

Klinisch onderzoek Samenvatting resultaten

Een klinisch onderzoek om meer te weten te komen over de effecten van alpelisib in combinatie met fulvestrant of letrozol bij mensen met gevorderde borstkanker

Bedankt!

Hartelijk dank aan de deelnemers die meededen aan het klinisch onderzoek naar **gevorderde borstkanker**. Elke deelnemer heeft de onderzoekers geholpen meer te weten te komen over het onderzoeksmiddel **alpelisib**, ook wel **BYL719** genoemd.

Novartis gaf opdracht tot dit onderzoek en vindt het belangrijk om de bevindingen van dit onderzoek te delen met de deelnemers en het publiek. We hopen dat dit de deelnemers helpt begrijpen wat voor belangrijke rol zij spelen in medisch-wetenschappelijk onderzoek.

Onderzoeksinformatie

Onderzoeksnummer: CBYL719X2402

Onderzocht onderzoeksmiddel van Novartis: **Alpelisib**, ook wel **BYL719** genoemd

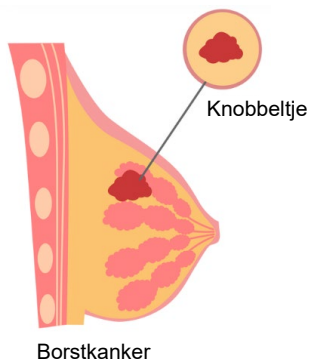
Opdrachtgever: Novartis

• Als u een deelnemer was en u vragen heeft over de resultaten, praat dan met de arts of het personeel in het onderzoekscentrum.

• Deze samenvatting toont alleen de resultaten van een enkel klinisch onderzoek. Andere klinische onderzoeken kunnen andere resultaten hebben.

Wat was het hoofddoel van dit onderzoek?

Het doel van dit onderzoek was om meer te weten te komen over de effecten van **alpelisib** in combinatie met **fulvestrant** of **letrozol** bij mensen met **gevorderde borstkanker** die na eerdere behandeling was verergerd.



Borstkanker treedt op wanneer cellen in de borst ongecontroleerd beginnen te groeien en een knobbel vormen, een zogenaamde tumor. Bij **gevorderde borstkanker** zijn de kankercellen uitgezaaid van de borst naar nabijgelegen gebieden of andere delen van het lichaam. Borstkanker kan een breed scala aan symptomen veroorzaken. De meest voorkomende symptomen van **gevorderde borstkanker** zijn onder andere:

- verandering in de grootte, de vorm of het uiterlijk van één of beide borsten
- een knobbel of zwelling in de borst, borstkas of oksels
- kortademigheid
- botpijn

De deelnemers aan dit onderzoek hadden het volgende type borstkanker:

- **Hormoonreceptor-positief (HR-positief)**: dit is een type kanker waarbij de hormonen oestrogeen en progesteron worden gebruikt om de borstkankercellen te helpen groeien.
- **Humaan epidermale groeifactorreceptor 2-negatief (HER2-negatief)**: hierbij hebben borstkankercellen geen hoge concentraties van een eiwit genaamd HER2, dat normaal gesproken de groei en deling van kankercellen bevordert. Behandelingen die zich richten op het HER2-eiwit werken niet bij de behandeling van dit type borstkanker.
- **PIK3CA mutatie**: Een verandering (mutatie) in het PIK3CA-gen die ervoor zorgen dat kankercellen snel groeien.



Alpelisib, ook wel **BYL719** genoemd, is een goedgekeurde behandeling voor bepaalde typen borstkanker. Het werkt door zich te richten op de kankercellen die een mutatie hebben in het PIK3CA-gen.

Alpelisib in combinatie met **fulvestrant** is een goedgekeurde behandeling voor gevorderde borstkanker bij zowel vrouwen in de menopauze als mannen. De menopauze is wanneer vrouwen stoppen met hun maandelijkse menstruatie, oftewel niet meer ongesteld worden.



Fulvestrant en **letrozol** werken door oestrogeenreceptoren te blokkeren of door het oestrogeengehalte in het lichaam te verlagen, waardoor de groei van borstkankercellen wordt gestopt. Ze worden ook wel hormoontherapie of endocriene therapie genoemd.



