evaluatie van de tumors totdat een PD wordt vastgesteld of tot aan de verdere behandeling tegen tumors. Proefpersonen die zich terugtrekken uit het onderzoek vanwege een klinische of symptomatische achteruitgang, vóór de objectieve vaststelling van een PD, zal verzocht worden de nodige scans te ondergaan ter bevestiging van een PD. Al het mogelijke zal worden gedaan om een PD te bevestigen. De tumorevaluatie zal verricht worden door een onafhankelijk, geblindeerd team van radiologen en oncologen op basis van RECIST-richtlijnen (Respons Evaluatie Criteria bij Solide Tumors)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Gerandomiseerd (2:1), dubbelblind, gecontroleerd, multicentrisch, multinational onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van HT met of zonder L-BLP25. Onderzoeksproduct: • Een enkelvoudige I.V. infusie van 300 mg/m² (met een maximum van 600 mg) cyclofosfamide zal 3 dagen vóór de eerste L-BLP25 vaccinatie worden toegediend. • Daarna zullen de proefpersonen acht opeenvolgende subcutane vaccinaties krijgen met 1.000 mg L-BLP25 in week 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 en 8, gevolgd door onderhoudsvaccinaties (1.000 mg L-BLP25) om de zes weken vanaf week 14 totdat een PD wordt gedocumenteerd of de proefpersoon om een andere reden niet langer deelneemt aan het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Bij deelname aan dit onderzoek is er een risico op de volgende bijwerkingen:

De dosis cyclofosfamide of zoutoplossing die de patient voorafgaand aan de behandeling ontvangt, kan misselijkheid veroorzaken. De arts kan medicijnen geven om eventuele misselijkheid te verminderen. In eerdere klinische onderzoeken waarbij cyclofosfamide gegeven werd voordat injecties met Stimuvax gegeven werden, gaf ongeveer de helft van de patiënten aan dat zij lichte misselijkheid ervoeren; de andere helft had geen last van bijwerkingen. Omdat de voorafgaande behandeling door een ader gegeven wordt, kan er enige irritatie of een bloeditstorting ontstaan op de locatie waar de naald ingebracht wordt.

De injectie met Stimuvax of het placebo kan enig ongemak veroorzaken. Daarnaast kan er mogelijk tijdelijk jeuk, zwelling of roodheid op de plaatsen van de injecties ontstaan. In sommige gevallen voelt de patient een bult op de plaatsen van de injecties. Tot enkele dagen na de injecties kunnen er ook lichte griep-achtige symptomen ervaren worden, zoals vermoeidheid, misselijkheid, hoofdpijn, koorts en spierpijn.

Zoals met elk medicijn is het mogelijk dat er een allergische reactie optreedt op het onderzoeksmedicijn. Dit kan uitslag veroorzaken, een daling van de bloeddruk of moeite met ademen.

De kans dat dit gebeurt is klein, en als het gebeurt begint het vaak al binnen een uur na de injectie. Dit is de reden waarom de patient na de injectie een uur in de kliniek moet wachten, zodat er een arts beschikbaar is wanneer snelle behandeling vereist is.

Omdat Stimuvax vergelijkbaar is met een stof die van nature door kankercellen aangemaakt wordt, is er de mogelijkheid dat er zich een *auto-immuunziekte* ontwikkelt zoals reumatoïde arthritis of lupus, hoewel dit tot nu toe nog nooit gemeld is.

Er bestaat ook het risico op irritatie, bloeditstorting en mogelijke infectie als gevolg van het afnemen van bloed voor laboratoriumtests.

Stimuvax bevat een zogeheten adjuvante stof, een bestanddeel waardoor de activiteit van Stimuvax wordt versterkt. Er zijn gevallen gemeld van ontstekingen van de hersenen en de ruggengraat en auto-immuunziekten bij producten die een bestanddeel van de adjuvante stof bevatten in combinatie met een bestanddeel van dit vaccin. De relatie van het onderzochte product of de bestanddelen ervan met deze incidenten is onbekend. Deze en vergelijkbare

incidenten worden voortdurend geëvalueerd.

De bovengenoemde bijwerkingen kunnen tijdelijk, langdurig of blijvend zijn. De meeste van deze bijwerkingen zijn echter omkeerbaar; dat wil zeggen dat ze ophouden zodra het gebruik van het medicijn wordt afgebroken.

