

Een fase II, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek naar radium 223 dichloride versus placebo wanneer toegediend aan hormoonreceptorpositieve, HER2 negatieve patiënten met naar het bot uitgezaaide borstkanker met hormoonbehandeling als achtergrondtherapie

Gepubliceerd: 01-12-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van radium 223 dichloride bij patiënten met humane epidermale groeifactorreceptor 2 negatieve (HER2 negatieve), hormoonreceptorpositieve borstkanker met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44643

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BAY88-8223/16298

Aandoening

- Borstaandoeningen

Synoniemen aandoening

Borstkanker, HER2 negatieve met naar het bot uitgezaaide borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Bayer

Overige ondersteuning: Bayer Health Care

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, Botmetastase, Radium-223

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel is het vergelijken van het klinische voordeel van RA223

dichloride versus placebo wanneer toegediend aan hormoonreceptorpositieven HER2

negatieve patiënten met naar het bot uitgezaaide borstkanker met

hormoonbehandeling als achtergrondtherapie, met als primair eindpunt:

Overleving zonder symptomatische skeletvoorvalvrije (SSE FS - 'symptomatic

skeletal event free survival')

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn:

- * Algemene overleving
- * Tijd tot gebruik van opiaten voor kankerpijn
- * Tijd tot pijnprogressie (alleen in patiënten met een slechtse baseline pain score < of= 8)
- * Tijd tot cytotoxische chemotherapie
- * Radiologische progressievrije overleving (rPFS - 'radiological progression

free survival')

- * Veiligheid, op korte en lange termijn, met inbegrip van nieuwe primaire maligniteiten en hemopoëtische reserve voor verdraagbaarheid van volgende chemotherapie
- * Pijn verbetering

Het onderzoek omvat ook de volgende verkennende eindpunten:

- * Tijd tot eerste symptomatisch voorval van het skelet (SSE - 'symptomatic skeletal event') tijdens het onderzoek
- * Tijd tot progressie van botspecifieke alkalische fosfatase (ALP)
- * Respons van botspecifieke ALP in week 12 en einde van behandeling (EB)
- * Botspecifieke rPFS
- * Gebruik van hulpmiddelen
- * Biomarkerbeoordelingen
- * Tijd tot eerste metastasen van de ingewanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De opties voor patiënten met predominante naar het bot uitgezaaide borstkanker, zijn nog beperkt.

Radium-223 heeft belangrijke anti-tumor activiteit aangetoond in fase II en III onderzoeken, bij patiënten met predominante uitgezaaide CRPC and in het fase II onderzoek van uitgezaaide borstkanker.

De veiligheid en verdraagbaarheid van radium-223 dichloride blijken bij deze studie populatie, aanvaardbaar.

De studie is geblindeerd, gerandomiseerd, placebogecontroleerd voor Radium-223 dichloride.

Het is ongeblindeerd voor de hormonale behandeling (standaardzorg), die door alle patiënten (beide armen) wordt ontvangen.

Beste ondersteunende zorg zal ook door beide armen worden ontvangen.

De manier van werken, verschilt voor alle betrokken samenstellingen. Hormonale behandeling richt zich op de oestrogenen, die de groei dan hormoongevoelige borstkanker bevorderen.

Tamoxifen en toremifeen binden zich specifiek aan oestrogeenreceptoren, competitief met oestradiol en remt oestrogeen geïnduceerde stimulatie van de DNA-synthese en celdeling. Fulvestrant is een competitieve oestrogeenreceptor met een gelijkenis vergelijkbaar met oestradiol.

Niet-steroïdale aromataseremmer, anastrozol en letrozol zijn competitieve remmers van het aromatase enzym systeem op de primaire plaatsen van oestrogeen synthese. Bij post-menopauzale vrouwen zijn dit perifere weefsels. Exemstaan bindt zich onomkeerbaar aan de actieve plaats van het aromatase enzym, daardoor zijn inactivering veroorzakend.

Radium-223 dichloride levert alfastraling aan botlaesies van borstkanker.