Onderzoeksmiddelen:

- **Alpelisib**,
uitgesproken als
al-PEE-lie-sip
- **Fulvestrant**,
uitgesproken als
ful-VES-trant
- **Letrozol**,
uitgesproken als
lee-troo-ZOL

In dit onderzoek wilden onderzoekers te weten komen of het toevoegen van **alpelisib** aan **fulvestrant** of **letrozol** hielp om de groei van borstkankercellen verder te verminderen. De beslissing om **fulvestrant** of **letrozol** te geven was gebaseerd op de eerdere antikankerbehandeling die de deelnemers hadden gekregen.



Het doel van het onderzoek was het beantwoorden van deze hoofdvragen:

- Hoeveel deelnemers waren na zes maanden onderzoeksbehandeling in leven zonder dat hun kanker was verergerd?
- Welke medische problemen, ook wel bijwerkingen genoemd, zijn er tijdens dit onderzoek opgetreden?

↳ Een **bijwerking** is elk teken of symptoom dat deelnemers hebben tijdens een onderzoek. Bijwerkingen kunnen **wel** of **niet** worden veroorzaakt door onderzoeksbehandelingen.

Hoelang heeft dit onderzoek geduurd?



Het onderzoek begon in augustus 2017 en eindigde in november 2024.

Dit onderzoek was opgezet om uit 2 delen te bestaan:

- **Deel 1 (kerndeel)** - Dit deel werd uitgevoerd om de effecten te beoordelen van het gebruik van **alpelisib** met **fulvestrant** of **letrozol**. De deelnemers werden in 3 groepen verdeeld (**groep 1**, **groep 2** en **groep 3**) op basis van hun eerdere antikankerbehandeling.
- **Deel 2 (verlengingsdeel)** - Dit deel werd uitgevoerd om de veiligheid te beoordelen van de behandeling die de deelnemers in **deel 1** kregen. Deelnemers die baat hadden bij de onderzoeksbehandeling en die vanwege de regelgeving in hun land geen toegang tot de behandeling hadden, gingen over tot dit deel van het onderzoek.

Na afloop van het onderzoek verzamelden de onderzoekers informatie van de deelnemers en maakten een rapport op van de onderzoeksresultaten. Deze samenvatting is gebaseerd op dat rapport.

Wie namen er deel aan dit onderzoek?



379 deelnemers met gevorderde borstkanker kregen behandeling in dit onderzoek - 1 man en 378 vrouwen. De leeftijd van de deelnemers lag tussen de 31 en 84 jaar. Het aantal deelnemers per ras wordt hieronder weergegeven.

