

Fase II-, openlabelstudie met één onderzoekarm (één groep) om het antitumoreffect van ixabepilone onderzoeken bij patiënten met lokaal gerecidiveerde of gemetastaseerde borstkanker (mBC) die zijn geselecteerd door de ixabepilone-Drug Response Prediction (DRP) na het falen van een antracycline en een taxaan

Gepubliceerd: 12-05-2023 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

Primair: • De mate van klinisch voordeel (clinical benefit rate, CBR) van ixabepilone beoordelen
Secundair: • De progressievrije overleving (progression free survival, PFS) beoordelen
• De algehele overleving (overall survival, OS) beoordelen
• Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53513

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Effect van Ixabepilone in recidiverende of metastatische borst kanker

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Recidiverende of metastatische borstkanker, terugkerende of uitgezaaide borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Allarity Therapeutics Europe ApS

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ixabepilon, ixabepilone DRP, metastatische borstkanker, recidiverende borstkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De mate van klinisch voordeel (CBR) wordt gedefinieerd als het percentage patiënten met een complete respons (CR), partiële respons (PR) of stabiele ziekte (SD) gedurende minimaal 24 weken

Secundaire uitkomstmaten

- De progressievrije overleving (progression free survival, PFS) evalueren
- De algehele overleving (overall survival, OS) evalueren
- Het objectieve-responspercentage (objective response rate, ORR) gedefinieerd als complete respons (CR) en partiële respons (PR) evalueren
- Het veiligheidsprofiel van ixabepilon evalueren bij patiënten met lokaal recidiverende of gemetastaseerde borstkanker
- De klinische validatie van het gebruik van de DRP-Ixempra-Breast voor het selecteren van patiënten met lokaal recidiverende of gemetastaseerde borstkanker verder vaststellen
- Het verschil in voorspelling op basis van een gearhiveerd en een vers biopt

van dezelfde patiënt beoordelen (percentage overeenstemming in binaire voorspelling, en verschil in primaire en secundaire eindpunten met gearchiveerde versus verse biopten

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ixabepilon is door de Amerikaanse FDA goedgekeurd voor gebruik bij patiënten met gemetastaseerde of lokaal gevorderde borstkanker. Ixabepilon heeft een gedocumenteerd behandel-effect bij gebruik in combinatie met capecitabine en als monotherapie (zie de huidige SmPC voor Ixemptra). Er zijn maar weinig behandelopties voor patiënten die resistent zijn voor anthracyclines, taxanen en capecitabine. Ixabepilon is een alternatieve behandeloptie voor deze patiënten met borstkanker in een gevorderd stadium. Ixabepilon als monotherapie heeft een gedocumenteerd objectieve-responspercentage (objective response rate, ORR), variërend van 11,5% tot 42% (26). Dit relatief lage responspercentage betekent dat een relatief groot aantal patiënten wordt blootgesteld aan een behandeling die geen effect heeft, en daarmee ook aan de bijwerkingen van het middel. Daarom is in het huidige onderzoek een Drug Response Prediction-methode (DRP-methode, zie hieronder) geïntroduceerd. Patiënten die naar verwachting op de behandeling zullen reageren, worden geselecteerd middels mRNA-expressieprofilering van een tumorbipt, wat leidt tot een DRP-score. Alleen patiënten met een DRP-score > 33% worden beschouwd als mogelijke positieve responders en opgenomen in het onderzoek.

De rationale voor het gebruik van een DRP-Ixemptra-Breast-score > 33% is gebaseerd op een retrospectieve analyse van gearchiveerde biopten van het onderzoek naar de neoadjuvante behandeling van borstkanker. Kort gezegd werd de genexpressie in gearchiveerde biopten gemeten voorafgaand aan behandeling met 4 kuren cyclofosfamide en doxorubicine, gevolgd door behandeling met ixabepilon. Op basis van dit gearchiveerde bipt kon met de DRP-Ixemptra-Breast-methode de respons op ixabepilon correct worden voorspeld. De respons boven een afkappunt van 33 was 31%, terwijl de respons onder dit afkappunt 13% was. Geconcludeerd werd dat de DRP-Ixemptra-Breast-methode kon worden gebruikt om de respons te voorspellen op basis van een gearchiveerd bipt. Als de voorspelling tijdens de antikankerbehandeling wijzigt, zal de voorspelling nog nauwkeuriger zijn met een nieuw bipt.

Tussen de helft en de tweederde van de patiënten een positieve DRP-score (> 33%) hebben en in aanmerking komen voorbehandeling met ixabepilon.