Op basis van deze individuele effecten, is het de verwachting dat de behandeling met Radium-223 chloride de Symptomatische skeletvoorvalvrije overleving, zal verlengen, vergeleken met placebo, wanneer deze toegediend wordt aan, met hormoonreceptorpositieve, HER2 negatieve patiënten met naar het bot uitgezaaide borstkanker met hormoonbehandeling als achtergrondtherapie.

Doel van het onderzoek

De doelstelling van dit onderzoek is het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van radium 223 dichloride bij patiënten met humane epidermale groeifactorreceptor 2 negatieve (HER2 negatieve), hormoonreceptorpositieve borstkanker met botmetastasen, met hormoonbehandeling als achtergrondtherapie.

Onderzoeksopzet

Internationaal, fase II, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen. De randomisatie wordt gestratificeerd volgens:

- Geografisch gebied (Europa/Noord Amerika [met inbegrip van Israël] versus Azië)

- Voorafgaande hormoontherapielijnen bij metastasen (1 versus 2 of meer): voor het tellen van het aantal voorafgaande hormoontherapielijnen wordt uitsluitend een verandering van het hormoonmiddel als gevolg van progressie als een nieuwe therapielijns beschouwd. Een overschakeling van hormoontherapie met één middel naar een ander middel als gevolg van toxiciteit of om andere redenen (bv. voorkeur van de patiënt), zonder progressieve ziekte op het moment van de overschakeling, wordt als één lijn beschouwd, hoewel 2 verschillende middelen zijn toegediend.

- Voorafgaande SRE's (1 versus 2); ten behoeve van stratificatie van voorafgaande SRE's mag een procedure die verband houdt met een SRE, zoals een orthopedische chirurgische ingreep voor het behandelen van een pathologische botfractuur, niet als een afzonderlijk voorval worden beschouwd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn 2 behandelingsgroepen in deze studie Behandelingsgroep 1: Radium-223 dichloride wordt één keer om de 4 weken intraveneus toegediend (in een ader). Behandelingsgroep 2: Een zoutoplossing wordt één keer om de 4 weken intraveneus toegediend.

Inschatting van belasting en risico

* Radium-223 dichloride

De volgende bijwerkingen van het onderzoeksgeneesmiddel werden waargenomen in eerdere tests:

- Heel vaak voorkomend (bij 10 of meer van de 100 patiënten): misselijkheid, braken, diarree (gewoonlijk licht) en trombocytopenie (lager aantal bloedplaatjes waardoor het risico van bloedingen toeneemt).

- Vaak voorkomend (bij 1 of meer, maar minder dan 10 van de patiënten): leukopenie en neutropenie (lager aantal witte bloedcellen waardoor het risico van infectie toeneemt), pancytopenie (lager aantal van alle typen bloedcellen) en reacties op de injectieplek (bv. rode huid, pijn en zwelling).

- Soms voorkomend (bij 1 of meer van de 1000 patiënten maar bij minder dan 1 van de 100 patiënten): lymfopenie (afname in een specifieke soort witte bloedcellen).

* Er zijn ook risico's en mogelijk ongemak in verband met de procedures die tijdens het onderzoek worden gedaan. Deze risico's zijn onder andere:

- Als onderdeel van dit onderzoek wordt u blootgesteld aan de straling van de CT-scan, röntgenstralen en botscans of aan andere beeldvormingstechnieken (MRI-scan). Praat met uw arts over mogelijke risico's in verband met deze beeldvormingstechnieken.

- Bloedafnamen: Het risico van een bloedafname omvat ongemak op de plek waar bloed wordt afgenomen met blauwe plekken, bloeden, infectie en zelden flauwvallen en/of zenuwschade..

- Na blootstelling aan verschillende soorten straling kunnen er bijwerkingen zijn, waaronder allergieën, die nog niet bekend zijn. Daarom moet u uw arts op de hoogte brengen van alle nieuwe symptomen die u misschien hebt.

- Een hoger risico van bottumoren. Dit werd niet gemeld in onderzoeken met radium-223 dichloride.