Ras

48

Aziatisch

8

Zwart

1

Pacifische
eilandbewoner

249

Wit

13

Anders

58

Onbekend

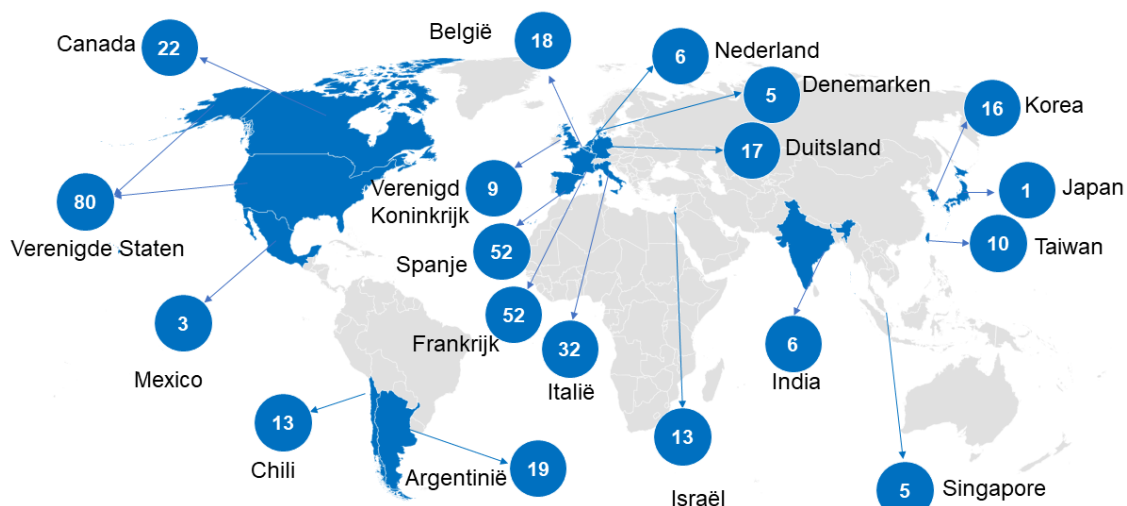
2

Niet gemeld

De deelnemers konden aan dit onderzoek meedoen als ze:

- 18 jaar of ouder waren;
- HR-positieve en HER2-negatieve gevorderde borstkanker hadden die erger was geworden na maximaal 2 eerdere behandelingen;
- een bevestigde PIK3CA-genmutatie hadden en niet eerder een PI3K-remmerbehandeling hadden gekregen;
- in staat waren om te lopen en licht werk te doen.

In dit onderzoek kregen 379 deelnemers met gevorderde borstkanker uit 19 landen behandeling. De kaart hieronder toont het aantal deelnemers dat in elk land heeft deelgenomen.



Welke behandelingen kregen de deelnemers?

De behandelingen in dit onderzoek werden gegeven in **cycli van 28 dagen**. Een cyclus is een behandelingsperiode die wordt herhaald.

De onderzoeksbehandelingen waren:



Alpelisib: 300 milligram (mg), werd eenmaal daags oraal ingenomen als tablet.



Fulvestrant: 500 mg, werd gegeven als injectie in de spier, op dag 1 en dag 15 van de eerste cyclus en daarna op dag 1 van de resterende cycli.



Letrozol: 2,5 mg, werd oraal ingenomen als tablet, eenmaal daags.

Naast de bovengenoemde geneesmiddelen kreeg de man in **groep 2** en de premenopauzale vrouwen ook de volgende geneesmiddelen om oestrogeen en progesteron verder te onderdrukken, zodat **fulvestrant** en **letrozol** naar behoren konden werken:



Gosereline: 3,6 mg, gegeven als een klein implantaat dat met een naald onder de huid werd geplaatst, om de 28 dagen. Het implantaat geeft het geneesmiddel gedurende een bepaalde periode langzaam af aan het lichaam.



Leuprolide: 7,5 mg, dat één keer in 28 dagen als injectie in de spier werd gegeven.

De deelnemers, onderzoekers en het onderzoekspersoneel wisten welke behandeling de deelnemers kregen.

Wat gebeurde er tijdens het onderzoek?

Vóór de onderzoeksbehandeling

Maximaal 21 dagen



Het onderzoekspersoneel controleerde de gezondheid van de deelnemers en nam een tumormonster bij hen af om de PIK3CA-genmutatie te bevestigen. Dit werd gedaan om ervoor te zorgen dat de deelnemers aan dit onderzoek konden meedoen.

Tijdens de onderzoeksbehandeling

Maximaal 4,5 jaar

Het onderzoek werd uitgevoerd in 2 delen:

Deel 1 (kerndeel): (maximaal 1 jaar en 6 maanden)

In dit deel kregen in totaal 379 deelnemers **alpelisib** met **fulvestrant** of **letrozol**. De onderzoekers verdeelden de deelnemers in 3 groepen, op basis van de eerdere antikankerbehandeling die ze hadden gekregen.

De deelnemers in **groep 1** en **groep 2** werden eerder behandeld met een type geneesmiddel dat helpt bij het vertragen van de groei van kankercellen (een remmer) in combinatie met hormoontherapie. De deelnemers in **groep 3** hadden eerder chemotherapie gekregen, of hormoontherapie die anders was dan wat de deelnemers in **groep 1** en **groep 2** hadden gekregen.

