

1280.4: Een Fase Ib / II gerandomiseerde studie van BI 836845 in combinatie met exemestaan **en everolimus versus enkel exemestaan en everolimus in vrouwen met lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

Gepubliceerd: 05-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Doel van fase I was het bepalen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) en aanbevolen fase II dosis van BI836845 in combinatie met exemestaan en everolimus bij vrouwen met HR+ / HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker te bepalen. Doel...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43947

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

1280.4 fase II

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Boehringer Ingelheim

Overige ondersteuning: Boehringer Ingelheim

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, everolimus, exemestaan, hormoon receptor positief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressie vrije overleving, gedefinieerd als de duur van de datum van randomisatie tot aan de datum van eerste objectieve tumor progressie of overlijden agv elke reden.

Secundaire uitkomstmaten

1. tijd tot progressie (TTP), gedefinieerd als de duur van de datum van randomisatie tot de datum van eerste objectieve tumor progressie volgens RESIST

1.1

2. objectieve respons (OR), gedefinieerd als best gehele respons van de complete response (CR) of partiele respons (PR) (CR + PR), waar de beste gehele respons is bepaald volgens RESIST 1.1 vanaf de datum van randomisatie tot het eerste moment van progressie van de ziekte, dood of laatst evalueerbare tumor beoordeling voor de start van de subsequente anti-kanker therapie.

3. tijd tot objectieve respons, gedefinieerd als tijd voor randomisatie van eerste gedocumenteerde CR of PR.

4. duur van de objectieve respons, gedefinieerd als het eerste tijds punt van CR of PR tot eerste progressie van de ziekte of dood onder de patienten met OR.

5. ziekte controle, gedefinieerd als beste overall response van complete

respons (CR) of partiele respons (PR), of stabiele ziekte (SD) ≥ 24 weken, of non-CR/Non-PD ≥ 24 weeks, waar de beste overall respons is gedefinieerd volgens RESIST 1.1 van de datum van randomizatie tot het eerste moment van progressie van de ziekte, dood of laatst evalueerbare tumor beoordeling voor de start van de subsequente anti-kanker therapie

6. Duur van de ziekte controle, gedefinieerd volgens RESIST 1.1 van de datum van randomizatie tot het eerste moment van progressie van de ziekte, dood of laatst evalueerbare tumor beoordeling voor de start van de subsequente anti-kanker therapie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Borstkanker is de meest voorkomende kanker bij vrouwen wereldwijd en momenteel de tweede belangrijkste oorzaak van kanker gerelateerde sterfte bij vrouwen. Dit hoge sterftecijfer weerspiegelt de beperkte effectiviteit van de huidige therapeutische opties, met name bij patiënten met gevorderde ziekte. Ondanks de recente vooruitgang door de introductie van mTOR gerichte behandelingen, heeft hormoonpositieve gevorderde of uitgezaaide borstkanker nog steeds een sombere prognose met een mediane PFS (Progressievrije overleving) van minder dan een jaar en uiteindelijk bezwijken bijna alle patiënten aan hun ziekte. Vroege evaluaties van lopende klinische proeven van anti-IGF/IGF-1R middelen waaronder BI 836845, als monotherapie, alsook farmacodynamische studies van BI836845 op neoplastische cellijnen, geven de mogelijkheid van stabilisatie van de ziekte, of van tumor response bij patiënten met gevorderde en anders ongeneeslijke kankers.

Doel van het onderzoek

Doel van fase I was het bepalen van de maximaal getolereerde dosis (MTD) en aanbevolen fase II dosis van BI836845 in combinatie met exemestaan en everolimus bij vrouwen met HR+ / HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker te bepalen.

Doel van fase II is het vergelijken van de anti-tumor activiteit van BI 836845

in combinatie met exemestaan en everolimus versus enkel exemestaan en everolimus bij vrouwen met HR+ / HER2- lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker. Daarnaast zal de veiligheid worden beoordeeld. Ook de farmacokinetiek (PK), de farmacogenomica en biomarkers zullen worden verkend.

