

Fase II gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met letrozole met of zonder BYL719 of buparlisib als neoadjuvante behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoongevoelige HER2-negatieve borstkanker (CBYL719A2201)

Gepubliceerd: 12-11-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primair doel: Bepalen of behandeling met een PI3K remmer (BYL719) plus letrozole resulteert in een hoger percentage pCR in vergelijking met behandeling met placebo plus letrozole bij patiënten met hormoongevoelige HER2-negatieve BC met een tumor met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45221

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CBYL719A2201 NEO-Belle/Neo-Orb

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker; HR+ HER2- borstkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis Pharma B.V.
Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, BYL719, letrozole

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

pCR and ORR op basis van tumor weefsel

Secundaire uitkomstmaten

pCR en ORR op basis van cDNA, bijwerkingen, borstsparende operaties, Ki67, PK parameters.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Letrozole is geïndiceerd voor adjuvante en 1e lijnsbehandeling van hormoonreceptor (HR)+ borstkanker (BC) en wordt gezien als een goede behandelmogelijkheid bij de neoadjuvante behandeling van postmenopauzale HR+ BC patiënten. De introductie van adjuvante behandeling van oestrogeenreceptor (ER)+ postmenopauzale BC patiënten met hormonale therapie heeft geleid tot verbetering van de prognose op lange termijn. Toch blijft er een niet te verwaarlozen percentage van 16% van de patiënten met een recidief na de standaard adjuvante behandeling met letrozole gedurende 5 jaar. Dat betekent dat er een medische behoefte is aan werkzaamere behandelingen. Het bewijs van werkzaamheid van adjuvante behandelingen berust op gegevens van de lange termijn. Daarom is de neoadjuvante setting een snelle manier om te ontdekken welke combinaties tot een betere prognose kunnen leiden dan endocriene monotherapie. Pathologische complete respons (pCR) is een van de indicatoren van respons op neoadjuvante behandeling. pCR is aantoonbaar verbonden met de lange termijn prognose van neoadjuvante chemotherapie bij bepaalde vormen van BC.

Het percentage pCR blijft met endocriene monotherapie echter laag. In zijn algemeenheid is aangetoond dat remming van het PI3K-AKT-mTOR systeem leidt tot een betere klinische prognose als everolimus toegevoegd wordt aan letrozole. Veelbelovende preklinische gegevens van PI3K remming in combinatie met hormonale behandeling zijn gerapporteerd over celdood en verminderde proliferatie. Daarnaast is klinische activiteit vastgesteld van monotherapie met BYL719 of buparlisib bij fors voorbehandelde ER+ BC patiënten en van buparlisib in combinatie met letrozole bij patiënten met gemetastaseerde BC. Het PI3K systeem kan op diverse manieren geactiveerd worden. Bij het ER+/PR+ subtype kan activatie worden waargenomen via PIK3CA mutaties of PTEN veranderingen. Daarom zou het gebruik van een alfaspecifieke PI3K remmer als BYL719 of een pan-PI3K remmer als buparlisib in combinatie met letrozole de prognose met letrozole monotherapie kunnen verbeteren door een toename van de apoptose van tumorcellen. Verondersteld is dat de remming van het PI3K systeem vanaf het begin in combinatie met oestrogeendeprivatie voldoende zou kunnen zijn voor een toename van de pCR. Dit zou een effectieve behandeling kunnen blijken bij neoadjuvante behandeling van postmenopauzale HR+ HER2- BC patiënten. Verder zou, in theorie, een alfaspecifieke remmer meer effectiviteit kunnen hebben bij de PIK3CA-mutante kankerpopulatie met een potentieel verbeterde veiligheid in vergelijking met de pan klasse I PI3K remmers. Daarentegen zou een pan PI3K remmer voordelen bieden t.o.v. een alfaspecifieke remmer door mogelijke activiteit in omstandigheden waar PI3K geactiveerd is via andere subunits zoals via PTEN of INPP4B gewijzigde BC.

Voldoende preklinische gegevens als voorspellers van de respectievelijke invloed van alfa versus pan-PI3K remming bij ER positieve BC in de kliniek ontbreken echter. Alleen een studie met beide soorten middelen in dezelfde patiëntpopulatie zou extra voorlopige informatie kunnen genereren om de middelen in dit verband te differentiëren.