Kerndeel (379 deelnemers)		
Groep 1: Alpelisib + fulvestrant (127 deelnemers)	Groep 2: Alpelisib + letrozol (126 deelnemers)	Groep 3: Alpelisib + fulvestrant (126 deelnemers)

Aan het einde van **deel 1** gingen deelnemers die nog steeds baat hadden bij de onderzoeksbehandeling, maar vanwege de regelgeving in hun land geen toegang tot de behandeling hadden, over tot **deel 2** van het onderzoek.

Deel 2 (verlengingsdeel): (maximaal 3 jaar)

De deelnemers in **deel 2** bleven dezelfde behandeling krijgen als in **deel 1**. In totaal gingen 11 deelnemers over tot **deel 2**.

Verlengingsdeel (11 deelnemers)		
Groep 1: Alpelisib + fulvestrant (1 deelnemer)	Groep 2: Alpelisib + letrozol (0 deelnemer)	Groep 3: Alpelisib + fulvestrant (10 deelnemers)

Na de onderzoeksbehandeling

Maximaal 1 maand



Het onderzoekspersoneel controleerde de algemene gezondheid van de deelnemers, en controleerde op eventuele medische problemen gedurende 1 maand na hun laatste dosis onderzoeksbehandeling. Er werd ook gecontroleerd hoelang de deelnemers in leven waren tot het einde van het onderzoek.

Wat waren de belangrijkste resultaten van dit onderzoek?

Hoeveel deelnemers waren na zes maanden onderzoeksbehandeling in leven zonder dat hun kanker was verergerd?

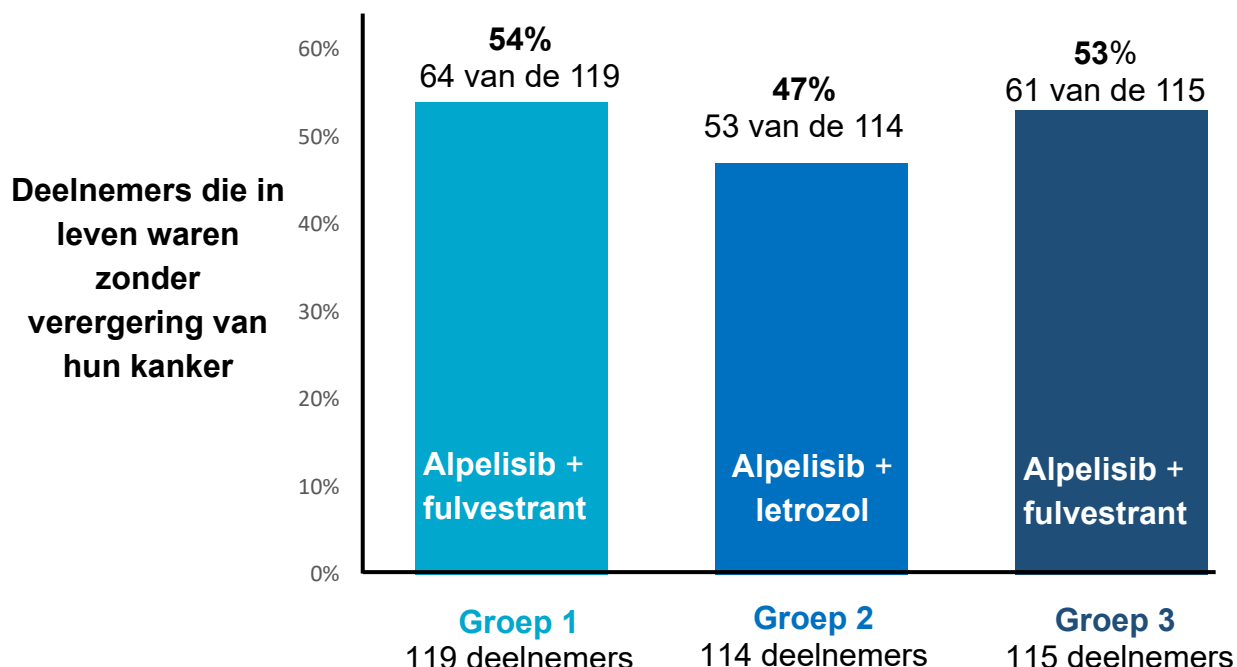


Ongeveer de helft van de deelnemers in alle drie de groepen was na zes maanden onderzoeksbehandeling in leven zonder dat hun kanker was verergerd.

