

# Een open, gerandomiseerd fase III onderzoek ter vergelijking van behandeling met letrozole (Femara®) gedurende 2.5 en 5 jaar van patiënten die tevoren zijn behandeld voor hormoongevoelige borstkanker in een vroeg stadium

Gepubliceerd: 19-12-2006 Laatste bijgewerkt: 11-05-2024

Primair: geeft 5 jaar verlengde adjuvante behandeling met letrozol een betere ziektevrije overleving dan 2,5 jaar verlengde adjuvante behandeling bij patiënten die tevoren een endocriene behandeling van 5 jaar hebben gehad vanwege hormoongevoelige...

|                             |                                                               |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <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-OMON39762

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

IDEAL

### Aandoening

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

### Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Leids Universitair Medisch Centrum  
**Overige ondersteuning:** Novartis, Novartis; Pinkribbon

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Borstkanker, IDEAL, letrozol, Verlengd adjuvant

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

DFS.

### Secundaire uitkomstmaten

DDFS, OS, contralaterale borstkanker, bijwerkingen.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

In meeste studies over langdurige vroege adjuvante behandeling van hormoongevoelig mammacarcinoom werd 5 jaar lang behandeld, hetzij met het anti-oestrogeen tamoxifen of (tamoxifen gevolgd door) een aromataseremmer (AI). Het is onduidelijk of 5 jaar de optimale behandelduur is. In de MA.17 studie, waarvan recent resultaten bekend zijn geworden, werd na 5 jaar tamoxifenbehandeling gerandomiseerd tussen de AI letrozol en placebo gedurende opnieuw 5 jaar. Er werd een gunstig effect van letrozolbehandeling gezien. Het effect op de ziektevrije overleving (disease free survival, DFS) nam bovendien toe met de behandelduur. In de groep met positieve klieren werd die laatste ook gezien voor de totale overleving (overall survival, OS) en distant free survival (DDFS). De MA.17 studie toonde ook aan dat patiënten uit de placebogroep die na deblindering omgezet werden naar letrozol, een gunstigere DFS hadden dan patiënten die doorgingen met placebo. Hetzelfde gold voor het ontstaan van een tumor in de andere borst. Dit betekent dat het gunstige effect van letrozol niet alleen optreedt als het middel direct na het staken van tamoxifen wordt gestart, maar ook als er een therapievrij interval is geweest van 2-2,5 jaar.

De veiligheid en verdraagbaarheid van letrozol in de MA.17 studie waren goed.

Er zijn op dit moment geen gegevens over het verlengen van de adjuvante behandeling na 5 jaar AI behandeling of een sequentiële behandeling met 2-3 jaar tamoxifen, gevolgd door een AI. Van tamoxifen is een (onverklaard) carry-over effect bekend, met andere woorden, het recidiepercentage is na staken lager in vergelijking met niet voorbehandelde patiënten. Het is nog onbekend of Als dit effect ook bezitten.

Het is bekend dat het risico op terugkeer van de ziekte langer dan 10 jaar aanwezig blijft. Daarom is het van belang om de nog openstaande vragen rond een adjuvante behandeling van meer dan 5 jaar te beantwoorden.

Op basis van het bovenstaande is de IDEAL studie opgezet voor patiënten die gedurende 5 jaar in de adjuvante setting zijn behandeld met tamoxifen of met een AI of met een sequentiële behandeling van beide. Het therapievrije interval tussen deze behandeling en opname in de IDEAL studie mag 2 jaar zijn. De behandelduur met letrozol zal 2,5 of 5 jaar zijn.

Nevenstudie 1: Er is weinig bekend over de invloed van leefgewoonten en therapietrouw op het ontstaan en beloop bij borstkanker. Om een eventuele relatie tussen de levensstijl, de prognose en de kwaliteit van leven van de patient vast te stellen, zullen er twee vragenlijsten vooraf en gedurende de behandeling worden afgenomen.

