

Een fase II gerandomiseerd onderzoek naar de combinatie van trastuzumab, bevacizumab en paclitaxel versus de combinatie van trastuzumab en bevacizumab gevolgd door de combinatie van trastuzumab, bevacizumab en paclitaxel bij progressie als eerstelijns behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom met Her2-neu overexpressie

Gepubliceerd: 11-07-2008 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

Vaststellen of gelijktijdige therapie van trastuzumab en bevacizumab met paclitaxel (regimen A) en/of trastuzumab en bevacizumab gevolgd door de combinatie van trastuzumab, bevacizumab, en paclitaxel bij progressie (regimen B) waardevol is om verder...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON33918

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HAT-studie

Aandoening

- Metastasen
- Borstaandoeningen

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd mammacarcinoom /uitgezaaide borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: BOOG Study Center B.V.

Overige ondersteuning: BOOG;KWF (misschien) en farmaceut,Hoffmann-La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Bevacizumab, Borstkanker, HER2/neu positief, trastuzumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressievrije overleving na 1 jaar

Secundaire uitkomstmaten

Het evalueren van:

- De mediane progressie-vrije overleving
- De mediane totale overleving
- De beste totale respons
- De duur van de respons

Bepalen van veiligheid en tolerantie van beide regimens.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De huidige standaard therapie voor Her2 positieve gemetastaseerde borstkanker patiënten is de combinatie van trastuzumab en een taxaan. Er zijn verscheidene redenen waarom het toevoegen van bevacizumab aan deze standaard het effect zou kunnen verbeteren.

In een gerandomiseerde studie resulteerde de combinatie van bevacizumab en paclitaxel in een beter effect dan paclitaxel alleen. Bovendien, is een synergistische werking van bevacizumab en trastuzumab aangetoond in preklinische modellen.

Verder kan het starten van de systemische behandeling met alleen trastuzumab en bevacizumab positief uitwerken ten opzichte van een initiële behandeling van deze combinatie met een taxaan. Combinatie van trastuzumab en bevacizumab is een actieve therapie tegen Her2neu - positieve gemetastaseerde borstkanker in ogenschouw nemend de antitumor activiteit van trastuzumab als single agent en het bewezen synergistisch effect van trastuzumab gecombineerd met VEGF inhibitie.

Deze combinatie zou kunnen resulteren in langdurige progressievrije periodes waarbij de initiatie van taxaan-bevattende behandeling met zijn welbekende toxiciteit, uitgesteld kan worden.

Doel van het onderzoek

Vaststellen of gelijktijdige therapie van trastuzumab en bevacizumab met paclitaxel (regimen A) en/of trastuzumab en bevacizumab gevolgd door de combinatie van trastuzumab, bevacizumab, en paclitaxel bij progressie (regimen B) waardevol is om verder te onderzoeken als behandeling van patiënten met lokaal uitgebreide of gemetastaseerde Her2 neu positieve borstkanker, zowel ER/PgR negatief als positief, die niet eerder behandeld zijn voor hun gemetastaseerde ziekte.

Onderzoeksopzet

Twee-armige, groep fase II-studie, gerandomiseerd (1:1), open-label, die loopt in verschillende centra.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Regimen A: Trastuzumab 8 mg/kg als aanvangsdosis 90-min. intraveneus infuus gevolgd door 6 mg/kg 30-min. intraveneus infuus elke 3 weken tot progressie + Bevacizumab 15 mg/kg i.v. in 90 min op dag 1 elke 3 weken tot progressie + Paclitaxel 90 mg/m²; op dag 1, 8, 15 van een 4 wekelijkse cyclus gedurende 6 kuren. Regimen B: Trastuzumab 8 mg/kg als aanvangsdosis 90-min. intraveneus infuus gevolgd door 6 mg/kg 30-min. intraveneus infuus elke 3 weken tot progressie + Bevacizumab 15 mg/kg i.v. in 90 min op dag 1 elke 3 weken tot progressie + Bij progressie gevolgd door: Trastuzumab 6 mg/kg en bevacizumab 15

