

Gerandomiseerd, open onderzoek van abiraterone acetaat (JNJ212082) plus prednison met of zonder exemestaan bij vrouwen na de menopauze met ER-positieve gemetastaseerde borstkanker die progressief is na een behandeling met letrozol of anastrozol

Gepubliceerd: 16-08-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

Het primaire doel is het beoordelen van de veiligheid en effectiviteit van abiraterone met prednison en abiraterone met prednison gecombineerd met exemestaan, elk vergeleken met exemestaan alleen in postmenopausale vrouwen met ER+ gemetastaseerd...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON39939

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

212082BCA2001

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Janssen Cilag International N.V. in Nederland vertegenwoordigd door Janssen Cilag B.V.

Overige ondersteuning: Janssen-Cilag International

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: abiraterone acetaat, gemetastaseerde ziekte, mammacarcinoom, oestrogeenreceptor positief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire effectiviteitseindpunt, progressie vrije overleving, wordt gemeten vanaf het moment van randomisatie tot een van de volgende zaken:

- ziekte progressie (zoals gedefinieerd in sectie 9.2.1 van het protocol)
- overlijden, ongeacht waaraan

Secundaire uitkomstmaten

De totale overleving zal worden gemeten vanaf het moment van randomisatie tot de datum van overlijden, ongeacht de oorzaak. De overlevingsduur van de nog in leven zijnde patiënten zal worden gecensureerd op de laatste datum waarop de patient nog in leven bleek of als lost to follow-up moest worden beschouwd.

Het totale respons percentage wordt gedefinieerd als het deel van de patiënten dat voldoet aan de criteria voor respons ten opzichte van het aantal patiënten in de ITT populatie. Totale respons voor meetbare ziekte is gedefinieerd als een patiënt waarbij de beste overall respons, compleet of partieel, gebaseerd is op de RECIST criteria.

Door patient gerapporteerde effecten (PRO's) EORTC-C30, EQ-5D-5L en BPI-SF
pijn-intensiteitsschaal

Veranderingen in endocriene markers (estradiol, testosteron, estron en andere
bio markers)

Farmacokinetiek van abiraterone en exemestaan

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In deze fase 2 studie wordt bekeken of oestrogeen receptor signalering belangrijk blijft voor de groei van borstkanker in geval aromatase remming niet langer werkzaam blijkt in post menopausale vrouwen met oestrogeen receptor positief gemetastaseerd mammacarcinoom. De studie kijkt ook naar de vraag of gecontinueerde aromatase remming door middel van het gebruik van exemestane nodig is om oestrogeen biosynthese maximaal te onderdrukken bij het gebruik van abiraterone.

Hypothese:

Abiraterone acetaat met prednison en abiraterone acetaat met prednison gecombineerd met exemestaan, elk vergeleken met exemestaan alleen, zijn veilig en verlengen de progressie vrije overleving in post menopausale vrouwen met oestrogeenreceptor positief gemetastaseerd mammacarcinoom dat nog gevoelig is voor behandeling met endocriene therapie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel is het beoordelen van de veiligheid en effectiviteit van abiraterone met prednison en abiraterone met prednison gecombineerd met exemestaan, elk vergeleken met exemestaan alleen in postmenopausale vrouwen met ER+ gemetastaseerd mammacarcinoom progressief na therapie met anastrozol of letrozol.

Secundaire doelen zijn het beoordelen van de veiligheid en effectiviteit van abiraterone met prednison en abiraterone met prednison gecombineerd met exemestaan, elk vergeleken met exemestaan alleen in postmenopausale vrouwen met ER+ gemetastaseerd mammacarcinoom progressief na therapie met anastrozol of letrozol met betrekking tot:

- totale overleving
- totaal respons percentage
- door patient gerapporteerde effecten (PRO's) EORTC-C30, EQ-5D-5L en BPI-SF pijn-intensiteitsschaal
- endocriene markers (estradiol, testosteron, estron en andere bio markers)
- farmacokinetiek van abiraterone en exemestaan

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, open-label, parallel-groep, multicentre fase 2 studie van abiraterone acetaat met prednison en abiraterone acetaat met prednison gecombineerd met exemestaan, elk vergeleken met exemestaan alleen in post menopausale vrouwen met ER+ gemetastaseerd mammacarcinoom progressief na behandeling met anastrozol of letrozol. In circa 65 centra in Noord Amerika, Europa en Azië zullen ongeveer 300 patiënten gerandomiseerd worden naar 3 behandelgroepen (100/groep).

