

Open-label multicenter fase IIIb onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van ribociclib (LEE011) in combinatie met letrozol voor de behandeling van mannen en pre/postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptorpositieve HER2-negatieve gevorderde borstkanker, die niet eerder hormoontherapie hebben gehad voor gevorderde borstkanker (COMPLEMENT-1, CLEE011A2404)

Gepubliceerd: 23-11-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Primair: 1/ Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van ribociclib en letrozole tabletten bij proefpersonen met HR+, HER2- gevorderde borstkanker, die nog niet eerder hormonale therapie voor gevorderde ziekte hebben gehad. Secundair: 1/...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49682

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLEE011A2404

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

hormoongevoelige HER2-negative gevorderde borstkanker; borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borst kanker, letrozol, ribociclib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Bijwerkingen.

Secundaire uitkomstmaten

Beeldvorming (scans) en veranderingen in de antwoorden op de FACT-B vragenlijst.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 75% van alle borstkanker is oestrogeen- en/of progesteronreceptorpositief (HR+) en is voor de groei afhankelijk van oestrogenen. Uit studies met HR+ borstkankercellijnen blijkt dat oestrogenen en anti-oestrogenen via cycline D1 expressie werken in de vroege en midden-G1 fase. G1/S transitie staat onder controle van CDK4, 6 en 2. CDK4 en CDK6 worden geactiveerd door binding aan D-type cyclines en werken in de vroege G1 fase. Het samenspel tussen het ER systeem en de controlemiddelen van de celcyclus - vooral de controle van de G1/S transitie via cycline d en CDK 4/5 - levert een

sterke onderbouwing voor gecombineerde interventies op dit terrein ten einde de proliferatie van HR+ borstkanker te stoppen. Deze mechanistische benadering wordt bevestigd door preklinisch bewijs van synergistische activiteit tussen CDK remmers en hormonale middelen tegen HR+ borstkanker in cellijnen en diermodellen. Daar komt de klinische superioriteit nog bij van deze combinatie (CDK remmer + hormonale middelen) in vergelijking met endocriene therapie alleen in recente fase II/III trials (PALOMA -1/2/3 met palbociclib; MONALEESA-2 met ribociclib).

Ribociclib (LEE011) is een orale selectieve remmer van CDK 4/6. Het middel is actief in HR+ borstkanker cellijnen en in klinische studies in combinatie met diverse hormonale middelen. Studies in combinatie met fulvestrant (MONALEESA-3) en NSAI/tamoxifen in premenopauzale patiënten (MONALEESA-7) zijn gaande. De fase III trial MONALEESA-2 (ribociclib + letrozole versus letrozole) is recent tot positieve studie verheven door de IDMC. Deze resultaten versterken de activiteit van deze combinatie voor de behandeling van HR+ gevorderde borstkanker.

Er zijn geen risicovolle ingrepen. De risico's zijn beperkt tot bijwerkingen van (de combinatie van) ribociclib en letrozole. Met ribociclib is er nog maar beperkte ervaring bij de mens. De belasting is voor deze indicatie relatief beperkt. De bezoeksfrequentie is eens per 4 weken.

Gezien de behoefte aan betere behandelopties voor gevorderde vormen van HR+ borstkanker, is het verantwoord om patiënten te vragen om aan het onderzoek mee te doen.

Doel van het onderzoek

Primair:

1/ Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van ribociclib en letrozole tabletten bij proefpersonen met HR+, HER2- gevorderde borstkanker, die nog niet eerder hormonale therapie voor gevorderde ziekte hebben gehad.

Secundair:

1/ Evaluatie van de klinische werkzaamheid van ribociclib en letrozole tabletten bij proefpersonen met HR+, HER2- gevorderde borstkanker, die nog niet eerder hormonale therapie voor gevorderde ziekte hebben gehad.

2/ Evaluatie van de invloed van de behandeling met ribociclib en letrozole tabletten op de kwaliteit van leven, gemeten aan veranderingen in de beantwoording van de FACT-B vragenlijst, bij proefpersonen met HR+, HER2- gevorderde borstkanker, die nog niet eerder hormonale therapie voor gevorderde ziekte hebben gehad.