Het doel van de studie is om te bepalen of behandeling met een PI3K remmer (BYL719 of buparlisib) plus letrozole resulteert in een hoger percentage pCR in vergelijking met behandeling met placebo plus letrozole bij patiënten met hormoonongevoelige HER2-negatieve BC met een tumor met een mutatie van het PIK3CA gen of met een tumor met een wild type PIK3CA gen.

Update AM5: Naar aanleiding van onlangs verkregen data in de Belle-2 studie (combinatie Buparlisib (BKM120)+fulvestrant bij de behandeling van postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor positieve HER2 negatieve lokaal gevorderde of uitgezaaide borstkanker) heeft Novartis besloten om niet door te gaan met het ontwikkelen van Buparlisib in vroege fase studies. Naar aanleiding hiervan zal daarom de Buparlisib/placebo+Letrozol arm niet meer van toepassing zijn binnen de studie en zal de studie worden voortgezet met alleen de behandeling met de combinatie BYL719/placebo+Letrozol.

Doel van het onderzoek

Primair doel: Bepalen of behandeling met een PI3K remmer (BYL719) plus letrozole resulteert in een hoger percentage pCR in vergelijking met behandeling met placebo plus letrozole bij patiënten met hormoonongevoelige

HER2-negatieve BC met een tumor met een mutatie van het PIK3CA gen of met een tumor met een wild type PIK3CA gen.

Update AM5:

Toegevoegd: bepalen van antitumoractiviteit van BYL719 QD plus letrozol versus letrozole alleen middels het bepalen van de objective responspercentage (ORR) voor elk van de twee cohorten: i) PIK3CA gemuteerde en ii) PIK3CA wild type tumor op basis van tumorweefsel.

Secundaire doelen: bepalen van antitumoractiviteit van BYL719 QD plus letrozol versus letrozole alleen middels het bepalen pCR en ORR op basis van cDNA, veiligheid en verdraagbaarheid, percentage borstsparende operaties, verband tussen veranderingen in Ki67 (baselinedag 15 en baselineoperatie) en pCR in beide cohorten (mutatie en wild type PIK3CA), PEPI score in beide cohorten, farmacokinetiek.

Onderzoeksopzet

Dubbelblind gerandomiseerde fase II onderzoek. Ca. 360 patiënten (180 PIK3CA gemuteerd en 180 wild type).

Randomisatie (1:1) naar behandeling met

- * BYL 719 plus letrozole

- * Placebo plus letrozole

Neoadjuvante behandeling voor 24 weken.

Follow-up voor overleving.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met letrozole ± BYL719

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie.

Belasting:

4 bezoeken tijdens kuur 1, 2 tijdens kuur 2 en 1 tijdens kuur 3-6. Duur 2-3 u.

Indien toestemming voor deelname aan PK metingen: 2 bezoeken van 9 uur en z extra bezoeken.

Nuchter bloedonderzoek tijdens elk bezoek (behalve dag1 kuur 1) 20-35 ml bloed/keer.

ECGs: dag 1 van elke kuur.

Echocardiogram of MUGA-scan bij screening en einde behandeling.

Tumorevaluaties na kuur 3 en 6.

Tumorbiopsie bij screening (eventueel archiefmonster), tijdens behandeling en bij einde behandeling (tijdens operatie).

Dagboekje over medicatiegebruik.

Follow-up voor overleving.

Contactpersonen

Publiek

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis Pharma B.V.

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)

- * Postmenopauzale vrouwen (ten tijde van de borstkanker diagnose) met hormoongevoelige HER2-negatieve borstkanker, Tc1-T3, M0 operabel. Zie protocol pagina 49 voor details.
- * 18 jaar en ouder.
- * Meetbare ziekte.
- * Biopsie voor analyse van PIK3CA mutatie en Ki67. Resultaten moeten bekend zijn.
- * ECOG performance status 0-1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Recidief of gemetastaseerde ziekte.
- * Systemische behandeling of radiotherapie voor huidige borstkanker.
- * Patienten met type 1 diabetes mellitus of niet voldoende gecontroleerde diabetes mellitus.
- * LV ejectiefractie < 50%.
- * Huidig gebruik of gebruik * 2 weken voor de start van de onderzoeksmedicatie van systemische corticosteroïden.
- * Geschiedenis met acute pancreatitis
- * ongecontroleerde hypertensie

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:	03-02-2015
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	BYL719
Generieke naam:	BYL719
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	Femara
Generieke naam:	Letrozole
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-06-2014

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leids Universitair Medisch Centrum (Leiden)

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

EUCTR2013-001862-41-NL

NCT01923168

NL46099.058.13