

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar everolimus gecombineerd met exemestaan bij de behandeling van postmenopauzale vrouwen met ER positieve, lokaal gevorderde of uitgezaaide borstkanker die ongevoelig is (geworden) voor letrozol of anastrozol.

Gepubliceerd: 25-05-2009 Laatst bijgewerkt: 06-05-2024

Vergelijking van de combinatiebehandeling van everolimus en exemestaan met alleen exemestaan ten aanzien van progressievrije overleving bij postmenopauzale vrouwen met ER positieve borstkanker die niet (meer) reageert op niet-steroïde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35415

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase III studie met RAD001 in vergevorderde of gemetastaseerde borstkanker

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstcarcinoom / borstkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, Everolimus, Exemestaan, gevorderd/gemetastaseerd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is progressie-vrije overleving, gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van de eerste gedocumenteerde progressie of overlijden door welke oorzaak ook. Wanneer de patient geen progressie vertoont of niet is overleden, dan zal de "cut-off" voor progressie-vrije overleving worden vastgesteld op de datum van de laatste tumor evaluatie.

Secundaire uitkomstmaten

- Vergelijking van de twee onderzoeksgroepen ten aanzien van algemene overleving (OS)
- Evaluatie van de twee onderzoeksgroepen ten aanzien van
 - o Algehele responspercentage (ORR)
 - o Tijd tot achteruitgang van ECOG performancestatus
 - o Veiligheid
 - o Veranderingen in scores met betrekking tot kwaliteit van leven (QoL) in de loop der tijd

o Percentage klinisch voordeel (CBR)

- Samenvatting tijd tot respons en duur van respons in de twee onderzoeksgroepen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 70% van alle invasieve vormen van borstkanker testen bij de diagnose positief voor ER- en/of PgR-expressies. Deprivatie van door oestrogeen aangestuurde signalen met het antioestrogeen tamoxifen is al meer dan dertig jaar de belangrijkste vorm van hormoonbehandeling. Hoewel behandelingen waarbij de ER-functies worden verstoord, zoals tamoxifen, substantieel hebben bijgedragen aan verlaging van sterfte onder patiënten in een gevorderd stadium van borstkanker, reageert hoogstens 50-60% van patiënten met ER-positieve borstkanker op antioestrogeentherapie. Daarom zijn er een aantal aromataseremmers dat de perifere oestrogeensynthese remt, ontwikkeld voor de behandeling van gevorderde borstkanker. De derde generatie aromataseremmers kan ruwweg in twee groepen worden ingedeeld: niet-steroïde aromataseremmers (NSAI), voornamelijk letrozol (Femara®) en anastrozol (Arimidex®), en de steroïde aromataseremmer exemestaan (Aromasin®).

Er zijn momenteel geen behandelingen die specifiek zijn goedgekeurd voor postmenopauzale vrouwen met ER-positieve borstkanker na hernieuwd optreden of progressie bij gebruik van een niet-steroïde aromataseremmer (letrozol of anastrozol). Tot op de dag van vandaag wordt nog steeds niet voorzien in de medische behoefte aan behandeling van deze patiënten.

Activering van de mTOR-keten is een belangrijke verandering in aanpassingsvermogen achter endocriene resistentie. Onderzoek naar resistentiemechanismen heeft aangetoond dat de verschillende signaaltransductiemechanismen worden geactiveerd om te ontsnappen aan het effect van endocriene therapie. Everolimus is een sirolimusderivaat dat als een signaaltransductieremmer werkt. Een belangrijk aspect van het antitumoreffect van everolimus is zijn potentieel om zowel direct op tumorcellen in te werken (om groei te remmen) als indirect (door angiogenese te remmen en antivasculaire eigenschappen te vertonen). Everolimus en letrozol remmen op synergetische wijze proliferatie van borstkankercellen. Remming van mTOR biedt aanvullende werkzaamheid bij langdurige oestrogeendeprivatie en kent een acceptabele mate van verdraagbaarheid bij neoadjuvante therapie.

Doel van het onderzoek

3 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar everolimus ... 3-05-2025

Vergelijking van de combinatiebehandeling van everolimus en exemestaan met alleen exemestaan ten aanzien van progressievrije overleving bij postmenopauzale vrouwen met ER positieve borstkanker die niet (meer) reageert op niet-steroïde aromataseremmers.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, internationaal fase-III-onderzoek in meerdere centra.

