

# Open-label fase II onderzoek met één arm van everolimus in combinatie met letrozole bij de behandeling postmenopauzale vrouwen met hormoongevoelige uitgezaaide borstkanker (CRAD001Y24135)

Gepubliceerd: 17-07-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair: Schatting van de progressievrije overleving bij patiënten behandeld met everolimus + letrozole in de 1e lijn. Secundair: overall response rate, clinical benefit rate, overall survival in de 1e lijn, progressievrije overleving en clinical...

|                             |                                                               |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <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-OMON41506

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

CRAD001Y24135 (Bolero-4)

### Aandoening

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

### Synoniemen aandoening

borstkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Novartis

**Overige ondersteuning:** Novartis Pharma BV

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** borstkanker, everolimus, exemestaan, letrozole

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving in de 1e lijn.

### Secundaire uitkomstmaten

Overall response rate, clinical benefit rate, overall survival in de 1e lijn, progressievrije overleving en clinical benefit rate in de 2e lijn, veiligheid en verdraagbaarheid. Ernst en duur van stomatitis na therapeutische interventie.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

In preklinische studies lijkt de gevoeligheid voor hormonale therapie bij borstkanker met upregulatie van AKT signalering hersteld te kunnen worden door behandeling met everolimus of andere mTOR remmers. mTOR remmers leiden in preklinische modellen in combinatie met aromataseremmers tot synergistische remming van proliferatie en inductie van apoptose. Dit wijst erop dat gezamenlijke benadering van het mTOR systeem en de oestrogeenreceptor (ER) signalering de werkzaamheid van endocriene behandeling zou kunnen verbeteren. Daarnaast tonen borstkankercellen, die resistent tegen endocriene therapie zijn, hyperactiviteit van het PI3K/mTOR systeem die door behandeling met mTOR kan worden teruggedrongen.

Deze bevindingen worden door klinische resultaten ondersteund. Everolimus en letrozole geven in de neoadjuvante setting samen een hoger responspercentage dan letrozole alleen (postmenopauzale vrouwen met ER-positieve borstkanker). De combinatie van everolimus en tamoxifen gaat gepaard met verlenging van de progressievrije overleving (PFS) en een verbeterde overall survival (OS) in

vergelijking met tamoxifen alleen na progressie op eerdere aromataseremming. Everolimus plus exemestaan gaf, in vergelijking met exemestaan plus placebo, een verlenging van de PFS van 4 tot 11 maanden bij postmenopauzale vrouwen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte, die niet reageerde letrozole of anastrozole,

Deze gegevens ondersteunen de activiteit van everolimus bij progressie na eerdere endocriene behandeling en bij patiënten die niet neoadjuvant behandeld zijn. Tot nu toe zijn er echter geen gegevens over everolimus plus endocriene therapie in de eerste lijn bij gemetastaseerde ziekte. Uit preklinische studies blijkt dat remming van het PI3K/mTOR systeem het ontstaan van hormoononafhankelijke cellen kan verhinderen. Dit wijst erop dat een vroege start met endocriene therapie en mTOR remming the ontstaan van resistentie tegen endocriene therapie kan voorkomen of vertragen. Daarnaast is het van belang of het voortzetten van mTOR remming met sequentiële endocriene behandeling tot klinisch voordeel leidt. In de huidige studie wordt de werkzaamheid van everolimus plus letrozole bestudeerd als eerste lijns behandeling van patiënten met gemetastaseerde borstkanker en wordt de werkzaamheid van een voortgezette behandeling met everolimus plus exemestaan onderzocht na initiële progressie.

## **Doel van het onderzoek**

Primair: Schatting van de progressievrije overleving bij patiënten behandeld met everolimus + letrozole in de 1e lijn.

Secundair: overall response rate, clinical benefit rate, overall survival in de 1e lijn, progressievrije overleving en clinical benefit rate in de 2e lijn, veiligheid en verdraagbaarheid. Ernst en duur van stomatitis na therapeutische interventie.

## **Onderzoeksopzet**

Multicenter open label niet-vergelijkende fase II studie.

Studiebehandeling: everolimus + letrozole tot progressie als 1e lijns behandeling; optie om door te gaan met everolimus + exemestaan als 2e lijns behandeling tot progressie.

Follow-up voor overleving.

Patiënten met stomatitis worden gerandomiseerd naar behandeling met 5% dexamethason mondspoeling (3 maal per dag) of de best supportive care van het centrum.

200 patiënten.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Behandeling met everolimus + letrozole en everolimus + exemestaan. Bij stomatitis: behandeling met 5% dexamethason mondspoeling of de best supportive care.

## Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van de studiemedicatie.

Belasting: Studieduur in principe tot ziekteprogressie (1e of 2e lijn). Daarna optionele follow-up voor overleving. Bezoeken elke 4 weken.

Lichamelijk onderzoek elk bezoek.

Bloedonderzoek elk bezoek, 20-30 ml/keer (screening 40 ml).

Urine onderzoek bij screening.

ECG bij screening.

Tumor evaluaties als tijdens reguliere behandeling om de 8 weken

Vragenlijst over eventuele stomatitis symptomen.

## Contactpersonen

### Publiek

Novartis

Raapseweg 1  
Arnhem 6824 DP  
NL

### Wetenschappelijk

Novartis

Raapseweg 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)**

- Postmenopauzale ( $\geq 18$  jaar) vrouwen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker, niet in aanmerking komend voor curatieve behandeling. Postmenopauzale status definitie: zie protocol pagina 27.
- Geen eerdere behandeling voor gemetastaseerde borstkanker.
- Meetbare ziekte (zie protocol pagina 27) of niet meetbare lytische of gemengde (lytisch en sclerotische) botlaesies.
- ECOG performance status 0-2.

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

- Eerdere hormonale of andere systemische behandeling voor gemetastaseerde borstkanker. Eerdere neoadjuvante of adjuvante systemische therapie met letrozole/anastrozole moet minimaal 1 jaar voor inclusie beëindigd zijn.
- Eerdere behandeling met mTOR remmers.
- HRT tenzij beëindigd voor inclusie.
- Teken van CZS metastasen.
- Chronische behandeling met systemische immunosuppressiva.
- Bilaterale diffuse lymphangitis carcinomatosa.

## **Onderzoekopzet**

### **Opzet**

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

## Deelname

Nederland  
Status: Werving gestopt  
(Verwachte) startdatum: 16-06-2014  
Aantal proefpersonen: 4  
Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Afinitor  
Generieke naam: everolimus  
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Aromasin  
Generieke naam: exemestaan  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: dexamethason 5% mouth rinse  
Generieke naam: dexamethason 5% mouth rinse  
Soort: Geneesmiddel  
Merknaam: Femara  
Generieke naam: letrozole  
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 17-07-2013  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)  
Goedgekeurd WMO  
Datum: 09-09-2013  
Soort: Eerste indiening

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 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:              | 06-01-2014                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 20-06-2014                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 09-07-2014                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 15-09-2014                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 19-09-2014                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 05-11-2015                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |

|                     |                                                                                         |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Datum:              | 12-11-2015                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 09-12-2015                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 15-08-2016                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 04-10-2016                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 08-06-2017                                                                              |
| Soort:              | Amendement                                                                              |
| Toetsingscommissie: | METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                                         |
| Datum:              | 12-07-2017                                                                              |
| 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            | EUCTR2012-003065-17-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT01698918            |
| CCMO               | NL42199.068.13         |