

Selecteren van de optimale plaats van CDK4/6-remmer bij de behandeling van uitgezaaide hormoongevoelige (HR+) borstkanker: de SONIA trial

Gepubliceerd: 01-08-2017 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516204-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het belangrijkste doel van dit onderzoek is om te bepalen op welk moment van de behandeling de nieuwe geneesmiddelen (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53036

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BOOG 2017-03, SONIA

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Mammacarcinoom; Borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BOOG Study Center

Overige ondersteuning: ZonMW; Zorgverzekeraars Nederland en KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aromataseremmers, Borstkanker, CDK 4/6 remmer, Hormoontherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire onderzoeksvariabelen/uitkomstmaten:

Het primaire eindpunt is progressievrije overleving na twee behandellijnen

(PFS2), gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie tot een van de volgende

situaties (welke als eerste optreedt):

- tweede objectieve ziekteprogressie of objectieve ziekteprogressie op tweedelijsbehandeling (welke van de twee als eerste optreedt)
- symptomatische verslechtering op tweedelijsbehandeling die leidt tot het staken van de tweedelijsbehandeling
- start van chemotherapie voor borstkanker
- overlijden

Secundaire uitkomstmaten

Voor de hoofdstudie zijn verschillende secundaire eindpunten gedefinieerd, waaronder:

- de totale overleving
- kwaliteit van leven
- objectieve responsrate (ORR)
- bijwerkingen
- kosteneffectiviteit
- progressievrije overleving na een behandellijn (PFS1)

Elke nevenstudie hanteert eigen uitkomstmaten/onderzoeksvariabelen.

Circulerend tumor DNA (ctDNA) & farmacogenetica/-kinetiek (PG/PK): verschillen in ctDNA en PG/PK-karakteristieken tussen responders en non-responders en voor PG/PK het optreden van bijwerkingen.

Nucleaire beeldvorming (SONImage): PFS1 zoals gedefinieerd in SONIA, gecorreleerd aan FES-/FDG-PET-karakteristieken.

Cognitieve testen (SONIA EfFECT): het verschil tussen baseline cognitieve score en de score na 9 maanden studiebehandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vrouwen bij wie recent uitgezaaide hormoongevoelige borstkanker is vastgesteld starten meestal met anti-hormonale therapie, de zogenoemde eerstelijns behandeling. Mocht deze therapie niet meer werkzaam zijn dan wordt er bij voorkeur een vervolgbehandeling gestart met een andere anti-hormonale therapie, de zogenoemde tweedelijns behandeling.

Recent is aangetoond dat de combinatie van anti-hormonale therapie met nieuwe geneesmiddelen, de zogenaamde CDK4/6-remmers, effectiever is dan anti-hormonale therapie alleen. Gemiddeld genomen verdubbelt het ongeveer de periode dat een anti-hormonale therapie werkt. Deze nieuwe middelen gaan wel gepaard met meer bijwerkingen dan anti-hormonale therapie alleen en daarom zijn er meer bloedonderzoeken en bezoeken aan het ziekenhuis nodig. Op dit moment zijn er drie CDK4/6-remmers beschikbaar op de Nederlandse markt, palbociclib, ribociclib en abemaciclib. Alle drie de middelen zijn werkzaam als toevoeging aan de eerstelijnsbehandeling en als toevoeging aan de tweedelijnsbehandeling. Op dit moment is het niet bekend wat het beste is: een CDK4/6-remmer toevoegen aan anti-hormonale therapie in de eerste of in de tweede lijn van de behandeling, vooral ook omdat niet bekend is of patiënten er langer door zullen leven. Toch moet er een keuze worden gemaakt wanneer de CDK 4/6-remmers het beste ingezet kunnen worden. Bij deze keuze spelen de werkzaamheid (hoe lang helpt het borstkankercellen te onderdrukken) en de nadelen (bijwerkingen, kwaliteit van leven, controles, ziekenhuisbezoeken) allebei een belangrijke rol. Het huidige onderzoek moet duidelijkheid scheppen over wanneer de CDK 4/6-remmers het beste gegeven kunnen worden: meteen bij vaststellen van

uitgezaaide ziekte of later wanneer blijkt dat de gestarte anti-hormonale therapie niet meer werkt.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516204-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het belangrijkste doel van dit onderzoek is om te bepalen op welk moment van de behandeling de nieuwe geneesmiddelen (palbociclib, ribociclib of abemaciclib) het beste aan de anti-hormonale therapie kunnen worden toegevoegd, in de eerste of de tweedelijnsbehandeling. Hierbij spelen werkzaamheid (hoe lang helpt het borstkankercellen te onderdrukken) en nadelen (bijwerkingen, kwaliteit van leven, controles, ziekenhuisbezoeken) beide een rol. Dus naast de effectiviteit van beide behandelingsvolgordes zal er ook uitgebreid onderzoek gedaan worden naar de kwaliteit van leven van patiënten tijdens deze behandelingen.

