

Fase III gerandomiseerd onderzoek, waarin de werkzaamheid van zoledroninezuur toegevoegd aan neoadjuvante chemotherapie (TAC) wordt onderzocht bij patienten met HER2 negatieve borstkanker.

Gepubliceerd: 05-01-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

In deze studie willen we onderzoeken of de toevoeging van zoledroninezuur, de meest potente bisfosfonaat op dit moment beschikbaar, aan neoadjuvante chemotherapie (TAC) bij vrouwen met lokaal uitgebreide HER2-negatieve borstkanker de pathologische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34755

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NEO-ZOTAC

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BOOG Study Center B.V

Overige ondersteuning: Deze investigator initiated studie wordt gefinancierd door het BOOG Study Center; uitvoeringsorgaan van de Borstkanker Onderzoek Groep (BOOG). De BOOG krijgt haar fondsen deels uit subsidies van KWF en de industrie. Daarnaast wordt de deelnemende ziekenhuizen gevraagd om eventuele extra kosten als METC kosten voor hun rekening te nemen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, Neoadjuvante chemotherapie, Pathologische complete respons, Zometa

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het bepalen van de pathologische complete respons na de behandeling met neoadjuvante chemotherapie (TAC_, met en zonder Zometa toegevoegd).

Secundaire uitkomstmaten

- Klinische respons (partieel en compleet volgens RECIST criteria versie 1.1) op de neoadjuvante behandeling, vergeleken met de pathologische respons
- Ziekte vrije overleving en overleving na 3 en 5 jaar
- Toxiciteit (graad 3/4 toxiciteit volgens CTCAE versie 4.0)
- Pathologie: de heterogeniteit van ER/PR en HER2 op het naaldbiot in vergelijking met het operatieweefsel.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is steeds meer preklinisch bewijs dat de meer potente stikstofbevattende bisfosfonaten (zoals zoledroninezuur) anti-tumor effecten hebben en een synergistisch effect in combinatie met chemotherapie. Nadat eerder 3 studies discordante resultaten lieten zien (2 positief, 1 negatief) met de toevoeging

van het minder potente clodroninezuur in kleinere groepen patienten aan de adjuvante behandeling, was de ABSCG-12 de eerste grote klinische studie waar zoledroninezuur is toegevoegd aan de adjuvante behandeling en een significant positief resultaat gezien: er waren minder metastasen, minder lokoregionale recidieven en zelfs een trend naar een verbeterde overleving. Deze resultaten zijn inmiddels bevestigd in een tweetal andere studies en gepresenteerd op congressen, nog niet gepubliceerd.

Bij een recent bekend gemaakte interim analyse (N=205) van de AZURE studie, werd een significante verbetering gezien van de pathologische complete respons bij patienten waarbij zoledroninezuur (4mg) aan de neoadjuvante chemotherapie (6cycli) werd toegevoegd.

Doel van het onderzoek

In deze studie willen we onderzoeken of de toevoeging van zoledroninezuur, de meest potente bisfosfonaat op dit moment beschikbaar, aan neoadjuvante chemotherapie (TAC) bij vrouwen met lokaal uitgebreide HER2-negatieve borstkanker de pathologische complete respons (pCR) vergroot. Een verhoogde pCR na neoadjuvante behandeling is geassocieerd met een verbeterde ziekte-vrije en totale overleving van borstkanker patienten. Tevens zou een verbetering van de pathologisch respons de kans op een borstbesparende operatie ten opzichte van een amputatie vergroten.

Ook kijken we naar de klinische respons, ziekte vrije overleving en totale overleving in vergelijking met de pathologische respons (gr 1-5). Verder onderzoeken we de toxiciteit van beide behandelarmen en vergelijken we de ER/PR en HER2 bepalingen van de biopten met die van het operatieweefsel.

