

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, fase 3-studie van non-steroïdale aromatase inhibitoren (Anastrozol of Letrozol) plus LY2835219, een CDK 4/6 inhibitor, of placebo in postmenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve locoregionale recidiverende of metastatische borstkanker zonder voorgaande systemische behandelingen in dit ziektestadium.

Gepubliceerd: 03-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

De primaire doelstelling van onderzoek I3Y-MC-JPBM is het vergelijken van behandeling met LY2835219 plus NSAï-therapie, met een behandeling met placebo plus NSAï-therapie wat betreft de progressievrije overleving bij postmenopauzale vrouwen met HR...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53007

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

I3Y-MC-JPBM

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

HER2-negatieve, Hormoonreceptor-positieve, locoregionaal recidiverende borstkanker / borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eli Lilly

Overige ondersteuning: Eli Lilly and Company

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CDK4/6-remmer, HER2-negatief, Hormoonreceptor-positief, Metastatische borstkanker, Niet-steroidale aromataseremming

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire maatstaf voor de werkzaamheid is de progressievrije overleving

volgens de definitie in de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

[RECIST] v1.1.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten voor de werkzaamheid zijn:

Totale overleving (TO): De tijd vanaf de datum van randomisatie voor het

onderzoek tot de datum van overlijden ongeacht de oorzaak;

Objectief responspercentage: het aandeel van de patiënten met een complete

respons (CR) of een partiële respons (PR) volgens RECIST v1.1;

Percentage gecontroleerde ziekte ('disease control rate' - DCR): het aandeel

van de patiënten met CR, PR of stabiele ziekte ('stable disease' - SD) volgens RECIST v1.1;

Mate van klinisch voordeel ('clinical benefit rate' - CBR): het aandeel van de patiënten met CR, PR of SD $\geq$ 6 maanden volgens RECIST v1.1;

Duur van de respons ('duration of response' - DoR): De tijd vanaf de datum van het eerste bewijs van een bevestigde CR of PR tot de datum van objectieve progressie (volgens RECIST v1.1) of overlijden ongeacht de oorzaak, al naar gelang wat het eerst optreedt.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

LY2835219 is een oraal in te nemen, selectieve, krachtige, klein-moleculaire, tweevoudige remmer van 'cyclin-dependent kinase' (CDK) 4 en 6 (CDK4/6) met antitumoractiviteit in verschillende preklinische farmacologische modellen en een aanvaardbaar toxiciteitsprofiel bij niet-klinische soorten. Het is aangetoond dat LY2835219-mesylaat een significante remming veroorzaakt van tumorgroei in verschillende xenograft-modellen voor humane kanker bij muizen. Uit onderzoeken met LY2835219 in meerdere borstkankercellijnen komt naar voren dat er op basis van histologische en genetische kenmerken verschillen in gevoeligheid zijn voor remming van CDK4/6. Remming van de groei in vitro in een panel van 46 uiteenlopende borstkankercellijnen die de bekende moleculaire subgroepen van borstkanker vertegenwoordigen, wijst uit dat de gevoeligheid voor remming van CDK4/6 groter is bij oestrogeenreceptor-positieve (ER+) borstkankers met een luminale histologie.

Niet-steroïdale aromataseremmers (NSAI, letrozol en anastrozol) zijn goedgekeurd en worden veel gebruikt als endocriene therapie in de eerstelijnssetting bij postmenopauzale vrouwen met HR+ mBC. Het onderzoeken van LY2835219 in combinatie met een NSAI is interessant omdat beide geneesmiddelenklassen een aanvaardbaar en duidelijk onderscheiden veiligheidsprofiel hebben. Met het huidige onderzoek zal worden bepaald of er met deze combinatie van geneesmiddelen een aanvullend klinisch voordeel kan worden behaald in deze ziektecontext.

Onderzoek I3Y-MC-JPBM (JPBM) is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek ter beoordeling van behandeling met LY2835219 met een NSAI of placebo met een NSAI bij postmenopauzale vrouwen met

HR+, humane epidermale groeifactor-receptor 2-negatieve (HER2-) locoregionaal recidiverende of metastatische borstkanker die in deze ziektecontext geen eerdere systemische therapie hebben gehad.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van onderzoek I3Y-MC-JPBM is het vergelijken van behandeling met LY2835219 plus NSAI-therapie, met een behandeling met placebo plus NSAI-therapie wat betreft de progressievrije overleving bij postmenopauzale vrouwen met HR+, HER2- locoregionaal recidiverende of metastatische borstkanker die in deze ziektecontext geen eerdere systemische therapie hebben gehad.

