

Gerandomiseerd preoperatief farmacodynamisch onderzoek naar de biologische activiteit van LEE011 plus letrozole in vergelijking met letrozole alleen bij primaire borstkanker (CLEE011A2201)

Gepubliceerd: 30-08-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doel: Schatting van de antiproliferatieve activiteit van LEE011 600 mg eenmaal daags en LEE011 400 mg eenmaal daags in combinatie met letrozole 2,5 mg eenmaal daags in vergelijking met uitsluitend letrozole 2,5 mg eenmaal daags, gemeten aan...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40407

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MONALEESA-1

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis Pharma BV

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, LEE011, letrozole, operabel

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veranderingen in Ki-67 waarden tussen baseline en dag 15.

Secundaire uitkomstmaten

ECG parameters (zoals QTc), farmacodynamische markers (zoals pRB, p-pR en

Cycline D1), farmacokinetische parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In deze studie willen wij het verschil in antiproliferatieve werking karakteriseren tussen LEE011 600 mg per dag en LEE011 400 mg per dag in combinatie met letrozole in vergelijking met letrozole alleen (2,5 mg per dag) bij postmenopauzale vrouwen hormoongevoelige HER2-negatieve vroege en operabele borstkanker, die hier niet eerder voor behandeld zijn. Met deze gegevens kan de veiligheid en biologische activiteit van de combinatie van LEE011 en letrozole beter beoordeeld worden.

Hormoongevoeligheid is een essentiële eigenschap van de meeste vormen van borstkanker en de tumorgroei kan geremd worden door onthouding van circulerende oestrogenen of door het tegengaan van de oestrogeeneffecten op hun receptoren. Voor postmenopauzale vrouwen met borstkanker zijn aromataseremmers een belangrijke behandelmogelijkheid. Letrozole is een aromataseremmer. In diverse studies is aangetoond dat het belangrijkste biologische effect al na 2 weken behandeling te zien is. Bij borstkanker gebeuren genetische veranderingen met hoge frequentie. Ze zijn nauw gerelateerd aan een slechte prognose. Een dergelijke amplificatie is met Cyclin D1, dat een cruciale rol speelt bij de regeling van de celcyclus. Het bevordert de progressieve door de G1-S fase na de complexvorming met CDK4/6 en fosforylering van het retinoblastoomeiwit. LEE011 is een zeer goed oplosbare, potente en selectieve remmer CDK4/6 kinasen.

LEE011 remt de CDK4/6 specifieke fosforylering van het retinoblastoom-eiwit en stopt aldus de voortgang van de celcyclus in de G1 fase. De preoperatieve setting wordt in toenemende mate gebruikt om nieuwe geneesmiddelen te evalueren in kortdurende studies om een eerste indruk te krijgen over de werkzaamheid. Ki67 biedt als tussenmarker van het behandelings-effect en het resultaat op lange termijn van endocriene middelen de mogelijkheid voor nieuwe studiedesigns met Ki67 als het primaire eindpunt. Ook is gemeld dat de verandering in proliferatie vroeg in de behandeling een afspiegeling kan zijn van de recidievrije overleving in de adjuvante setting. De effecten van behandeling met letrozole zouden verbeterd kunnen worden door de toevoeging van gerichte behandeling. Nieuwe klinische gegevens wijzen erop dat remmers van CDK4/6 actief zijn bij gevorderde oestrogeen-positieve borstkanker. PD0332991 is een selectieve remmer van CDK4/6, die in een fase II studie in combinatie met letrozole de progressievrije overleving significant blijkt te verlengen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: Schatting van de antiproliferatieve activiteit van LEE011 600 mg eenmaal daags en LEE011 400 mg eenmaal daags in combinatie met letrozole 2,5 mg eenmaal daags in vergelijking met uitsluitend letrozole 2,5 mg eenmaal daags, gemeten aan de in Ki-67 waarden van baseline tot dag 15, bepaald door het responspercentage in celcyclus. Zie protocol voor verdere details.
Secundaire doelen: Veiligheid en verdraagbaarheid, ECG effecten, farmacodynamische markers, farmacokinetiek.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd preoperatief farmacodynamisch open-label onderzoek. Ca. 120 patiënten.

Randomisatie (1:1:1) naar behandeling met

- LEE011 600 mg dd plus letrozole 2.5 mg dd
- LEE011 400 mg dd plus letrozole 2.5 mg dd
- letrozole 2.5 mg dd.

Behandelduur 14 dagen.

Operatie vanaf dag 15.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met letrozole met of zonder LEE011.

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie.

Belasting:

6 bezoeken. Duur 2-8 uur.

Nuchter bloedonderzoek gedurende 6 bezoeken (max. 20 ml/bezoek). Tijdens 3

bezoeken 4 afnames voor PK gedurende 6 uur.
ECG monitoring gedurende 4 bezoeken. Tijdens 3 bezoeken 3-4 ECGs gedurende 8 uur.
2 keer 24 uurs Holter monitoring.
2 maal een tumorbiopsie (bij de screening en op dag 15). Als er nog tumorweefsel aanwezig is van een eerdere biopsie of operatie, hoeft bij de screening geen biopsie te worden gedaan. Op de dag 15 moet altijd een biopsie gedaan worden.

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis Pharma BV

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
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)

- vrouw $\geq$ 18 jaar, met pas vastgestelde operabele graad II of III invasieve borstkanker, die niet eerder behandeld is.
- Postmenopausaal. Zie protocol pagina 30 voor details.
- Bevestigde diagnose oestrogeenreceptor positieve en/of progesteronreceptor positieve HER2 negatieve borstkanker.
- Patient heeft graad II of graad III invasieve borstkanker
- Normale beenmerg en normale functie van organen gedefinieerd volgens labwaarden (zie protocol pagina 30 voor meer details)
- Minstens een borstlaesie met een diameter van ≥ 1.0 cm bij echografie, mammografie, CT- of MRI scan
- ECOG performance status 0 of 1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Elke voorgaande behandeling voor borstkanker.
- Bekende HIV infectie (HIV-test niet vereist).
- Actieve hartziekte of hartaandoening in het verleden. Zie protocol pagina 31 voor details.
- Systemische corticosteroïden binnen 1 week voor de start van de studiemedicatie. Zie protocol pagina 31 voor uitzonderingen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 17-01-2014
Aantal proefpersonen: 18
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Femara
Generieke naam: letrozole
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: LEE011
Generieke naam: LEE011

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-08-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-12-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-02-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-06-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-10-2014
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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2013-002588-24-NL

NCT01919229

NL45905.078.13