Nevenstudie 2: Er worden steeds meer markers ontdekt die kunnen voorspellen of eventuele adjuvante hormonale therapie of chemotherapie geïndiceerd is op basis van het risico van terugkeer van de ziekte. Echter is geen van deze markers gevalideerd in verlengde hormonale therapie. Derhalve zullen wij op het oorspronkelijke tumormateriaal translationeel onderzoek verrichten waarin zowel huidige, niet gevalideerde markers worden gevalideerd, maar ook nieuwe markers zullen worden geïdentificeerd.

## **Doel van het onderzoek**

Primair: geeft 5 jaar verlengde adjuvante behandeling met letrozol een betere ziektevrije overleving dan 2,5 jaar verlengde adjuvante behandeling bij patiënten die tevoren een endocriene behandeling van 5 jaar hebben gehad vanwege hormoongevoelige borstkanker in een vroeg stadium. Secundair: OS, DDFS, contralaterale borstkanker, veiligheid en verdraagbaarheid.

Nevenstudie 1: Het vaststellen van een relatie tussen de levensstijl, de prognose en de kwaliteit van leven van de patient.

Nevenstudie 2: Het identificeren en valideren van voorspellende markers voor therapie-effect van verlengde hormonale therapie en late terugkeer van de ziekte na verlengde hormoontherapie.

## **Onderzoekopzet**

Open fase III multicenteronderzoek in Nederland. 1823 patiënten. Randomisatie: letrozol, 2,5 mg per dag, gedurende 2,5 of 5 jaar. Vroegtijdige beëindiging in geval van ernstige toxiciteit of recidief. Recruteringsperiode 2,5 jaar, follow-up 7,5 jaar. Onafhankelijke data safety monitoring committee. Interim-analyse (alleen effectiviteit) na 63 events.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Letrozol gedurende 2,5 of 5 jaar.

### **Inschatting van belasting en risico**

Letrozol is geregistreerd, zij het niet voor de te bestuderen indicatie. Deelname aan het onderzoek leidt niet tot een wezenlijke extra belasting in de zin van extra bezoeken. Geen invasieve verrichtingen.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
LEIDEN 2333 ZA  
NL

### **Wetenschappelijk**

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
LEIDEN 2333 ZA  
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 bewezen adenocarcinoom van de borst, geen metastasen bij diagnose.
- ER en of PgR positieve borstkanker.
- Postmenopausaal.
- Volgens plan verlopen adjuvante therapie met tamoxifen, AI of sequentiële behandeling met beide, niet langer dan 2 jaar voor randomisatie beëindigd.
- Geen tekenen van recidief (inclusief contralaterale borst) bij randomisatie.
- WHO performance status < 2.

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

- Onbehandelde hyperlipidemie (totaal cholesterol  $\geq 7.75$  mmol/L, triglyceriden  $\geq 2.5 \times$  ULN).
- Gelijktijdig gebruik van andere aromataseremmers.
- Gelijktijdig gebruik van chemotherapie.
- Gelijktijdig gebruik van HRT or SERMS. HRT moet een maand tevoren gestopt zijn.
- Andere maligniteiten (tenzij ziektevrij in de afgelopen 5 jaar), behalve adequaat behandeld basaalcel huidcarcinoom of CIS van de cervix.
- Andere relevante ziekten.
- Bekende HIV-infectie.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                       |
|------------------|-----------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                     |
| Type:            | Interventie onderzoek |
| Onderzoeksmodel: | Parallel              |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd        |

|           |                         |
|-----------|-------------------------|
| Blinding: | Open / niet geblindeerd |
| Controle: | Actieve controle groep  |
| Doel:     | Behandeling / therapie  |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 01-04-2007            |
| Aantal proefpersonen:   | 1823                  |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Femara                                           |
| Generieke naam: | letrozol                                         |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                     |
|---------------------|-------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 19-12-2006                          |
| Soort:              | Eerste indiening                    |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 27-03-2007                          |
| Soort:              | Eerste indiening                    |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 10-08-2009                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |
| Goedgekeurd WMO     |                                     |
| Datum:              | 04-11-2014                          |
| Soort:              | Amendement                          |
| Toetsingscommissie: | METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden) |

## 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  | EUCTR2006-003958-16-NL |
| CCMO     | NL15375.058.06         |

## Resultaten

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Einddatum onderzoek:      | 24-11-2021 |
| Totaal aantal deelnemers: | 1824       |