De secundaire doelstellingen van het onderzoek zijn het vergelijken van de combinatiebehandeling van LY2835219 plus NSAI-therapie versus placebo plus NSAI-therapie met betrekking tot de volgende uitkomsten:

- totale overleving [TO];
- percentage TO na 1, 2 en 3 jaar;
- ORR (complete respons [CR] + partiële respons [PR]);
- duur van de respons [DoR] (CR + PR);
- DCR (CR + PR + SD);
- CBR (CR + PR + SD $\geq$ 6 maanden);
- veiligheid en verdraagbaarheid
- verandering in symptoomlast, te bepalen door middel van de Core 30 vragenlijst over kwaliteit van leven van de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30), de EORTC QLQ-BR23 vragenlijst voor borstkanker en scores met betrekking tot de gezondheidsstatus op basis van EuroQol 5-Dimension 5 Level (EQ-5D 5L).
- farmacokinetiek (PK) van LY2835219, de metabolieten ervan en NSAI-therapie

De verkennende doelstellingen zijn:

- Het onderzoeken van potentiële biomarkers met betrekking tot het werkingsmechanisme van LY2835219, de celcyclus en/of de pathogenese van borstkanker.
- Het onderzoeken van veranderingen in tumorgrootte.

Onderzoeksopzet

Onderzoek JPBM is een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek ter beoordeling van behandeling met LY2835219 met een NSAI of placebo met een NSAI bij postmenopauzale vrouwen met HR+, HER2- locoregionaal recidiverende (niet te genezen met curatieve therapie) of metastatische borstkanker die in deze ziektecontext geen eerdere systemische therapie hebben gehad. Er zullen ongeveer 450 patiënten 2:1 worden gerandomiseerd over de twee behandelgroepen. Bij de randomisatie zullen de

volgende stratificatiefactoren worden gebruikt: aard van de ziekte (viscerale metastasen versus uitsluitend botmetastasen versus anders) en eerdere (neo)adjuvante endocriene therapie (aromataseremmer-therapie versus overige versus geen eerdere endocriene therapie).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Experimentele behandelgroep A: LY2835219 oraal elke 12 uur op dag 1 tot en met 28 plus anastrozol 1 mg of letrozol 2,5 mg eenmaal per dag gedurende een cyclus van 28 dagen
Controle (placebo)-groep B: Placebo oraal elke 12 uur op dag 1 tot en met 28 plus anastrozol 1 mg of letrozol 2,5 mg eenmaal per dag gedurende een cyclus van 28 dagen LY2835219 zal worden toegediend als capsules met 50 mg. Geplande duur van de behandeling:
Behandelperiode: tot het optreden van ziekteprogressie of totdat zich andere criteria voor staken van de behandeling of het onderzoek voordoen. Follow-up korte termijn (na staken van de behandeling): 30 dagen Follow-up lange termijn (na staken van de behandeling): tot overlijden Periode van verlengde behandeling: begint na voltooiing van de studie en eindigt nadat het gehele onderzoek is afgelopen.

Inschatting van belasting en risico

Er zijn risico's verbonden aan het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel, anastrozole, letrozole, en de studieprocedures.

Een overzicht treft u aan in de risicobijlage (appendix 3) van de patiënteninformatiebrochure. Daarnaast kunnen de combinatie van geneesmiddelen en de studieprocedures andere, onbekende risico's met zich meebrengen.

Omdat de patiënten die deelnemen aan dit onderzoek ernstig ziek zijn en de behandelingsmogelijkheden beperkt, is het van belang geneesmiddelen te ontwikkelen die de levensduur en de kwaliteit van leven zoveel mogelijk verbeteren.

Hoewel het geneesmiddel wordt onderzocht als mogelijke behandeling van deze vorm van borstkanker, bestaat de mogelijkheid dat de proefpersoon er geen medisch voordeel van ondervindt. De resultaten van de onderzoeken leveren wellicht informatie op waarbij patiënten in de toekomst baat bij zullen hebben.

Contactpersonen

Publiek

Eli Lilly

Lilly Corporate Center DC 1526
Indianapolis IN 46285

IE

Wetenschappelijk

Eli Lilly

Lilly Corporate Center DC 1526

Indianapolis IN 46285

IE

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)