Onderzoeksopzet

Twee armen, gerandomiseerd, parallel ontwerp.

Arm 1: everolimus + exemestaan

Arm 2: BI 836845 + everolimus + exemestaan

Geschikte patiënten worden willekeurig toegewezen in een van de behandelingsgroepen volgens een 1:1 schema. Elke arm zal ongeveer 75 patiënten omvatten (totaal van ongeveer 150 patiënten). Randomisatie zal gestratificeerd worden door de aanwezigheid van viscerale metastasen (ja versus nee). Viscerale metastasen verwijzen naar long, lever, hersenen, pleurale en peritoneale metastasen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm 1 (controle-arm): Eenmaal daags everolimus 10 mg plus eenmaal daags exemestaan 25 mg (beide oraal). Arm 2 (experimentele arm): Eenmaal daags exemestaan 25 mg oraal, eenmaal daags everolimus 10mg oraal en wekelijks (1x/week) 1000mg BI836845 intraveneus. Patiënten zullen continue dagelijkse behandeling van everolimus plus exemestaan ontvangen met of zonder wekelijkse infusies van BI836845 tot progressie, ondraaglijke bijwerkingen of een andere reden om het consent in te trekken. De behandeling zal worden toegediend in cycli van 28 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Uitgaande van het bij vraag E2 beschreven gemiddelde van 10 cycli, wordt de patiënt onderworpen aan:

- lichamelijk onderzoek: 13x
- gewicht, bloeddruk, pols en temperatuur: 16x
- ECG: 15x
- bloedafname (veiligheid), PK of biomarkers: 14x
- urine monster: 2x
- botscan en CT/MRI scan borst, buik en bekken: 7x
- intraveneuze toediening van BI 836845 (alleen arm 2): 40x
- optionele afname van verse tumorbiopten: 3x

Contactpersonen

Publiek

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
NL

Wetenschappelijk

Boehringer Ingelheim

Comeniusstraat 6
Alkmaar 1817 MS
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 bevestigd lokaal uitgebreid of gemetastaseerde borstkanker die niet in aanmerking komt voor curatieve chirurgie of bestraling
- Tumoren zijn positief voor de estrogeen-receptor (ER) en/of progesteron receptor (PgR)
- Tumoren moeten negatief zijn voor HER2 per test in lokaal lab
- er moet voldoende archief tumor materiaal aanwezig zijn van chirurgie of biopsie
- Postmenopausale vrouwen in de leeftijd van 18 jaar of ouder
- Objectief bewijs van recidief of progressie tijdens of na de laatste lijn systemische therapie voor borstkanker voorafgaand aan studiedeelname
- Resistentie voor niet-steroidale aromataseremmers (letrozole en/of anastrozole)
- Patienten moeten een meetbare laesie hebben volgens RECIST versie 1.1 of botlaesies: lytisch of gemengd (lytisch + sclerotisch) in afwezigheid van meetbare laesie volgens RECIST

