

# Een gerandomiseerd, open-label, multicenter onderzoek ter beoordeling van een poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) remmer, SAR 240550 (BSI-201) tweemaal per week of eenmaal per week toegediend, in combinatie met gemcitabine/carboplatine, bij patiënten met gemetastaseerde triple negatieve borstkanker (mTNBC)

Gepubliceerd: 19-03-2010 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

Bepaling van de objective response rate (ORR: het percentage behandelde patiënten waarbij de tumor significant krimpt of verdwijnt) bij behandeling met SAR240550 één maal in een week (arm A) of twee maal in een week (arm B) in combinatie met...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON34839

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

TCD11418

## Aandoening

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

### Synoniemen aandoening

borstkanker, uitgezaaide triple negative borstneoplasmata

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Sanofi-aventis

**Overige ondersteuning:** sponsor: sanofi-aventis

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Borstkanker, Poly(ADP-ribose) Polymerase remmer, SAR240550

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Objective response rate. Deze zal elke 2 kuren bekeken worden.

### Secundaire uitkomstmaten

Effectiviteit.

- Clinical benefit rate (CBR): het percentage behandelde patiënten waarbij de tumor  $\geq 24$  weken stabiel blijft of significant krimpt of verdwijnt.
- Progressie-vrije overleving en totale overleving.

### Veiligheid

Veiligheidsparameters zullen worden bepaald middels standaard klinische en laboratoriumonderzoeken (hematologie, klinische chemie). Toxiciteit zal worden gegradeerd m.b.v. de \*common terminology criteria for adverse events (CTC AE).

## Moleculair biologische eigenschappen en farmacokinetiek

In een voor de patiënten optionele substudie zal gekeken worden naar de volgende punten:

- farmacogenetische eigenschappen van de tumor (o.a. BRCA1 en BRCA2 expressie)  $\leq 1$  maand voor start van de behandeling en aan het einde van de eerste kuur, middels tumor biopsies.
- farmacodynamiek middels bloedafname (in de eerste 6 weken) om de concentratie PAR (poly-ADP-ribose) te bepalen.
- farmacokinetiek middels bloedafname (in de eerste 6 weken) om het farmacokinetisch profiel van SAR240550 te bepalen.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Borstkanker is wereldwijd de meest voorkomende soort kanker bij vrouwen, met wereldwijd meer dan 1.2 miljoen nieuwe diagnoses per jaar en 500 000 sterfgevallen per jaar. De oestrogeen-receptor (ER), progesteron-receptor (PR) en humaan epidermale groeifactor (HER2) zijn biomarkers die gebruikt worden om de kans van slagen van behandelingen te voorspellen. Ongeveer 20% van alle borsttumoren zijn negatief voor alle 3 deze biomarkers. Triple negatieve borstkanker (TNBC) is vaak een agressieve vorm van borstkanker, met een hogere kans op uitzaaiingen en ondanks de huidige behandelingsmethode een lagere overlevingskans. Nog geen enkele behandeling is goedgekeurd specifiek voor de behandeling van TNBC.

SAR240550 is de eerste in een nieuwe klasse geneesmiddelen die de werking van het enzym poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) afremmen. PARP is betrokken bij reparatie van DNA en remming van dit enzym kan verhinderen dat beschadigde tumorcellen zich herstellen. Daardoor sterven de tumorcellen af of worden ze gevoeliger voor chemotherapie.

### Doel van het onderzoek

Bepaling van de objective response rate (ORR: het percentage behandelde patiënten waarbij de tumor significant krimpt of verdwijnt) bij behandeling met

SAR240550 één maal in een week (arm A) of twee maal in een week (arm B) in combinatie met gemcitabine/carboplatine chemotherapie in patiënten met uitgezaaide TNBC. Daarnaast zal ook gekeken worden naar de veiligheid en (in een deel van de patiënten) het moleculair-biologische profiel van de tumor en het farmacokinetisch profiel van SAR240550.

## **Onderzoeksopzet**

De studie is open label, gerandomiseerd.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

De studie is open label. Patiënten worden willekeurig ingedeeld in één van de twee behandelarmen. Arm A: Gedurende een behandelingskuur van 3 weken krijgen de patiënten op dag 1, 4, 8 en 11 een 60 minuten durend intraveneus infuus met 5,6 mg/kg SAR240550. Arm B: Gedurende een behandelingskuur van 3 weken krijgen de patiënten op dag 1, en 8 een 60 minuten durende IV-infuus met 11,2 mg/kg SAR240550. In beide behandelingsarmen krijgen de patiënten op dag 1 en dag 8 een behandeling met gemcitabine/carboplatine. De drie-wekelijkse kuren worden net zo lang herhaald, tot er sprake is van ziekteprogressie of onacceptabele bijwerkingen. De patiënte zal afhankelijk van de behandelingsarm 2 tot 4 maal per 3 weken per infuus in het ziekenhuis behandeld worden. Bij alle patiënten wordt op dag 1 en dag 8 van elke cyclus bloed afgenomen voor standaard hematologische en biochemische bepalingen. Daarnaast zal elke 6 weken een CT-scan gemaakt worden om de status van de tumor(en) te bepalen.