Naast deze hoofdvraag zijn er verschillende nevenvragen over het gebruik van CDK4/6-remmers. Hiervoor zijn verschillende nevenstudies opgezet naast de SONIA hoofdstudie.

in de eerste plaats willen we onderzoek doen naar biomarkers. Biomarkers zijn biologische kenmerken die iets kunnen zeggen over de karaktereigenschappen van de borstkanker en over de effecten van de behandeling. We weten uit eerdere onderzoeken dat veel vrouwen goed reageren op anti-hormonale therapie alleen en daar langdurig baat van kunnen hebben. Sommige vrouwen reageren beter op de combinatiebehandeling. Het is echter vooralsnog niet goed mogelijk de vrouwen van te voren te selecteren die baat hebben van de monotherapie of die meer baat hebben van de combinatietherapie. We zullen verschillende biomarkers onderzoeken om te bekijken of deze biomarkers kunnen bijdragen aan een betere selectie van patiënten:

In de nevenstudie met bloed wordt gekeken naar de relatie tussen effectiviteit van een behandeling en:

- circulerend tumorDNA
- de gemeten geneesmiddelconcentratie in bloed, ook rekeninghoudend met bijwerkingen

In de nevenstudie met nucleaire beeldvorming wordt gekeken naar de relatie tussen de effectiviteit van een behandeling en verschillende karakteristieken van de FDG-PET- en FES-PET-scan.

Naast biomarkeronderzoek, wordt er ook een nevenstudie gedaan naar de effecten van de behandeling met endocriene therapie (met of zonder CDK4/6-remmers) op het cognitief functioneren.

Onderzoeksopzet

Het betreft een gerandomiseerde fase 3 studie. Alle Nederlandse ziekenhuizen

kunnen meedoen, inmiddels zijn 73 Nederlandse ziekenhuizen geopend voor inclusie. Er gaan ongeveer 1050 patiënten meedoen aan dit onderzoek. Dit onderzoek zal alleen in Nederland plaatsvinden.

Deel 1. De screening, die maximaal 3 weken duurt.

Deel 2: Toelating tot het onderzoek o.b.v. het voldoen aan de opgestelde voorwaarden voor deelnemen aan de studie.

Deel 3: Randomisatie (loting) om de behandelingsvolgorde vast te stellen

Deel 4. De behandeling zal op basis van loting bepaald worden. De ene groep patiënten zal behandeld worden met een aromatase-remmer + CDK4/6 remmer, gevolgd bij toename van de ziekte of onacceptabele bijwerkingen door fulvestrant. De andere groep patiënten zal starten met behandeling met een aromataseremmer, gevolgd bij toename van de ziekte of onacceptabele bijwerkingendoor fulvestrant + CDK4/6 remmer.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die loten voor arm A krijgen: Eerste lijn: letrozol 2.5 mg eenmaal daags (OD) OF anastrozol 1 mg OD in combinatie met palbociclib 125 mg OD op dag 1 t/m dag 21 van elke cyclus van 28 dagen OF ribociclib 600mg OD op dag 1t/m 21 van elke cyclus van 28 dagen OF abemaciclib 150mg tweemaal daags (TD) continu, zonder stopweek Tweede lijn: fulvestrant 500 mg in de eerste maand op dag 1, 15 en 29, en daarna 1x per maand
Patiënten die loten voor arm B krijgen: Eerste lijn: letrozol 2.5 mg eenmaal daags (OD) OF anastrozol 1 mg OD Tweede lijn: fulvestrant 500 mg in de eerste maand op dag 1, 15 en 29, en daarna 1x per maand in combinatie met palbociclib 125 mg OD op dag 1 t/m dag 21 van elke cyclus van 28 dagen OF ribociclib 600mg OD op dag 1t/m 21 van elke cyclus van 28 dagen OF abemaciclib 150mg tweemaal daags (TD) continu, zonder stopweek Alle vrouwen die nog niet in de overgang zijn, worden in de overgang gebracht.

Inschatting van belasting en risico

Dit onderzoek vergelijkt twee behandel mogelijkheden voor hormoongevoelige, uitgezaaide borstkanker met elkaar. Patiënten lopen dus het risico op bijwerkingen van deze behandelingen. Alle medicatie die in de studie gebruikt wordt is geregistreerd en goedgekeurd voor gebruik voor deze indicatie in Nederland. Naast de behandeling worden er extra vragenlijsten afgenomen om inzicht te krijgen in de kwaliteit van leven van de patiënten tijdens de behandeling.