De behandeling met deze medicijnen en de procedures die uitgevoerd worden, kunnen ook andere risico's met zich meebrengen die nog niet bekend zijn. Als u bijwerkingen ervaart, of dat nu de bovengenoemde zijn of andere, of als u meer wilt weten over de invloed die de medicatie op u zou kunnen hebben, kunt u in gesprek gaan met de arts of de onderzoeksverpleegkundige die voor het onderzoek verantwoordelijk is. De telefoonnummers waarop u contact met hen kunt opnemen, vindt u op de laatste pagina van dit Patiënteninformatieblad.

CT-scans

U krijgt tijdens het onderzoek extra CT-scans

(Computer-tomografie)/Isotopenscans (moderne technieken die het mogelijk maken de omvang van uw kanker in meer detail te beoordelen) die geen onderdeel uitmaken van de normale zorg. Dat betekent dat u blootgesteld wordt aan iets meer straling dan normaal, en dat er een heel klein theoretisch risico is voor uw gezondheid in de toekomst.

Behalve de bovengenoemde risico's kunnen er ook risico's en bijwerkingen optreden die op dit moment onverwacht of onbekend zijn.

Contactpersonen

Publiek

Merck

Frankfurterstrasse 250
64293 Darmstadt
Germany

Wetenschappelijk

Merck

Frankfurterstrasse 250
64293 Darmstadt
Germany

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)

- Vrouwelijke ziekenhuis- of poliklinische patiënten van 18 jaar of ouder, die postmenopauzaal zijn op basis van ten minste een van de volgende punten:
 - Minimaal vijf jaar lang geen spontane menstruatie gehad;
 - Spontane menstruaties in de afgelopen vijf jaar, maar amenorroïsch sinds ten minste 12 maanden en luteïniserend hormoon (LH) en follikelstimulerend hormoon (FLH) in het normale postmenopauzale bereik; (Proefpersonen die amenorroïsch zijn na een hysterectomie, maar die geen bilaterale salpingo-ovariëctomie hebben ondergaan komen niet in aanmerking, tenzij er aanvullende biochemische bewijzen zijn van de menopauze in de vorm van ovariële suppressie en FSH en plasma-oestradiolniveau in het normale postmenopauzale bereik.
 - Eerdere bilaterale ovariëctomie;
 - Eerdere bilaterale ovariële bestraling en castratie, ten minste drie maanden amenorroïsch en FSH-niveaus > 40 IU/L;
 - Geen menstruatie sinds 12 maanden of langer en een serumoestradiolniveau in het normale postmenopauzale bereik (< 22 pg/mL).
- ER- en/of PgR-positieve, histologisch of cytologisch bevestigde primaire borstcarcinomen (institutionele pathologische diagnose van BRCA wordt geaccepteerd).
- Uitscheiden van ten minste een van de volgende vijf HLA (human leukocyte antigen) haplotypes, centraal geëvalueerd door HLA-genotypering: HLA-A2, -A3, -A11, -B7, of -B35.
- Lokaal gevorderde, recidiverende of metastatische BRCA (Proefpersoon moet ten minste één lesie hebben die zich niet in het bot bevindt.)
- Met RECIST meetbare ziekte en inoperabel (niet in aanmerking komend voor borstsparende chirurgie of een mastectomie) zonder redelijke verwachting van een curatieve operatie op dit moment of in de toekomst.
- ECOG-score van 0 of 1.
- Adequate hematologische, lever- en nierfunctie vanaf twee weken vóór het begin van de therapie op basis van de volgende criteria:
 - Witte bloedcellen $\geq 2,500/\text{mm}^3$, absolute neutrofielen $\geq 1,500/\text{mm}^3$ en bloedplaatjes $\geq 100,000/\text{mm}^3$;

