

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase II onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van TKI258 in combinatie met fulvestrant bij postmenopauzale patiënten met HER2- en HR+ borstkanker en tekenen van ziekteprogressie tijdens of na voorafgaande endocriene behandeling (CTKI258A2210)

Gepubliceerd: 15-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair: Behandel-effect van TKI258 in combinatie met fulvestrant versus fulvestrant alleen op progressievrije overleving (voor beide groepen, nl. met FGF-amplificatie en onafhankelijk van FGF-amplificatie). Secundair: Overall response rate (in beide...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39886

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TKI258+fulvestrant in postmenopausale HER2- en HR+ borstkanker patiënten

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

lokaal gevorderde borstkanker, uitgezaaide borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dovitinib, fase II, fulvestrant, gevorderd borstkanker

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Progressievrije overleving

Secundaire uitkomstmaten

Overall response rate, responsduur, overall survival, veiligheid, kwaliteit van leven, tijd tot verslechtering van ECOG performance status, PK parameters.

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

Adjuvante endocriene behandeling is effectief bij hormoonreceptor positieve vroege borstkanker, maar toch wordt tot 20% van de patiënten met metastasering geconfronteerd. De systemische behandeling van gevorderde borstkanker is palliatief. Daarom is er doorgaans een voorkeur voor de weinig belastende endocriene behandeling in geval van HR positiviteit. Er zijn nu diverse endocriene middelen beschikbaar, die doorgaans sequentieel toegepast worden. Uiteindelijk vertonen de meeste patiënten resistentie tegen de individuele, sequentieel toegepaste middelen. Het overkomen van deze resistentie is dus kritisch om maximaal profijt te hebben van de bestaande middelen. Fulvestrant is geregistreerd voor de behandeling van HR positieve borstkanker na recidief of progressie tijdens anti-oestrogene therapie bij postmenopauzale patiënten. Er zijn echter aanwijzingen dat fulvestrant niet alleen werkzaam is na falen op tamoxifen, maar ook op aromataseremmers. Fulvestrant wordt in

diverse behandelrichtlijnen als optie genoemd voor HR+/HER2- patiënten met bot- of soft tissue- of asymptomatische orgaanziekte.

TKI258, dat de fibroblast groeifactor (FGF) receptor 1 remt, kan mogelijk de resistentie tegen endocriene therapie remmen, die verband houdt met de FGF keten amplificatie. In combinatie met fulvestrant zou dit het resultaat kunnen verbeteren. Daarnaast heeft TKI258 ook anti-angiogenetische eigenschappen via de invloed op de vascular endothelial growth factor receptor en de platelet-derived growth factor receptor. Dit zou extra voordelen kunnen opleveren van de combinatie.

De bescheiden werkzaamheid van de huidige endocriene behandelingen met een mediane overleving van maximaal 2 jaar voor 2e lijnsbehandeling, onderstreept de medische behoefte aan betere behandelingen voor gevorderde/gemetastaseerde HR+ borstkanker en dus aan nieuwe behandelopties.

In deze fase II studie wordt de veiligheid en werkzaamheid van de combinatieve van TKI258 en fulvestrant vergeleken met die van fulvestrant plus een placebo bij postmenopauzele patiënten met HR+/HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, die tijdens of na endocriene behandeling met een anti-oestrogeen of een aromataseremmer progressief zijn geworden. Verder wordt onderzocht of de combinatie gunstig werkt bij patiënten met FGF-amplificatie versus degenen zonder deze amplificatie.

Doel van het onderzoek

Primair: Behandeleffect van TKI258 in combinatie met fulvestrant versus fulvestrant alleen op progressievrije overleving (voor beide groepen, nl. met FGF-amplificatie en onafhankelijk van FGF-amplificatie).

Secundair: Overall response rate (in beide genoemde groepen), responsduur, overall survival, veiligheid, kwaliteit van leven, tijd tot verslechtering van ECOG performance status, PK.

Onderzoeksopzet

Multicenter gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase II onderzoek met parallelle groepen.

Onderzoek van bestaand of vers tumorweefsel naar FGF-amplificatie status.