Contactpersonen

Publiek

Bayer

-- --

Berlin D-13342
DE

Wetenschappelijk

Bayer

-- --

Berlin D-13342
DE

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. Geschreven geïnformeerde toestemming gegeven.
2. Documentatie van histologische of cytologische bevestiging van oestrogeenreceptorpositief (ER+) en HER2 negatief adenocarcinoom van de borst moet

beschikbaar zijn.

3. Tumoren (van ofwel primaire locaties of metastasen) moeten ER+ zijn, gedefinieerd als * 10% positieve tumorkernen in het geanalyseerde monster.

ER+/progestageenreceptorpositieve (PR+) en ER+/ progestageenreceptornegatieve (PR)

4. Vrouwen (* 18 jaar oud) met gemetastaseerde borstkanker die niet in aanmerking komen voor een curatieve behandeling met een chirurgische ingreep of radiotherapie.

5. Documentatie van menopauzale status: postmenopauzale of premenopauzale patiënten komen in aanmerking.

6. Patiënten met een botdominante ziekte (met of zonder metastasen in weke delen, met inbegrip van lymfeklieren) met ten minste 2 skeletmetastasen, vastgesteld bij baseline aan de hand van botscintigrafie en bevestigd aan de hand van computertomografie (CT)/magnetische kernspinresonantie (MRI). Aanwezigheid van metastase in zacht weefsel (huid, onderhuids, spier, vetweefsel, lymfeknopen) en / of viscerale metastasen is toegestaan.

7. Meetbare of niet meetbare ziekte (maar radiologisch evalueerbaar) volgens de criteria van Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v1.1.

8. Patiënten moeten ten minste één hormoontherapielijijn voor metastasen hebben gekregen

9. Patiënten die in aanmerking komen voor verdere standaardzorg met endocriene behandeling met een van de volgende toegediend als tweedelijnhormoontherapie of latere hormoontherapielijijn bij metastasen:

selectieve oestrogenreceptormodulators, zoals tamoxifen en toremifen;

niet steroïde aromataseremmers, zoals anastrozol en letrozol;

steroïde aromataseremmers, zoals exemestaan;

oestrogenreceptordownregulators, zoals fulvestrant.

10. Patiënten mogen niet meer dan 2 skeletgerelateerde voorvallen (SRE's) hebben gehad

11. Patiënten moeten worden behandeld met bisfosfonaat of denosumab en moeten daarmee gedurende ten minste 1 maand zijn behandeld voordat de onderzoeksbehandeling start.

12. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus 0 of 1

13. Levensverwachting $\geq$ 6 maanden

14. Laboratoriumvereisten:

o Absolute neutrofielentelling $\geq 1,5 \times 10^9/l$

Trombocytentelling $\geq 100 \times 10^9/l$ zonder trombocytentransfusie in de 3 weken vóór de randomisatie

o Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl (90 g/l; 5,6 mmol/l) zonder transfusie of erytropoëetine in de 6 weken vóór de randomisatie

o Totaal bilirubine $\leq 1,5$ x normale bovengrens (ULN) van de instelling (behalve voor patiënten bij wie gilbertsyndroom is gedocumenteerd)

o Aspartaataminotransferase (ASAT/GOT) en alanineaminotransferase (ALAT/GPT) $\leq 2,5$ x ULN van de instelling. ASAT- en ALAT-waarden hoger dan de ULN mogen geen verband houden met levermetastasen

o Creatinine $\leq 1,5$ x ULN

o Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ≥ 60 ml/min/1,73 m², volgens de verkorte formule van Modification of Diet in Renal Disease

o International normalized ratio van protrombinetijd (INR) en partiële tromboplastinetijd (PTT) of geactiveerde PTT $\leq 1,5$ x ULN. Patiënten die worden behandeld met warfarine of heparine mogen aan het onderzoek deelnemen als er volgens de voorgeschiedenis geen onderliggende afwijking bestaat voor coagulatieparameters; INR/PTT moeten wekelijks

worden geëvalueerd totdat stabiliteit wordt bereikt (zoals gedefinieerd volgens de lokale standaardzorg en gebaseerd op de INR-/PTT-waarden voorafgaand aan het onderzoek)

- o Serumalbumine > 30 g/l
- o Pulsoximetrie O2 saturatie > 92% als longmetastasen aanwezig zijn