De clinical cutoff voor de geplande interim analyse (110 [50%] progressie events of overlijdens) vindt plaats op 14 December 2012. Op het moment van de clinical cutoff, was er veiligheidsdata beschikbaar van 231 patienten. De data review committee (DRC) bekeek de doeltreffendheid en veiligheidsresultaten van de interim analyse. Op basis van de DRC aanbevelingen, zoals beschreven in sectie 3.1 van het protocol, werden volgende veranderingen aangebracht in Amendment INT-5:

- De randomizatie ratio zal nu 1:1 zijn met randomizatie in de abiraterone acetaat plus prednison plus exemestaan groep of exemestaan alleen groep. Er zal niet langer gerandomiseerd worden in de abiraterone acetaat plus prednison groep.
- Geen crossover is toegestaan. Proefpersonen die ziekteprogressie vertonen dienen de studie medicatie stop te zetten.
- Proefpersonen die gerandomiseerd werden in de abiraterone acetaat plus prednison groep voor de implementatie van Amendment INT-5 kunnen beslissen of zij de behandeling met de studie medicatie al dan niet wensen verder te zetten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden willekeurig in een 1:1 ratio toegewezen aan een van de volgende behandelarmen: 1. AA 1gr/dag, prednison 5 mg/dag en exemestaan 25 mg/dag 2. exemestaan 25 mg/dag

Inschatting van belasting en risico

Dit is variabel per patiënt en per bezoek en mogelijk per ziekenhuis. Het aantal bezoeken is bijvoorbeeld ook erg afhankelijk van de duur van de behandelingsfase. Zie hiervoor de "time and event schedule" in het protocol. Het normale aantal bezoeken voor deze patiëntenpopulatie kan per ziekenhuis

variëren. Het is daarom moeilijk aan te geven wat er aan extra bezoeken zal worden afgelegd in het kader van deze studie.

De risico's verbonden aan routine onderzoeken als MUGA, CT, venapunctie en tumorbiopsie (dit laatste alleen indien van toepassing).

zie verder de patiënteninformatie en de investigator brochure en SmPC over de (mogelijke) risico's verbonden aan de onderzoeksmiddelen (resp. abiraterone, exemestane en prednison)

Contactpersonen

Publiek

Janssen Cilag International N.V. in Nederland vertegenwoordigd door Janssen Cilag B.V.

Dr Paul Janssenweg 150
Tilburg 5026 RH
NL

Wetenschappelijk

Janssen Cilag International N.V. in Nederland vertegenwoordigd door Janssen Cilag B.V.

Dr Paul Janssenweg 150
Tilburg 5026 RH
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)

1. Vrouwen *18 jaar en postmenopausaal; hetgeen blijkt uit een van de volgende zaken:
 - bilaterale, chirurgische ovariectomie
 - leeftijd *60 years
 - age <60 years, met amenorrhoe *24 months en follikel-stimulerend hormoon en luteïniserend hormoon concentraties binnen de postmenopausale range;
2. ER+, Her2-gemetastaseerd mamma carcinoom, binnen 7 dagen voor randomisatie geconfirmeerd aan de hand van FFPE weefsel van de primaire mammatumor of van een metastase. Als het weefsel is verkregen van een metastase, dient het verkregen te zijn gedurende of binnen 6 maanden na het stoppen van anastrozole of letrozole.;
3. Patiënten met ziekte beperkt tot het skelet, mogen worden geïnccludeerd.;
4. Ziekte moet gevoelig zijn gebleken voor anastrozole of letrozole therapie vóór de ziekte progressief werd. Gevoeligheid voor anastrozole of letrozole wordt gezien als stabiele ziekte of beter *6 maanden in de gemetastaseerde setting of progressie vrij *2 years in de adjuvante setting.;
5. Niet meer dan twee eerdere lijnen therapie in de gemetastaseerde setting, waarvan niet meer dan een chemotherapie [NB: gelijktijdige combinatie behandeling wordt gezien als één therapielijn] ;
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score *1;
7. Laboratoriumwaarden gedurende screening:
 - * hemoglobine *10.0 g/dL
 - * neutrofiële granulocyten * $1.5 \times 10^9/L$
 - * trombocyten * $100 \times 10^9/L$
 - * total bilirubine *1.5 x bovengrens normaalwaarde (ULN)
 - * alanine (ALT) en aspartate (AST) aminotransferase *2.5 x ULN
 - * alkalische fosfatase *6 x ULN tenzij botmetastasen zonder leverstoornis
 - * serum kreatinine <1.5 x ULN of kreatinine klaring *50 mL/min
 - * serum kalium *3.5 mM
 - * serum albumine *3.0 g/dL
 - * prothrombine tijd (PT) and partiële thromboplastine tijd (PTT) binnen normaalwaarden[Uitzondering: PT en international normalized ratio (INR) zullen abnormaal verlengd zijn bij patiënten die warfarine gebruiken];
8. Systolische bloeddruk <160 mm Hg en diastolische bloeddruk <95 mm Hg [NB: Hypertensie gecontroleerd door middel van antihypertensiva is toegestaan].;
9. Cardiale ejectie fractie *50% bepaald door middel van MUGA of ECHO binnen 4 weken voor randomisatie.;
10. Als patiënt een bisfosfonaat of denosumab krijgt, moet de dosis stabiel geweest zijn gedurende tenminste twee toedieningen voor randomisatie.;
11. Bereid en in staat zich aan de voorschriften en beperkingen zoals gespecificeerd in het protocol te houden;
12. Tekent een informed consent formulier binnen 4 weken voor randomisatie waaruit blijkt dat zij het doel en de procedures met betrekking tot de studie begrepen heeft en bereid is deel te nemen aan de studie.;
13. Tekent binnen 4 weken voor randomisatie het informed consent formulier met betrekking tot het farmacogenetica onderzoek, waaruit de bereidheid deel te nemen aan het farmacogenetica deel van het onderzoek blijkt [NB: weigering in te stemmen met dit deel van het onderzoek sluit de patient niet uit van deelname aan het hoofddeel van de studie].