Patiënten zullen in een verhouding van 2:1 worden gerandomiseerd en krijgen geblindeerd ofwel everolimus of overeenkomstige placebo naast niet-geblindeerd exemestaan (dagelijks een tablet van 25 mg). Aangezien de veiligheid van exemestaan al grondig is vastgesteld, kunnen door deze randomisatieverhouding meer gegevens uit de experimentele groep worden verzameld zodat de veiligheid van de combinatie everolimus met exemestaan beter onderzocht kan worden.

Behandeling in het kader van het onderzoek zal voortduren tot progressie, ontoelaatbare toxiciteit of intrekking van deelname aan het onderzoek. Verdere behandeling na progressie zal aan het oordeel van de onderzoeker worden overgelaten. Proefpersonen in de placebogroep mogen bij progressie niet overstappen naar de everolimusgroep, omdat everolimus nog steeds een experimenteel geneesmiddel is voor patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen in een verhouding van 2:1 worden gerandomiseerd en krijgen geblindeerd ofwel everolimus (2 tabletten van 5 mg per dag) of overeenkomstige placebo, naast niet-geblindeerd exemestaan (dagelijks 1 tablet van 25 mg).

Inschatting van belasting en risico

- Elke mogelijke bijwerking van everolimus en/of exemestaan.
- Stralingsbelasting van Röntgenfoto's en/of CT-scans.
- Het afnemen van bloed kan een blauwe plek, een bloeding op de plek van infectie of een stolsel veroorzaken, en , in zeldzame gevallen, een infectie.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Raapopseweg 1
6824 DP Arnhem
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)

- Volwassen vrouwen (* 18 jaar) met gemetastaseerde of plaatselijk gevorderde borstkanker die niet genezen kan worden door middel van operatie of radiotherapie.
- Histologische of cytologische bevestiging van oestrogeenreceptorpositieve (ER+)-borstkanker.
- Postmenopauzale vrouwen.
- Ziekte reageert niet (meer) op niet-steroïde aromataseremmers (NSAI).
- Radiologische of klinische aanwijzingen van hernieuwd optreden of progressie bij de laatste systemische behandeling voorafgaand aan randomisatie.
- ECOG performancestatus van * 2.
- Patiënten moeten:
 1. Minstens één laesie hebben die in minstens één dimensie met conventionele beeldvormende technieken * 20 mm of met een spiraal CT-scan of MRI * 10 mm nauwkeurig kan worden gemeten,
of
 2. botlaesies: lytische of gemengde (lytische + sclerotische) indien ziekte niet kan worden

gemeten.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met overexpressie van HER2 op grond van plaatselijke laboratoriumonderzoeken (immunohistochemische aankleuring 3+ of positieve hybridisatie in situ).
- Patiënten met uitsluitend niet-meetbare laesies die geen botmetastase zijn (bv. pleuravocht, ascites, etc.).
- Patiënten die meer dan één chemotherapiebehandeling hebben gehad voor gevorderde borstkanker.
- Eerdere behandeling met exemestaan of mTOR-remmers.
- Bekende overgevoeligheid voor mTOR-remmers, bv. Sirolimus.
- Een andere maligniteit binnen vijf jaar voorafgaand aan randomisatie.
- Radiotherapie binnen vier weken voorafgaand aan randomisatie.
- Momenteel worden behandeld met hormoonvervangende therapie, tenzij die gestopt wordt voorafgaand aan randomisatie.
- Symptomatische hersenmetastasen of metastasen in andere delen van het centrale zenuwstelsel.
- Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met immunosuppressiva of chronische corticosteroïden op het moment van onderzoeksdeelname.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	30-07-2009

Aantal proefpersonen: 35
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Aromasin
Generieke naam: Exemestaan
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: nvt
Generieke naam: Everolimus

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-05-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-07-2009
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-07-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-04-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-05-2010
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

Goedgekeurd WMO

Datum:	27-05-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Noord-Holland (Alkmaar)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 22-09-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Noord-Holland (Alkmaar)

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	EUCTR2008-008698-69-NL
CCMO	NL28031.094.09