- bij de patiënt is de diagnose HR+, HER2- borstkanker gesteld;
- de patiënt heeft locoregionaal recidiverende ziekte die niet door middel van resectie of radiotherapie met curatieve intentie kan worden behandeld, of metastatische ziekte;
- de patiënt is postmenopauzaal door chirurgische of natuurlijke menopauze of ten minste 12 maanden amenorroïsch (niet door behandeling geïnduceerd);
- de patiënt heeft meetbare ziekte of niet-meetbare ziekte die zich uitsluitend in het bot bevindt;
- de patiënt heeft een performancestatus ≤ 1 op de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-schaal;
- de patiënt heeft een adequate orgaanfunctie;
- de patiënt is vóór randomisatie gestopt met eerdere lokale radiotherapie voor palliatieve doeleinden of vanwege dreigende fracturen in lytische laesies en is hersteld van de acute gevolgen van de behandeling;
- de patiënt is vrouw en ≥ 18 jaar oud;
- de patiënt is in staat capsules door te slikken;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- de patiënt heeft viscerale crisis, lymfangitische uitbreiding of leptomeningeale carcinomatose. Viscerale crisis is niet slechts de aanwezigheid van viscerale metastasen maar houdt in dat er ernstige orgaandisfunctie is, wat blijkt uit de symptomen en tekenen, laboratoriumonderzoeken en snelle progressie van de ziekte.
- de patiënt heeft inflammatoire borstkanker.
- bij de patiënt zijn klinische aanwijzingen of een voorgeschiedenis van metastase in het CZS aanwezig. Hierop hoeft bij aanmelding niet te worden gescreend.
- de patiënt krijgt op dit moment endocriene therapie, of heeft eerder endocriene therapie gekregen, voor locoregionaal recidiverende of metastatische borstkanker. [N.B.: Een patiënt kan wel deelnemen als ze eerder (neo)adjuvante endocriene therapie heeft gehad (waaronder, maar niet beperkt tot anti-oestrogenen of aromataseremmers) wegens gelokaliseerde ziekte. Ook mag een patiënt deelnemen als ze ≤ 2 weken een niet-steroïdale aromataseremmer (NSAI) heeft gehad in dit ziektestadium onmiddellijk voorafgaand aan de screening, en ermee instemt tot het begin van de onderzoeksbehandeling geen NSAI's meer te gebruiken.]
- de patiënt heeft eerder (neo)adjuvante endocriene therapie gehad (bv. anti-oestrogenen of aromataseremmers) met een ziektevrij interval ≤ 12 maanden sinds het voltooien van de behandeling.
- de patiënt krijgt op dit moment chemotherapie, of heeft eerder chemotherapie gekregen, voor locoregionaal recidiverende of metastatische borstkanker. [N.B.: Een patiënt kan wel deelnemen als ze eerder (neo)adjuvante chemotherapie heeft gehad wegens gelokaliseerde ziekte.]
- de patiënt is eerder behandeld met everolimus
- de patiënt is eerder behandeld met een CDK4/6-remmer (of heeft deelgenomen aan een klinisch onderzoek met een CDK4/6-remmer waarvan de toewijzing van de behandeling nog geblindeerd is)
- de patiënt is < 7 dagen vóór randomisatie begonnen met bisfosfonaten of goedgekeurde middelen gericht tegen RANK-ligand (RANK-L) (zoals bijvoorbeeld denosumab)
- de patiënt ontvangt op dit moment een experimenteel geneesmiddel in een klinisch onderzoek of neemt deel aan een ander soort medisch onderzoek waarvan wordt geoordeeld dat het niet wetenschappelijk of medisch compatibel met dit onderzoek is. Als de patiënt op dit moment deelneemt aan een klinisch onderzoek naar een niet-goedgekeurd gebruik van een hulpmiddel, dient door de onderzoeker en een klinisch onderzoeksarts van Lilly toestemming te worden gegeven voordat de patiënt kan deelnemen.
- de patiënt heeft een behandeling ondergaan met een geneesmiddel waarvoor geen wettelijke goedkeuring bestaat voor welke indicatie ook, binnen 14 of 21 dagen vóór randomisatie voor respectievelijk een niet-myelosuppressief of een myelosuppressief middel.

- de patiënt heeft een grote chirurgische ingreep ondergaan binnen 14 dagen vóór randomisatie. Dit is om te zorgen dat chirurgische wonden en operatieplaatsen na de operatie hebben kunnen genezen.
- de patiënt heeft onlangs (binnen 28 dagen vóór randomisatie) een vaccinatie tegen gele koorts gehad.
- de patiënt heeft ernstige pre-existente medische aandoeningen die, naar het oordeel van de onderzoeker, niet verenigbaar zijn met deelname aan dit onderzoek (bijvoorbeeld een voorgeschiedenis van een grote chirurgische resectie van de maag of de dunne darm, of pre-existente ziekte van Crohn of colitis ulcerosa).
- de patiënt heeft een persoonlijke voorgeschiedenis waarin de afgelopen 12 maanden één of meer van de volgende aandoeningen voorkomen: syncope met een cardiovasculaire etiologie, ventrikeltachycardie, ventrikelfibrilleren of plotselinge hartstilstand.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-03-2015
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Arimidex

Generieke naam:	anastrozol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Femara
Generieke naam:	letrozol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LY2835219
Generieke naam:	abemaciclib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-08-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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

EUCTR2014-001502-18-NL

NCT02246621

NL51156.028.14