Doel van het onderzoek

Primair:

- De mate van klinisch voordeel (clinical benefit rate, CBR) van ixabepilone beoordelen

Secundair:

- De progressievrije overleving (progression free survival, PFS) beoordelen
- De algehele overleving (overall survival, OS) beoordelen
- Het objectieve responspercentage (objective response rate, ORR) beoordelen, gedefinieerd als complete respons (complete response, CR) en partiële respons (partial response, PR)
- Het veiligheidsprofiel van ixabepilone beoordelen bij patiënten met lokaal gerecidiveerde of gemetastaseerde borstkanker
- De klinische validatie van het gebruik van de DRP-Ixabepilone-Breast verder bepalen bij het selecteren van patiënten met lokaal gerecidiveerde of gemetastaseerde borstkanker
- Het verschil in voorspelling beoordelen op basis van een gearcheveerd en vers biopt van dezelfde patiënt (percentage overeenstemming in binaire voorspelling, en verschil in primaire en secundaire eindpunten met gearcheveerde versus verse bipten)

Onderzoeksopzet

Deze studie is een multicentrische, openlabel-, niet-gerandomiseerde, fase II-studie met ixabepilone als behandeling bij patiënten met lokaal gerecidiveerde of gemetastaseerde borstkanker. Eerdere chemotherapieën (neoadjuvant, adjuvant of in de metastatische setting) moeten bestaan uit een taxaan en een antracycline, tenzij behandeling met antracycline niet is aangewezen. Deze patiënten mogen maximaal drie (3) eerdere chemotherapieën in de metastatische setting hebben gehad. Patiënten zullen worden gescreend met de ixabepilone-DRP. Als de DPR-score hoger is dan >33% kan de patiënt worden opgenomen in de klinische studie, als aan alle andere geschiktheidscriteria is voldaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gescreend met de DRP-Ixempra-Breast. Als de DRP-score hoger is dan 33%, kan de patiënt worden geïncludeerd in het klinische onderzoek indien aan alle andere geschiktheidscriteria is voldaan. Er wordt een gearcheveerd biopt gebruikt om de DRP-Ixempra-Breast te bepalen (indien mogelijk moet een biopt worden genomen nadat de laatste antikankerbehandeling is stopgezet om eventuele veranderingen in de DRP-Ixempra-Breast te bepalen). Als een dergelijk biopt niet beschikbaar is, moet dit worden genomen tijdens de screening (eerste 2 weken, indien mogelijk). Het biopt kan van elke willekeurige laesie worden genomen en het monster wordt gebruikt om de DRP-score te bepalen. De dosis ixabepilone is 40 mg/m² intraveneus geïnfundeerd gedurende 3 uur, elke 3 weken.

Inschatting van belasting en risico

Potentiële deelnemers leggen een screeningbezoek af dat 2-3 uur in beslag neemt, om na te gaan of ze in aanmerking komen voor het onderzoek. Hierbij wordt onder andere een bipt genomen van hun tumor als er geen geschikt bipt beschikbaar is.

Ingeschreven deelnemers worden behandeld met IMP tot tumorprogressie of tot het optreden van onaanvaardbare bijwerkingen. Daarna worden deelnemers gedurende maximaal 2 jaar elke 3 maanden opgevolgd.

IMP wordt elke 3 weken op dag 1 van elke cyclus toegediend als een continue intraveneuze infusie gedurende 3 uur. Voorafgaand aan elke infusie krijgen deelnemers premedicatie om de kans op een overgevoeligheidsreactie op de onderzoeksbehandeling te verkleinen. Tijdens elke cyclus leggen deelnemers bezoeken af op dag 8 en dag 15.

Tijdens deze onderzoeksbezoeken worden de volgende beoordelingen gedaan:

- Bij screening: tumorbiopsie en DRP-analyse; als een bipt is afgenomen nadat de laatste antikankerbehandeling is gestopt, kan dit weefsel worden gebruikt voor de DRP-beoordeling. Als er geen bipt beschikbaar is, kan een bipt worden genomen tijdens de screeningperiode van 4 weken. De biopsie kan onder geleide van een CT-scan of een echografie worden gedaan om de tumor te lokaliseren. Het bipt wordt vervolgens gebruikt voor de DRP-beoordeling;
- Medische voorgeschiedenis;
- Lichamelijk onderzoek;
- Vitale functies, inclusief lengte (alleen bij baseline), gewicht, bloeddruk, temperatuur, ademhalingsfrequentie en hartslag;
- Elektrocardiogram;
- CT- of MRI-scan. In sommige gevallen is een röntgenfoto van de thorax nodig;
- Routinebloedonderzoeken, inclusief hematologie en chemie;
- Urine- of bloedzwangerschapstest, indien de deelnemer een vrouw is die zwanger kan worden;
- Een vragenlijst met betrekking tot neurotoxiciteit.