Als patiënten toestemming geven voor de nevenstudie met extra bloedafnames, worden deze afnames zoveel mogelijk gecombineerd met bloedafnames die sowieso moeten plaatsvinden. Op twee tijdstipmomenten is een extra bloedprik nodig. Als patiënten toestemming geven voor de nevenstudie met extra nucleaire beeldvorming (SONImage), is een extra bezoek nodig aan het UMCG of het Amsterdam UMC-locatie VUmc voor de FES-PET-scan. Als er geen bruikbare FDG-PET-scan voorhanden is, is daarvoor nog een tweede extra bezoek nodig aan

een van deze centra. Patiënten uit andere ziekenhuizen kunnen voor deelname verwezen worden naar het UMCG of het Amsterdam UMC-locatie VUmc. De FES-PET-scan met lage dosis CT-scan behelst een extra stralenbelasting van 6.1 mSv (210 MBq geïnjecteerd voor een gemiddelde patiënt van 70 kilogram lichaamsgewicht). De FDG-PET-scan behelst een vergelijkbare extra stralenbelasting. Het bezoek voor de FES-PET-scan duurt ongeveer drie uur; het bezoek voor de FDG-PET-scan duurt ongeveer twee uur. Eventueel kunnen deelnemers aan SONImage ook deelnemen aan de vervolgstudie, SONImage 2.0. In deze vervolgstudie worden de FES-PET-scan en de FDG-PET-scan herhaald vóór start van de tweedelijnsbehandeling.

Als patiënten toestemming geven voor de nevenstudie met cognitieve testen (SONIA Effect), wordt hen gevraagd aan een online neuropsychologisch onderzoek deel te nemen bij start van de behandeling en nog eens 9 maanden na studiebehandeling. Elk neuropsychologisch onderzoek duurt ongeveer een uur.

Contactpersonen

Publiek

BOOG Study Center

Moreelsepark 1
Utrecht 3511 EP
NL

Wetenschappelijk

BOOG Study Center

Moreelsepark 1
Utrecht 3511 EP
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)

Hoofdstudie:

1. Volwassen vrouwen (>18 jaar) met bewezen diagnose van adenocarcinoom van de borst met locoregionaal recurrent of metastatische ziekte, niet in aanmerking komend voor resectie of radiotherapie met curatieve opzet en voor wie chemotherapie niet klinisch geïndiceerd is. 2. Documentatie van histologisch of cytologisch bevestigde diagnose borstkanker met van oestrogeenreceptor-expressie >10% en/of progesteronreceptor-expressie >10%, gebaseerd op lab resultaten. 3. Niet eerder behandeld met enige systemische anti-kanker therapie voor metastatische HR+ ziekte, met uitzondering van recent gestarte (binnen 28 dagen na randomisatie) endocriene therapie. Speciale overwegingen: a) Eerdere systemische therapie voor locoregionaal recidief is geen exclusie criterium, mits intentie curatief was ten tijde van systemische therapie. b) In het geval van eerdere systemische therapie voor oligometastasen komen patiënten niet in aanmerking voor SONIA.

Nevenstudie ctDNA/farmacogenetica & -kinetiek:
Geen extra inclusiecriteria.

Substudie SONImage:

1. Patiënt is eligible en neemt deel aan de SONIA studie voor ER+ gevorderde borstkanker.
2. In staat om getekende toestemming te geven en te voldoen aan het SONImage protocol.
3. Gedocumenteerde histologisch bevestigde diagnose van oestrogeen recept (ER) expressie >10% borstkanker gebaseerde op lokale waardes. De receptor status kan worden vastgesteld op de primaire tumor of op een tumorbiopsie van een metastase.

Nevenstudie SONIA EFFECT (cognitieve testen):
Geen extra inclusiecriteria.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met gevorderde, symptomatische groei naar de organen, met risico

op levensbedreigende complicaties op korte termijn. 2. Gekende actieve ongecontroleerde of symptomatische metastasen van het CZS, carcinoomateuze meningitis, of leptomenigeale ziekte. 3. Eerdere neoadjuvante of adjuvante behandeling met een non-steroidale aromatase remmer (i.e. anastrozol of letrozol) waarbij de ziekte tijdens de behandeling of binnen 12 maanden na eind behandeling is teruggekeerd. 4. Eerdere behandeling met enige CDK4/6 remmer. 5. Patiënten die gedurende de laatste 7 dagen voor randomisatie behandeld zijn met:

- Voedsel of medicatie die bekend zijn als CYP3A4 remmers
- Medicatie die bekend is als CYP3A4 activeerders

Nevenstudie SONImage:

- Contra-indicatie voor PET imaging
- Gebruik van oestrogeenreceptorligand (zoals tamoxifen of fulvestrant) < 5 weken voorafgaand aan FES-PET imaging.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	21-11-2017
Aantal proefpersonen:	1050
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	16alfa-[18F]fluoro-17beta-estradiol
Generieke naam:	-
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	anastrozol
Generieke naam:	anastrozol
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	fulvestrant
Generieke naam:	fulvestrant
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ibrance
Generieke naam:	palbociclib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	letrozol
Generieke naam:	letrozole
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zoladex
Generieke naam:	gosereline
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	13-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	16-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	17-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	19-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 23699

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-516204-42-00
EudraCT	EUCTR2017-002334-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03425838
CCMO	NL62197.031.17
OMON	NL-OMON23699

Resultaten

Totaal aantal deelnemers: 1050