- Hemoglobine ≥ 9 g/dl;
- Bilirubine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, of $\leq 5 \times \text{ULN}$ in het geval van uitzaaiingen in de lever;
- Aspartaat aminotransferase (AST) en alanine aminotransferase (ALT) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$, of $\leq 5 \times \text{ULN}$ in het geval van uitzaaiingen in de lever
- Creatinine $\leq 1.5 \times \text{ULN}$;
- INR (international normalized ratio), protrombinetijd (PT) en gedeeltelijke tromboplastinetijd (PTT) in het normale bereik.
- Levensverwachting van ten minste 12 weken.
- Geïnformeerde toestemming schriftelijk gegeven voordat aan het onderzoek gerelateerde activiteiten worden uitgevoerd.
- Bereidheid om te voldoen aan de onderzoeksprotocolvereisten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Progressieve ziekte gedurende HT voor BRCA in een beginstadium (adjuvante therapie) of binnen 12 maanden na het beëindigen van een dergelijke therapie.
- HER2 receptorpositieve BRCA, als volgt gedefinieerd: immuunhistochemische (IHC) verkleuring van 3+ (egale, diepe membraanverkleuring van $> 30\%$ van invasieve tumorcellen) of een FISH (fluorescente in situ hybridisatie) resultaat van > 6 HER2 genkopieën per celkern, of een FISH-ratio (HER2 gensignalen naar het chromosoom 17 signalen) > 2.2 .
- Auto-immuunziekte die naar de mening van de onderzoeker een gevaar zou kunnen vormen voor de proefpersoon. (Een uitzondering zal worden gemaakt voor gecontroleerde type I diabetes mellitus).
- Vastgestelde immunodeficiëntieziekte, waaronder cellulaire immunodeficiënties, hypogammaglobulinemie of dysgammaglobulinemie; erfelijke of aangeboren immunodeficiënties.
- Aangeeerde actieve hepatitis B-infectie of dragerstatus en/of hepatitis C-infectie, aangeeerde HIV (human immunodeficiency virus)-infectie, of een ander infectieproces dat naar de mening van de onderzoeker het vermogen tot een adequate immuunrespons van de proefpersoon zou kunnen aantasten of het optreden van meer en/of ernstige bijwerkingen waarschijnlijk zou maken.
- Vroegere of huidige geschiedenis van kwaadaardige gezwellen anders dan BRCA, met uitzondering van curatief behandelde huidkanker zonder melanomen, plaatselijke carcinomen in de cervix of andere curatief behandelde kanker, met minimaal vijf jaar geen tekenen van de ziekte.
- Immunotherapie ondergaan (bijv. interferon, tumornecrosefactoren, interleukines of groeifactoren [GM-CSF, G-CSF, M-CSF] of monoclonale antilichamen) of chemotherapie in de 4 weken (28 dagen) voorafgaand aan de randomisatie. Opmerking: proefpersonen die monoclonale antilichamen toegediend hebben gekregen voor scans worden niet uitgesloten.
- Eerdere inname van systemische onderzoeksmedicijnen (waaronder off-label gebruik van goedgekeurde producten) of enige vorm van systemische behandeling (chemotherapie, HT of immunotherapie) voor inoperabele, plaatselijk gevorderde, recidiverende of metastatische BRCA.

- Eerder ondergane radiotherapie op de locatie van de kanker, indien slechts één locatie zal worden gebruikt voor de evaluatie van de tumorrespons.
- Ziekte van het centrale zenuwstelsel of hersenmetastasen, gedocumenteerd door een CT of MRI-scan.
- Medische of psychiatrische condities die het vermogen aantasten om geïnformeerde toestemming te verlenen, bijwerkingen te melden of zich te houden aan de protocolvereisten.
- Klinisch significante hartziekte, bijv. hartfalen van NYHA klassen III-IV; ongecontroleerde angina pectoris, ongecontroleerde aritmie, ongecontroleerde hypertensie of een door een ECG bevestigd myocardiaal infarct in de voorafgaande zes maanden.
- Splenectomie.
- Noodzakelijke parallelle behandeling met een niet toegestane therapie (bijv. parallelle chemotherapie, radiotherapie, systemische immunosuppressieve medicijnen, gebruik van geneeskrachtige kruiden of botanische formuleringen die bedoeld zijn om kanker te behandelen) tijdens de therapie van dit onderzoek. Palliatieve bestraling van pijnlijk botletsel is wel toegestaan.
- Deelname aan een ander klinisch onderzoek in de 30 dagen voorafgaande aan de randomisatie.
- Aangetoonde overgevoeligheid voor de onderzoeksmedicijnen.
- Aangetoond alcohol- of medicijnmisbruik.
- Wettelijke handelingsonbekwaamheid of beperkte wettelijke handelingsbekwaamheid.
- Tekens en symptomen die wijzen op overdraagbare spongiforme encefalopathie, of familieleden die daaraan lijden/hebben geleden.
- Proefpersonen die als *kwetsbaar* worden beschouwd volgens de ICH GCP richtlijnen (bijv. als de bereidheid van de proefpersoon om als vrijwilliger mee te doen aan een klinisch onderzoek op incorrecte wijze is beïnvloed door de - terechte of onterechte - verwachting van de voordelen die deze deelname opleveren, of door een dreigend antwoord van hooggeplaatste leden in een bepaalde hiërarchie in het geval van weigering om deel te nemen, alsmede personen in hechtenis; personen in verpleeg- en verzorgingstehuizen; daklozen en personen zonder vaste woon- of verblijfplaats).
- Enige andere reden die de proefpersoon uitsluit van deelname aan dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-07-2010
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2008-005544-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT00925548
CCMO	NL27089.000.09