1.1

- Eastern Cooperative Oncology Group performance score ≤ 2 .
- Levensverwachting van tenminste 6 maanden naar oordeel van de onderzoeker
- Nuchtere plasma glucose < 8.9 mmol/L (< 160 mg/dL) and HbA1c $< 8.0\%$
- Adequate orgaanfunctie
- Hersteld van elke behandelings gerelateerde toxiciteit naar graad 1 of minder ten tijde van start studie (behalve stabiele sensorische neuropathie, max graad 2 of lager, en alopecia)
- Geschreven informed consent welke in lijn is met ICH-GCP en lokale wetgeving; Inclusie criteria voor de biopsie substudy zijn identiek aan die van de hoofdstudie fase II, behalve onderstaande 2 inclusie criteria:
- verse tumorbipten moeten genomen worden wanneer dit veilig en haalbaar wordt geacht door de onderzoeker en de patient hiervoor toestemming heeft gegeven. Botlaesies worden niet aangeraden voor biopsie.
- Patienten die in aanmerking komen voor verse tumorbipten moeten normale stolling parameters hebben (INR en PTT binnen normaalwaarden)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling met middelen die aangrijpen signalleren via IGF, phosphoinositide 3-kinase (PI3K), proteïne kinase B (AKT), of mammalian target of rapamycin (mTOR)
- Eerdere behandeling met exemestaan (behalve als adjuvante exemestaan is gestopt binnen 12 maanden voor start studiebehandeling en wanneer er geen recidief is opgetreden tijdens of binnen 12 maanden na stop exemestaan)
- Bekende overgevoeligheid voor monoclonale antistoffen, mTOR remmers (b.v. sirolimus), of bestanddelen van een van de studiemiddelen
- Ovarium suppressie door ovarium bestraling of behandeling met een luteïniserend hormoon-releasing hormoon (LH-RH) agonist
- Minder dan 1 week tussen vaccinatie met een levend vaccin en start studiebehandeling
- Radiotherapie binnen 4 weken voorafgaand aan start studiebehandeling, behalve in geval van lokale radiotherapie als pijnstilling of voor lytische laesies met risico op fractuur, wanneer de radiotherapie binnen 2 weken voor start studiebehandeling kan worden afgerond
- Chemotherapie, biologische therapie (behalve bevacizumab), immunotherapie of andere experimentele middelen binnen 5x de halfwaardetijd van het middel of binnen 2 weken voor start studiebehandeling (welke het langst is); bevacizumab binnen 4 weken voor start studiebehandeling
- Hormonale therapie voor borstkanker binnen 2 weken voor start studiebehandeling
- Significante chirurgie, naar oordeel van de onderzoeker, binnen 4 weken voor start studiebehandeling of gepland voor tijdens de duur van de studie
- Gelijktijdige immunosuppressieve middelen of chronisch gebruik van corticosteroiden, behalve lokale toediening via de huid, inhalatie, oogdruppels of lokale injecties, en behalve stabiele lage dosis corticosteroiden voor tenminste 2 weken voor deelname aan de studie
- Chronische hepatitis B of hepatitis C infectie en/of bekende drager van HIV
- QTcF verlenging > 470 ms of QT verlenging die door de onderzoeker als klinisch significant wordt beoordeeld

- ziekte die door de onderzoeker aangemerkt wordt als snel progressief of levensbedreigend (b.v. uitgebreide symptomatische viscerale ziekte inclusief betrokkenheid van de lever en longen, lymphangitische uitbreiding van de tumor)
- Geschiedenis van uitzaaiingen in hersenen of andere CNS
- Bilaterale diffuse lymphangitische carcinomatose
- Hypokalemie van > graad 1
- Andere primaire maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van afdoende behandeld in-situ carcinoom van de cervix of uterus, basaal of plaveiselcelcarcinoom of niet-melanoom huidkanker
- Familiaire geschiedenis van 'lang QT syndroom'
- Elke gelijktijdige serieuze ziekte of orgaan dysfunctioneren die naar oordeel van de onderzoeker de patient veiligheid of the evaluatie van veiligheid en anti-tumor activiteit van de experimentele middelen in gevaar kan brengen
- Behandeling met een geneesmiddel welke aangemerkt is als sterke of matige CYP3A4 en/of PgP remmer en/of sterke CYP3A4 induceerder, binnen 2 weken voor deelname aan de studie
- Meer dan 1 lijn chemotherapie voor lokaal uitgebreid of gemetastaseerde borstkanker

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 gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-09-2016
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
--------	--------------

Merknaam:	Affinitor
Generieke naam:	everolimus
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	niet van toepassing: zowel specialiteit als generiek kunnen gebruikt worden
Generieke naam:	exemestaan
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nog niet gekend
Generieke naam:	nog niet gekend

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-05-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-02-2017
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	EUCTR2013-001110-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02123823
CCMO	NL54923.068.15

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 21-11-2022

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

25-08-2022