Om deze vraag te beantwoorden, beoordeelden onderzoekers de kanker van deelnemers met behulp van verschillende beeldvormende scans op verschillende tijdpunten tijdens het onderzoek. Vervolgens berekenden ze het aantal deelnemers in elke groep dat in leven was zonder verergering van hun kanker na 6 maanden onderzoeksbehandeling.

De resultaten zijn beschikbaar voor de 348 deelnemers die ten minste één dosis van de onderzoeksbehandeling kregen en van wie de PIK3CA-genmutatie werd bevestigd door een aangewezen laboratorium.

Aantal deelnemers (percentage) dat na zes maanden onderzoeksbehandeling in leven was zonder verergering van hun kanker



Wat waren de andere resultaten van dit onderzoek?

Hoelang leefden de deelnemers met hun kanker voordat deze verergerde of zij om welke reden dan ook overleden?



Om deze vraag te beantwoorden, registreerden de onderzoekers de periode vanaf het begin van de behandeling tot de verergering van de kanker of overlijden door welke oorzaak dan ook, ook wel **progressievrije overleving** genoemd.

Ongeveer de helft van de deelnemers was gedurende ten minste de volgende periode in leven zonder dat hun kanker verergerde:

- **Groep 1 (alpelisib + fulvestrant):** 8 maanden
- **Groep 2 (alpelisib + letrozol):** 6 maanden
- **Groep 3 (alpelisib + fulvestrant):** 6 maanden

Hoelang waren de deelnemers in leven vanaf het begin van de onderzoeksbehandeling?



Om deze vraag te beantwoorden, registreerden de onderzoekers de periode waarin de deelnemers in leven waren vanaf het begin van de onderzoeksbehandeling, ook wel **totale overleving** genoemd.

Ongeveer de helft van de deelnemers was in leven gedurende ten minste de volgende periode vanaf het begin van de onderzoeksbehandeling:

- **Groep 1 (alpelisib + fulvestrant):** 2 jaar en 3 maanden
- **Groep 2 (Alpelisib + letrozol):** 2 jaar en 5 maanden
- **Groep 3 (alpelisib + fulvestrant):** 1 jaar en 9 maanden

Welke medische problemen, ook wel bijwerkingen genoemd, zijn er tijdens dit onderzoek opgetreden?

De onderzoeksartsen houden alle medische problemen bij, ook wel **bijwerkingen** genoemd, die in onderzoeken optreden. Ze volgen bijwerkingen zelfs als ze denken dat de bijwerkingen niets te maken hebben met de onderzoeksbehandelingen.

Er zijn veel onderzoeken nodig om te weten of een onderzoeksmiddel of -behandeling een bijwerking veroorzaakt.

Deze sectie bestaat uit een samenvatting van de bijwerkingen die zich voordeden vanaf het begin van de behandeling tot 1 maand na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.

Een **bijwerking**:

- is elke **klacht of elk symptoom** waar de deelnemers tijdens een onderzoek last van hebben;
- wordt beschouwd als **ernstig** wanneer deze levensbedreigend is, blijvende problemen veroorzaakt, de deelnemer ervoor in het ziekenhuis moet worden opgenomen, of wanneer deze tot overlijden leidt.

Bijwerkingen kunnen **wel** of **niet** worden veroorzaakt door onderzoeksbehandelingen.



Kerdeel:

- In totaal hadden 126 van de 127 deelnemers in **groep 1**, alle 126 deelnemers in **groep 2** en 125 van de 126 deelnemers in **groep 3** bijwerkingen.
- 37 deelnemers in **groep 1**, 48 in **groep 2** en 38 in **groep 3** hadden bijwerkingen die als ernstig werden beschouwd.
- 78 deelnemers in **groep 1**, 76 in **groep 2** en 67 in **groep 3** overleden.
- 20 deelnemers in **groep 1**, 14 in **groep 2** en 13 in **groep 3** verlieten het onderzoek vanwege een bijwerking.