Deelnemers bij wie de behandeling wordt gestaakt zonder tumorprogressie, krijgen tot week 24 elke 9 weken een CT- of MRI-scan. Daarna krijgen ze elke 3 maanden een CT- of MRI-scan tot progressie, waarna ze elke 3 maanden worden opgevolgd tot overlijden.

Deelnemers bij wie de behandeling wordt gestaakt wegens tumorprogressie, worden elke 3 maanden opgevolgd tot overlijden.

Onderzoeksdeelnemers kunnen reageren op de onderzoeksmedicatie (d.w.z. kleiner worden van de tumor of tijdelijk stoppen van de groei), maar het is ook

mogelijk dat deelnemers er geen direct voordeel van hebben.

Contactpersonen

Publiek

Allarity Therapeutics Europe ApS

Venlighedsvej 1
Hørsholm 2970
DK

Wetenschappelijk

Allarity Therapeutics Europe ApS

Venlighedsvej 1
Hørsholm 2970
DK

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. Patiënten met histologisch of cytologisch bevestigd adenocarcinoom van de borst en met bevestigde lokaal gerecidiveerde of gemetastaseerde ziekte
2. Patiënten met hormoonreceptorpositieve en HER2-negatieve of triple-negatieve primaire tumor.

3. Eerdere chemotherapieën (neoadjuvant, adjuvant of in de metastatische setting) moeten bestaan uit een taxaan en een antracycline, tenzij behandeling met antracycline niet is aangewezen.
4. Maximaal drie (3) eerdere chemotherapieën in de metastatische setting naast eender welk aantal eerdere lijnen endocriene therapie
5. Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1-criteria
6. ECOG-prestatiestatus ≤ 1
7. Ixabepilone-DRP-score van $>33\%$.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. HER2-positieve tumor
2. Gelijktijdige chemotherapie, radiotherapie, hormonale therapie of andere experimentele geneesmiddelen behalve middelen die niet aan een ziekte zijn gerelateerd (bijv. insuline voor diabetes) tijdens de studieperiode
3. Patiënten met intracraniële ziekte
4. Andere maligniteiten met uitzondering van curatieve niet-melanome huidkanker of cervixcarcinoom in situ binnen 5 jaar voorafgaand aan opname in de studie
5. Elke actieve infectie waarvoor parenterale of orale antibioticabehandeling is vereist
6. Patiënten met neuropathie graad 2, ingeval van diabetes graad 1 of hoger
7. Klinisch significante (d.w.z. actieve) cardiovasculaire ziekte:
 - a. Beroerte binnen ≤ 6 maanden voorafgaand aan dag 1
 - b. Transiënte ischemische attack (TIA) binnen ≤ 6 maanden voorafgaand aan dag 1
 - c. Myocardinfarct binnen ≤ 6 maanden voorafgaand aan dag 1
 - d. Instabiele angina pectoris
 - e. Congestief hartfalen (CHF) van New York Hart Association (NYHA) klasse II of hoger
 - f. Ernstige hartaritmieën waarvoor medicatie is vereist
8. Overige medicatie of aandoeningen, met inbegrip van chirurgie, die volgens het oordeel van de onderzoeker zouden contra-indiceren met deelname aan de studie om veiligheidsredenen of zouden interfereren met de interpretatie van de studieresultaten
9. Onmiddellijk palliatieve behandeling van eender welk type, met inbegrip van chirurgie en/of radiotherapie, vereisen
10. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven (zwangerschapstest met een positief resultaat voorafgaand aan opname in de studie)
11. Bekende eerdere ernstige overgevoeligheidsreacties op middelen die gepolyoxyethyleerde ricinusolie (Cremophor EL) bevatten
12. Patiënten mogen behandeling met de volgende sterke CYP3A4-remmers niet voortzetten:
Claritromycine, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, amprenavir, indinavir, nelfinavir, delavirdine, saquinavir en voriconazol. Deze behandelingen moeten

72 uur voorafgaand aan het starten van behandeling met het studiegeneesmiddel worden stopgezet. Patiënten moeten eveneens stoppen met behandeling met de volgende sterke CYP3A4-inductoren: fenytoïne, carbamazepine, rifampine, rifabutine, dexamethason en fenobarbital. (20 mg dexamethason kan worden gebruikt als voorbehandeling, indien vereist). Deze behandelingen moeten 72 uur voorafgaand aan het starten van behandeling met het studiegeneesmiddel worden stopgezet.

13. Positieve hiv-, en hepatitis B- en C-status, uitsluitend beoordeeld vanuit medisch dossier

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	08-08-2023
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	DRP-Ixempra-Breast
Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ixempra
Generieke naam:	Ixabepilone

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-05-2023

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-10-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-11-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)

metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2020-004610-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04796324
CCMO	NL83292.000.23