## **Inschatting van belasting en risico**

De bijwerkingen van gemcitabine (Gemzar®) en carboplatine (Carbosin®) zijn goed bekend, gezien deze middelen al jaren geregistreerd zijn voor behandeling van verschillende soorten tumoren.

Tot op heden zijn ongeveer 37 patiënten met SAR240550 als mono-therapie en 238 patiënten met SAR240550 als combinatie-therapie behandeld. Van die laatste groep zijn ongeveer 60 patiënten met triple negatieve borstkanker die, net als in de huidige studie, combinatietherapie met gemcitabine en carboplatine hebben gehad.

Uit de huidige resultaten blijkt dat het veiligheidsprofiel van de combinatie SAR240550/gemcitabine/carboplatine niet verschilt van die van de combinatie gemcitabine/carboplatine. De meest voorkomende bijwerkingen zijn neutropenie, anemie, trombocytopenie en vermoeidheid. In al deze bijwerkingen is er geen verschil zichtbaar tussen de groep die wel of niet SAR240550 kreeg toegediend.

De patiënte zal afhankelijk van de behandelingsarm 2 tot 4 maal per 3 weken per infuus in het ziekenhuis behandeld worden. Bij alle patiënten wordt op dag 1 en dag 8 van elke cyclus bloed afgenomen voor standaard hematologische en biochemische bepalingen. Daarnaast zal elke 6 weken een CT-scan gemaakt worden om de status van de tumoren te bepalen.

Als de patiënte ervoor kiest aan de substudie deel te nemen zal ze gevraagd worden om gedurende cycle 1 2 maal een nacht in het ziekenhuis te blijven. Voor deze substudie zullen in totaal 26 (arm A) of 22 (arm B) extra bloedmonsters worden afgenomen. In totaal gaat het voor de substudie om 78 (arm A) of 66 (arm B) ml bloed.

## Contactpersonen

### Publiek

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45 d-e  
2803 PE Gouda  
NL

### Wetenschappelijk

Sanofi-aventis

Kampenringweg 45 d-e  
2803 PE Gouda  
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)

- \*Histologisch bevestigde borstkanker die ER-negatief, PR-negatief en niet HER2 overexpresserend is met uitzaaiingen die meetbaar zijn volgens de RECIST 1.1 criteria.
- \* Behandelingsvoorgeschiedenis die bestaat uit:
  - nog niet behandeld zijn voor uitgezaaide borstkanker OF
  - 1 of 2 chemotherapeutische behandelingen voor uitgezaaide borstkanker
- \* Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0 of 1
- \*Goede orgaan en beenmergfunctie (zie protocol pagina 32 voor de bijbehorende labwaarden)
- \*Radiotherapie afgerond minstens 7 dagen voor de eerste dosis studiemedicatie wordt gegeven
- \*Uitzaaiingen in het centraal zenuwstelsel zijn onder bepaalde voorwaarden toegestaan (zie protocol pagina 32)
- \*Geen andere soorten kwaadaardige kanker vastgesteld (met uitzondering van non-melanoom huidkanker of een kwaadaardige tumor die >5 jaar geleden gediagnosticeerd en curatief behandeld is)

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

- \*Systemische antitumor therapie <14 dagen voor de eerste dosering van de studiemedicatie
- \*Eerdere behandeling met gemcitabine, carboplatine, cisplatine of een PARP-inhibitor.
- \*Adverse events (bepaald volgens de richtlijnen NCI-CTCAE v4) ontstaan door eerdere behandelingen zijn niet verbeterd tot graad 1.
- \*Alleen bot- of huiduitzaaiingen
- \*Ernstige medische aandoeningen die deelname aan de studie kunnen beïnvloeden (bijv. oncontroleerbare long- nier of leverfalen, oncontroleerbare infectie, hartziekten)
- \*Curatieve radiotherapie tijdens de behandelfase van de studie (paliatieve radiotherapie is wel toegestaan)
- \*Leptomeningeale ziekte of hersenmetastasen waarvoor steroïden of andere therapeutische interventie noodzakelijk zijn

## **Onderzoeksopzet**

### **Opzet**

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 27-05-2010  
Aantal proefpersonen: 10  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Carbosin  
Generieke naam: carboplatine  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Gemzar  
Generieke naam: gemcitabine  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 19-03-2010  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-05-2010  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 30-06-2010  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

|                     |                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 12-07-2010                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 20-08-2010                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 27-08-2010                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 14-02-2011                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                     |
| Datum:              | 28-06-2011                                                          |
| Soort:              | Amendement                                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam) |

## 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

EudraCT

CCMO

Ander register

### ID

EUCTR2009-016091-80-NL

NL30484.078.09

Zie sectie J