Verlengingsdeel:

- Alle deelnemers hadden bijwerkingen.
- 3 deelnemers in **groep 3** hadden bijwerkingen die als ernstig werden beschouwd.
- 1 deelnemer in **groep 3** overleed.
- 1 deelnemer in **groep 3** verliet het onderzoek vanwege een bijwerking.

De onderzoekers concludeerden dat er in dit onderzoek geen nieuwe veiligheidsproblemen waren met betrekking tot **alpelisib** in combinatie met **fulvestrant** of **letrozol**.

Welke ernstige bijwerkingen hadden de deelnemers?

Kerndeel

37 deelnemers in **groep 1**, 48 in **groep 2** en 38 in **groep 3** hadden ernstige bijwerkingen in het **kerndeel**.

De onderstaande tabel toont de meest voorkomende ernstige bijwerkingen in het **kerndeel**. Er traden andere ernstige bijwerkingen op bij een kleiner aantal deelnemers.

	Kerndeel					
	Groep 1 Alpelisib + fulvestrant 127 deelnemers		Groep 2 Alpelisib + letrozol 126 deelnemers		Groep 3 Alpelisib + fulvestrant 126 deelnemers	
Hoog bloedsuikergehalte Hyperglykemie	7 van de 127 6%		3 van de 126 2%		2 van de 126 2%	
Moeite met ademhalen Dyspneu	3 van de 127 2%		2 van de 126 2%		2 van de 126 2%	
Platte of verheven rode vlekken op de huid Maculopapulaire uitslag	3 van de 127 2%		2 van de 126 2%		1 van de 126 Minder dan 1%	
Vocht in de longen Pleurale effusie	3 van de 127 2%		2 van de 126 2%		2 van de 126 2%	
Maagpijn Buikpijn	2 van de 127 2%		4 van de 126 3%		0	
Gewrichtspijn Artralgie	1 van de 127 Minder dan 1%		3 van de 126 2%		1 van de 126 Minder dan 1%	
Longinfectie Longontsteking	1 van de 127 Minder dan 1%		4 van de 126 3%		2 van de 126 2%	
Plotselinge achteruitgang van de nierfunctie Acute nierschade	0		3 van de 126 2%		1 van de 126 Minder dan 1%	
Rugpijn	0		0		3 van de 126 2%	

Verlengingsdeel

3 deelnemers hadden ernstige bijwerkingen in het **verlengingsdeel**.

De onderstaande tabel toont alle ernstige bijwerkingen die optraden bij de deelnemers in het **verlengingsdeel**.

	Verlengingsdeel		
	Groep 1 Alpelisib + fulvestrant 1 deelnemer	Groep 2 Alpelisib + letrozol 0 deelnemers	Groep 3 Alpelisib + fulvestrant 10 deelnemers
Ontsteking van de dikke darm Colitis ulcerosa	0	0	1 van de 10 10%
Gebroken enkel Enkelfractuur	0	0	1 van de 10 10%
Migraine met waarschuwingssignalen Migraine met aura	0	0	1 van de 10 10%

Welke andere bijwerkingen hadden de deelnemers?

Kerndeel

De volgende tabel toont de meest voorkomende andere bijwerkingen in het **kerndeel**. Er traden andere bijwerkingen op bij een kleiner aantal deelnemers.

	Kerndeel		
	Groep 1 Alpelisib + fulvestrant 127 deelnemers	Groep 2 Alpelisib + letrozol 126 deelnemers	Groep 3 Alpelisib + fulvestrant 126 deelnemers
Diarree	82 van de 127 65%	86 van de 126 68%	68 van de 126 54%
Hoge bloedsuikerspiegel Hyperglykemie	76 van de 127 60%	81 van de 126 64%	85 van de 126 67%
Zich misselijk voelen Misselijkheid	59 van de 127 46%	68 van de 126 54%	51 van de 126 40%
Huiduitslag Uitslag	39 van de 127 31%	39 van de 126 31%	51 van de 126 40%
Verminderde eetlust	37 van de 127 29%	56 van de 126 44%	42 van de 126 33%

Verlengingsdeel

De onderstaande tabel toont de meest voorkomende andere bijwerkingen in het verlengingsdeel. Er traden andere bijwerkingen op bij een kleiner aantal deelnemers.