Onderzoeksopzet

Open-label, multicenter, fase IIIb studie.

Behandelkuren van 4 weken.

Alle proefpersonen worden behandeld met ribociclib 600 mg eenmaal daags gedurende de eerste 3 weken van iedere kuur en 2.5 mg letrozol eenmaal daags

gedurende 28/28 dagen van elke kuur. Indien proefpersoon man of pre/peri postmenopausale vrouw is, dan wordt er ook gosereline of leuprolide gegeven op dag 1 van de kuur.

Behandeling tot ziekteprogressie of onaanvaardbare bijwerkingen of tot 24 maanden na inclusie van de laatste proefpersoon; wat het eerste van toepassing is.

Ca. 3000 patiënten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met ribociclib en letrozol (en gosereline of leuprolide voor mannen en pre/peri postmenopausale vrouwen).

Inschatting van belasting en risico

Risico: Bijwerkingen van de combinatie van ribociclib en letrozol.

Belasting: Kuren van 4 weken. Kuur 1-2: 2 bezoeken, vanaf kuur 3: 1 bezoek per kuur. Screening en 2 eindcontroles (<7 en 30 dagen na de laatste toediening van de onderzoeksmedicatie). Duur meestal 2-3 uur.

Lichamelijk onderzoek: 1 keer per kuur tot kuur 6, daarna elke 2e kuur tot kuur 12, daarna elke 3de kuur tot kuur 36.

Bloedonderzoek (15 ml/keer): Tot kuur 7, daarna alleen op indicatie.

ECG: Tijdens kuur 1-2 1 keer, daarna alleen op indicatie.

CT-/MRI-scan: Bij voorkeur elke 3e kuur.

FACT-B vragenlijst: nvt voor Nederland

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Raapopseweg 1
Arnhem 6824 DP
NL

Wetenschappelijk

Novartis

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)

- Patient is een volwassen man of vrouw met een leeftijd ≥ 18 jaar ten tijde van informed consent.
- Gevorderde borstkanker (recidief of gemetastaseerd) die niet in aanmerking komt voor een curatieve behandeling.
- Vrouwen mogen zowel pre/peripostmenopauzaal als postmenopauzaal zijn. Zie protocol pagina 51 voor meer details.
- Patient heeft een cytologisch en/of histologisch bevestigde gediagnosticeerde oestrogeen- en/of progesteronreceptor-positieve en HER-2 negatieve borstkanker. Zie protocol pagina 40 voor meer details.
- Patient heeft een ECOG performance status ≤ 2 .
- Patient heeft voldoende functie van het beenmerg en de organen. Zie protocol pagina 40 voor meer details.
- Patient moet een screenings ECG hebben met QTcF interval < 450 msec en hartfrequentie in rust ≥ 50 sl/min.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patient die een eerdere behandeling met een CDK4/6remmer heeft gekregen.
- Patient die een bekende overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de studiemedicaties heeft.
- Patient die een eerdere systemische hormonale therapie vanwege gevorderde borstkanker heeft gekregen; maximaal 1 eerdere chemotherapielijn voor gemetastaseerde ziekte. Zie protocol pagina 52 voor details.
- Gelijktijdige andere antikankerbehandeling.
- Metastasen in het centrale zenuwstelsel. Zie protocol pagina 53 voor

uitzonderingen.

- Klinisch significante, ongecontroleerde hartziekte, inclusief lang QT syndroom of familiale belasting met idiopatische plotse dood of congenitaal lang QT syndroom. Zie protocol pagina 53 voor uitzonderingen.
- Gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die onder punten 13 en 14 op pagina 53/54 van het protocol genoemd zijn (CYP3A4/5 stimulators/remmers, corticosteroïden).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-01-2017
Aantal proefpersonen:	155
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Femara
Generieke naam:	letrozol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Kisqali
Generieke naam:	ribociclib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zoladex

Generieke naam: gosereline
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-11-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-12-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-01-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-01-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-03-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-03-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-03-2017

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-12-2019
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	EUCTR2016-003467-19-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02941926
CCMO	NL59317.068.16