Randomisatie (1:1) naar behandeling met:

* fulvestrant (500 mg i.m. per 4 weken; 1e 3 injecties met 2 weken tussenruimte) + TKI258 (500 mg, 5 dagen op / 2 dagen af)

* fulvestrant (500 mg i.m. per 4 weken; 1e 3 injecties met 2 weken tussenruimte) + placebo.

Event-driven.

Follow-up voor overleving.

Interim-analyse gepland zie protocol paragraaf 4.2).

Onafhankelijke DMC.

150 patiënten (90 met FGF-amplificatie, 60 zonder FGF-amplificatie).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met TKI258 of placebo in combinatie met fulvestrant.

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van studiemedicatie.

Belasting: Studieduur in principe tot ziekteprogressie, onaandragbare bijwerkingen of overlijden. Daarna optionele follow-up voor overleving. 9 bezoeken tot behandelweek 9, daarna 1x per 4 weken.

I.m. injecties 5 ml (2 per keer) eens per 4 weken; 1e 3 injecties met 2 weken tussenruimte.

Lichamelijk onderzoek.

Bloedafname 5-15 ml/keer; daarnaast ca. 15 ml in totaal voor PK.

Urineonderzoek.

ECG.

Echocardiografie of MUGA-scan.

Tumorevaluaties conform reguliere behandeling.

Vragenlijsten (QLQ-C30 en BR23).

Optioneel farmacogenetisch bloedonderzoek (6ml).

Optioneel tumorbiopsie 2x voor biomarkeronderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1
Arnhem 6824DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1
Arnhem 6824DP
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)

- * Postmenopauzale (* 18 jaar) vrouwen met HER2-, HR+ (gebaseerd uit analyse van meest recente bipt) lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, niet in aanmerking komend voor curatieve behandeling door operatie of radiotherapie. Postmenopauzale status definitie: zie protocol pagina 35 voor details
- * Borstkanker progressief tijdens of na voorafgaande endocriene therapie. Zie protocol pagina 35-36 voor details.
- * Meetbare ziekte (RESIST criteria) of niet meetbare lytische of gemengde (lytisch en blastisch) botlesies.
- * ECOG performance status 0-2.
- * Labwaarden volgens protocol. zie protocol pagina 35-36 voor details.
- * Volledig herstel van voornaamste bijwerkingen van voorafgaande radiotherapie en van alle medicijn-gerelateerde bijwerking van vorige behandeling
- * Bestaand of vers tumormonster voor bepaling van FGF amplificatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Huidig bewijs of in het verleden van CNS of leptomeningeale metastasen.
- * HER2 overexpressie (IHC 3+ of FISH).
- * Tevoren behandeld met
 - Fulvestrant of FGFR remmers.
 - Meer dan 1 lijn hormonale therapie voor gevorderde/gemetastaseerde ziekte.
 - Chemotherapie voor gevorderde of gemetastaseerde borstkanker.
 - Laatste toediening van kleincellige moleculaire therapie tegen kanker * 2 weken voor de start van het onderzoeksgeneesmiddel.
 - Laatste toediening van een monoklonaal antilichaam, immunotherapie, hormonale therapie of chemotherapie tegen kanker (behoudens nitrosureas en mitomycine-C) * 4 weken of laatste toediening van hormonale therapie * 2 weken voor de start van het onderzoeksgeneesmiddel.

- Laatste toediening van nitrosurea of mitomycine-C * 6 weken voor de start van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Radiotherapie * 4 weken voor de start van het onderzoeksgeneesmiddel (palliatieve radiotherapie voor botlesies * 2 weken voor de start van het onderzoeksgeneesmiddel toegestaan).
- Patienten die * 4 weken voor de start van de onderzoeksbehandeling een grote operatie hebben ondergaan of patienten die nog niet zijn hersteld van de bijwerkingen van een dergelijke therapie
- Patienten met voorgeschiedenis van longembolie of onbehandelde diepe veneuze trombose in de voorafgaande 6 maanden
- falen hartfunctie of klinisch significante hart aandoening
- cirrhoris of chronische actieve/persistente hepatitis (voor verdere details zie blz 44 protocol excl criteria 20)

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-10-2012
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	dovitinib
Generieke naam:	dovitinib

Soort:	Geneesmiddel
Merksnaam:	Faslodex
Generieke naam:	fulvestrant
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-03-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-06-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-09-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-09-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2013
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2011-001230-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01528345
CCMO	NL39804.068.12