	Verlengingsdeel		
	Groep 1 Alpelisib + fulvestrant 1 deelnemer	Groep 2 Alpelisib + letrozol 0 deelnemers	Groep 3 Alpelisib + fulvestrant 10 deelnemers
Diarree	1 van de 1 100% 	0	7 van de 10 70% 
Hoge bloedsuikerspiegel Hyperglykemie	1 van de 1 100% 	0	6 van de 10 60% 
Droge huid	1 van de 1 100% 	0	4 van de 10 40% 
Huiduitslag Uitslag	1 van de 1 100% 	0	4 van de 10 40% 
Moeheid Vermoeidheid	0	0	5 van de 10 50% 

Wat is er van dit onderzoek geleerd?

De onderzoekers kwamen meer te weten over de effecten van **alpelisib** in combinatie met **fulvestrant** of **letrozol** bij mensen met HR-positieve, HER2-negatieve gevorderde borstkanker met een PIK3CA-mutatie, die was verergerd na een eerdere antikankerbehandeling.

De onderzoekers concludeerden dat:



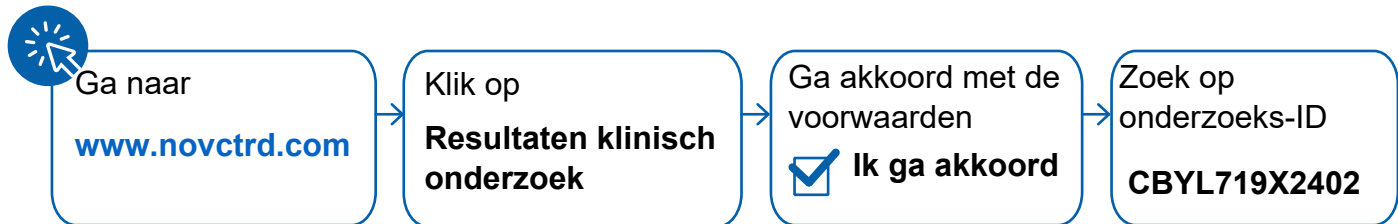
- na zes maanden behandeling was ongeveer de helft van de deelnemers in alle drie de behandelingsgroepen in leven zonder dat hun kanker was verergerd;
- de combinatiebehandeling van **alpelisib** met **fulvestrant** of **letrozol** een effect vertoonde op borstkanker die was verergerd na eerdere antikankerbehandeling;
- er geen nieuwe veiligheidsproblemen waren met betrekking tot het gebruik van **alpelisib** in combinatie met **fulvestrant** of **letrozol** in dit onderzoek.

Op het moment dat deze samenvatting werd opgesteld, overwoog de sponsor de volgende stappen voor **alpelisib**.

Waar kan ik meer te weten komen over dit onderzoek?

Meer informatie over de resultaten en bijwerkingen van dit onderzoek is te vinden in de wetenschappelijke samenvatting van de resultaten die beschikbaar is op de website van Novartis voor klinische onderzoeksresultaten.

Volg deze stappen om de wetenschappelijke samenvatting te vinden:



Ga voor meer informatie over dit onderzoek naar een van de volgende websites:

- www.clinicaltrials.gov - zoek op nummer **NCT03056755**
- euclinicaltrials.eu - zoek op nummer **2023-509167-24-00**

Andere onderzoeken naar **alpelisib** kunnen op de bovenstaande openbare websites verschijnen. Zoek daar naar **BYL719** of **alpelisib**.

Volledige titel klinisch onderzoek: Een fase II, multicenter, open-label, niet-vergelijkend onderzoek met drie cohorten ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van alpelisib plus fulvestrant of letrozol bij patiënten met PIK3CA-mutante, hormoonreceptor (HR)-positieve, HER2-negatieve gevorderde borstkanker, die verergerde tijdens of na eerdere behandelingen



Novartis is een wereldwijd bedrijf in de gezondheidszorg, gevestigd in Zwitserland dat oplossingen biedt voor de veranderende behoeften van patiënten wereldwijd.

1-888-669-6682 (VS) | +41-61-324 1111 (EU)

www.novartis.com/clinicaltrials