Door middel van translationeel onderzoek (side studies) onderzoeken we het mechanisme van werking van zoledroninezuur en mogelijkheden om respons op neoadjuvante behandeling tussentijds te detecteren.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, open label, fase III multi center onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep A ontvangt binnen 24 uur na de reguliere chemotherapie 4mg Zometa i.v gedurende 15 minuten, dit wordt alle 6 cycli a 3 weken herhaald Groep B krijgt alleen de reguliere behandeling met TAC

Inschatting van belasting en risico

Buiten de te verwachte bijwerkingen van de reguliere neoadjuvante chemotherapie (TAC), bestaat er een kans op het ontstaan van bijwerkingen ten gevolge van de toevoeging van zoledroninezuur. De meest vermelde bijwerking is het ontstaan van een acute fase reactie, direct na het inlopen van Zometa,

gekenmerkt door griepachtige verschijnselen. Dit kan worden bestreden met paracetamol, gaat vanzelf weer over en wordt iedere gift minder. Verder moet de nierfunctie frequent worden gecontroleerd, wat standaard gebeurt voor elke kuur. De nierfunctie dient frequent te worden gecontroleerd (standaard voor elke chemokuur) en de dosering zoledroninezuur moet worden aangepast indien er sprake is van een nierinsufficiëntie (voor start van de behandeling of ten gevolge van de behandeling).

Een zeer zeldzame maar ernstige bijwerking is osteonecrose van het kaakbeen. Dit kan deels worden voorkomen door geen tandheelkundige ingrepen tijdens de behandeling te ondergaan en voor de start van de behandeling een gezond gebit te hebben en indien noodzakelijk delen te saneren (net als al geadviseerd wordt voor chemotherapie). Osteonecrose komt ook met name voor bij hoge doseringen gedurende langere periodes. Er zijn meerdere grote onderzoeken (N=3000) geweest waarbij zoledroninezuur in deze dosering wordt gegeven, waarbij geen ernstige bijwerkingen zijn opgetreden behalve in een zeldzaam geval osteonecrose van het kaakbeen.

Daarentegen zijn er veelbelovende en sterke aanwijzingen dat de toevoeging van zoledroninezuur in deze vroege fase (neoadjuvant) van de behandeling, een verbetering van de pathologische uitkomst en ziekte vrije overleving laat zien.

Qua belasting is er slecht 15 minuten langer infuus nodig voor de Zometa.

Overige controles gedurende het onderzoek zijn standaard.

Indien patient toestemming heeft gegeven voor een van de nevenstudies zal er naar gelang van de nevenstudie meer bloed worden afgenomen of meer onderzoeken plaats vinden.

Contactpersonen

Publiek

BOOG Study Center B.V

Postbus 9236
1006 AE Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

BOOG Study Center B.V

Postbus 9236
1006 AE Amsterdam
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)

- Patienten die zich presenteren met groot resectabel of lokala uitgebreide borstkanker. (T2 $\geq$ 2 cm met positieve lymfeklieren, T2 $\geq$ 3cm, T3,T4, elke N, M0)
- Meetbare ziekte: palpatie en/of radiologisch in de borst of lymfeklieren.
- Histologisch bewezen HER2-negatieve borstkanker in de naaldbiopsie (voorafgaand aan behandeling)
- Leeftijd $\geq$ 18 jaar
- WHO score 0-2
- Adequate beenmergfunctie (uiterlijk 2 weken voor start behandeling): Leukocyten $\geq$ 3.0 x 10⁹/l, neutrofielen $\geq$ 1.5 x 10⁹/l, trombocyten $\geq$ 100 x 10⁹/l
- Adequate leverfunctie (uiterlijk 4 weken voor start behandeling): bilirubin $\leq$ 1.5 x bovengrens van de normaalwaarde, ALAT and/or ASAT $\leq$ 2.5 x ,van de normaalwaarde Alkaline Phosphatase $\leq$ 5 x van de normaalwaarde

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Afstandsmetastasen (M1)
- Eerdere operatie aan de borst, uitgezonderd de diagnostische biopsie
- Eerdere chemotherapie of bestraling
- Andere maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering basaalcelcarcinoom of pre-invasief carcinoom van de cervix.
- Eerder bisfosfonaat gebruik
- Perifere neuropathie $>$ graad 2 ongeacht de oorzaak
- Cardiale ziekte zoals recente myocardinfarct, hartfalen of arritmieën
- Slechte gebits toestand
- Bekende allergie voor een van de bestanddelen van de onderzoeksmedicatie

- Zwangerschap of het geven van borstvoeding ten tijde van de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	06-07-2010
Aantal proefpersonen:	250
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cyclofosfamide
Generieke naam:	Endoxan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Doxorubicine
Generieke naam:	Doxorubicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Neulasta
Generieke naam:	Pegfilgrastim
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Taxotere
Generieke naam:	Docetaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zometa
Generieke naam:	Zoledronine zuur
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2009-016932-11-NL
CCMO	NL30600.058.09