15. De patiënt moet in staat zijn orale medicatie door te slikken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. HER2 positieve borstkanker (IHC=3+, positieve FISH of positieve CISH/andere ISH gevalideerde test); twijfelachtige of onbekende HER2 status
2. Patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met everolimus
3. Patiënten met een van de volgende kankers:
 - Inflammatoire borstkanker
 - Bilaterale borstkanker of een voorgeschiedenis van 2 verschillende borstkankers
4. Voorgeschiedenis en/of aanwezigheid van bevestigde metastasen in de ingewanden
5. Patiënten die ofwel chemotherapie hebben gekregen voor een gemetastaseerde ziekte of van wie de behandelend onderzoeker van mening is dat ze geschikte kandidaten zijn voor chemotherapie als huidige behandeling voor gemetastaseerde borstkanker worden uitgesloten. Chemotherapie toegediend gedurende adjuvante / neoadjuvante ziekte is aanvaardbaar.
6. Patiënten met een eerdere, niet behandelde of met een gelijktijdige kanker waarvan de primaire locatie of histologie verschilt van die van de kanker van dit onderzoek, met uitzondering van behandeld basaalcelcarcinoom of een oppervlakkige blaastumor. Patiënten die een kanker overleven die curatief werd behandeld en zonder bewijs van ziekte gedurende meer dan 3 jaar vóór opname in het onderzoek worden toegelaten. Alle kankerbehandelingen moeten ten minste 3 jaar vóór opname in het onderzoek zijn voltooid.
7. Patiënten met bekende of een voorgeschiedenis van hersenmetastasen of leptomeningeale ziekte: patiënten met neurologische symptomen moeten een CT scan of MRI scan met een contrastmiddel ondergaan van de hersenen binnen de 28 dagen vóór de randomisatie om actieve hersenmetastasen te kunnen uitsluiten.
8. Imminente of vastgestelde, niet behandelde ruggenmergcompressie, gebaseerd op klinische bevindingen en/of een MRI scan.
9. Voorafgaande behandeling met radium 223 dichloride.
10. Voorafgaande uitwendige radiotherapie van de helft van het lichaam.
11. Voorafgaande systemische radiotherapie met strontium 89, samarium 153, renium 186 of renium 188
12. ECOG prestatiestatus > or = 2
13. Bloedtransfusies, bloedplaatjes transfusie of gebruik van erytropoëetine in de 4 weken vóór de randomisatie.
14. Gebruik van biologische responsmodificators, zoals granulocyten macrofagen koloniestimulerende factor of granulocyten koloniestimulerende factor in de 4 weken vóór de randomisatie.
15. Behandeling met een onderzoeksgeneesmiddel of met een kankerbehandeling die niet is toegelaten volgens het protocol, in de 4 weken vóór de randomisatie.

16. Chronische aandoeningen die gepaard gaan met niet maligne, afwijkende botgroei (bv. bevestigde botziekte van Paget).
17. Een andere ernstige ziekte of medische aandoening, zoals, zonder enige beperking:
Een infectie die niet onder controle is
Hartfalen New York Heart Association klasse III of IV
Ziekte van Crohn of colitis ulcerosa
Beenmergdysplasie
18. Voorafgaande toewijzing naar een behandeling in dit onderzoek
19. vrouwen die borstvoeding geven
20. Gekende overgevoeligheid aan de actieve substantie of andere onderdelen van radium-223 dichloride.
21. Gekende aanwezigheid van osteonecrosis van de kaak.
22. Patiënten met onmiddellijke levensbedreigende viscerale ziekte, voor wie chemotherapie de behandelings voorkeursoptie is.
23. Lymfatische carcinomatosa.
24. Patiënten met ascites die paracentesis nodig hebben binnen 2 weken voorafgaand aan deelname aan de studie.

Onderzoeksopzet

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:	04-02-2016
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Xofigo
Generieke naam: Radium-223

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-05-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-06-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-07-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-12-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2018
Soort:	Amendement

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	EUCTR2014-002113-39-NL
CCMO	NL50840.056.14

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 04-08-2020

Datum eerste publicatie onderzoek
15-05-2020