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. eerdere behandeling met exemestaan, ketoconazole, aminoglutethimide, of een CYP17 remmer; 2. Antikanker immunotherapie of onderzoeksgeneesmiddel binnen 4 weken voor randomisatie, of antikanker radiotherapie (met uitzondering van palliatieve RT) of antikanker endocriene therapie binnen 2 weken voor randomisatie [NB: Potentiële patiënten mogen geen anastrozole, letrozole, fulvestrant, of enige chemotherapie gehad hebben in de twee weken voorafgaand aan studiedeelname (voor bevacizumab geldt tenminste 3 weken)]; 3. ernstige of niet onder controle zijnde niet-maligne aandoening, inclusief actieve, niet onder controle zijnde infectie; 4. Klinische of biochemische aanwijzingen voor hyperaldosteronemie of verminderde hypofysewerking; 5. Iedere afwijking die, naar de mening van de onderzoeker, het welzijn van de patiënt in gevaar kan brengen of protocol specifieke beoordelingen kan verhinderen, beperken of beïnvloeden; 6. Ingrijpende thoracale of abdominale chirurgie of traumatische verwondingen binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie of geplande chirurgie gedurende studiedeelname of de eerste 4 weken na de laatste dosis van de studiemedicatie [NB: Patienten met geplande chirurgie die zal plaatsvinden onder lokale anesthesie zijn niet uitgesloten van studiedeelname.]; 7. Aanhoudende *Graad 2 toxiciteit ongeacht de oorzaak [NB: Chemotherapie-geïnduceerde alopecia en graad 2 perifere neuropathie zijn toegestaan.]; 8. Symptomatische centraal zenuwstelsel- of leptomeningeale aandoeningen; 9. Gastrointestinale aandoening die de absorptie van de onderzoeksmedicatie kan beïnvloeden; 10. Actieve of niet onder controle zijnde autoimmuun ziekte die behandeling met corticosteroïden zou kunnen vereisen; 11. Actieve of symptomatische virale hepatitis of chronische lever aandoening; 12. Voorgeschiedenis van klinisch significante hartziekte, dwz myocard infarct of arteriele thrombose binnen 6 maanden, ernstige of onstabiele angina, of New York Heart Association Class III or IV hart ziekte; 13. Bekende allergieën, overgevoeligheid of intolerantie voor abiraterone acetaat, exemestaan, prednison of hun bestanddelen; 14. Contraindicaties voor het gebruik van exemestaan of prednison volgens de lokale bijsluiter; 15. heeft een onderzoeksmiddel gehad (inclusief vaccins in onderzoek) of een invasief medical device in onderzoek binnen de 4 weken voorafgaand aan de eerste onderzoeksmedicatie of neemt momenteel deel aan een studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-02-2012
Aantal proefpersonen:	24
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:	Prednison
Generieke naam:	prednison
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zytiga
Generieke naam:	abiraterone acetaat
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	

Datum:	10-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2011-000621-80-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01381874
CCMO	NL36667.029.11