mg/kg elke 3 weken tot verdere progressie + Paclitaxel 90 mg/m² op dag 1, 8 en 15 van een 4-wekelijks cyclus gedurende 6 kuren. De eerste toediening van paclitaxel zal gestart moeten worden op een dag samen met trastuzumab en bevacizumab. De aanvangsdosis van trastuzumab dient 24 uur voor bevacizumab en/of paclitaxel toegediend te worden. Voor alle opvolgende kuren kan alle medicatie op dezelfde dag gegeven worden indien in overeenstemming met het schema. Voor de behandeling in arm A moet trastuzumab eerst toegediend worden, gevolgd door bevacizumab en paclitaxel. Voor de berekening van de dosis van trastuzumab en bevacizumab moet het gewicht van de patient bij screening worden gebruikt. Als het gewicht > 10% verandert gedurende de studie, moet de dosis trastuzumab en bevacizumab herberekend worden. Paclitaxel zal worden toegediend als een 1 uur durende infusie

Inschatting van belasting en risico

Risico: kans op bijwerkingen van (de combinatie van) de geneesmiddelen. Alle middelen zijn geregistreerd voor deze indicatie.

Belasting: Frequentie van visites en kuren zijn niet afwijkend van reguliere behandeling; verrichtingen evenmin.

Het is mogelijk dat de patient medewerking wordt gevraagd aan extra onderzoek. Het gaat hier om het afnemen van twee extra buisjes bloed van elk 7 ml op twee tijdstippen om meer inzicht te verkrijgen in de werking van bevacizumab. De bloedafnames zijn voorafgaande aan de behandeling en vlak voor de tweede behandelingscyclus. Ze worden gecombineerd met afnames voor routine bloedonderzoek zodat de patient niet extra geprikt hoeft te worden. De patient dient hier apart toestemming voor te geven.

Contactpersonen

Publiek

BOOG Study Center B.V.

Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

BOOG Study Center B.V.

Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
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)

1. Leeftijd patient ≥ 18 jaar
2. Instaat om aan het protocol voldoen
3. ECOG PS van ≤ 1
4. Levensverwachting ≥ 12 weken
5. Getekend 'informed consent' formulier ['informed consent' formulier dient goedgekeurd te worden door de onafhankelijke ethische commissie van het ziekenhuis] verkregen voor enige studiespecifieke screeningsactiviteiten.
6. Pre- of postmenopausale patienten met histologisch bevestigde borstkanker (adenocarcinoom) met meetbare of niet-meetbare, lokaal terugkomende borstkanker die niet behandeld kan worden door lokale behandeling (operatie, radiotherapie +/- hyperthermie) met curatieve intentie, of met uitgezaaide tumoren, die kandidaat zijn voor chemotherapie. ER/PgR en HER2 status moet gedocumenteerd zijn.
7. Meetbare lesies moeten op zijn minst een dimensie (de langst te meten diameter) hebben van ≥ 1 cm (10 mm) met spiraal CT of ≥ 2 cm met conventionele beeldtechnieken. Wanneer er sprake is van een longmetastase die volledig omgeven is door lucht, mag er in plaats van een CT-scan een röntgenfoto van de borstkas gebruikt worden, op voorwaarde dat de longlesie eendimensionaal meetbaar is en een diameter heeft van ≥ 2 cm (20 mm). Index lesies mogen niet in eerder bestraalde gebieden liggen. Ultrasound is niet toegestaan voor het meten van levermetastasen.
8. Patienten moeten HER2 eiwit overexpressie (3+) hebben zoals bepaald met immunohistochemie (IHC); of amplificatie van HER2/c-erbB2 zoals bepaald met fluorescentie in situ hybridizatie (FISH) of chromogenetische in situ hybridizatie (CISH) van de primaire tumor of een uitzaaiing.
9. Patienten die trastuzumab in de adjuvante setting hebben ontvangen mogen meedoen zolang ze op zijn minst 10 maanden therapie met Trastuzumab hebben gekregen en dat ≥ 6 maanden zijn verstreken sinds de laatste adjuvante toediening van Trastuzumab.
10. Patienten die behandeld zijn met anthracyclines in de adjuvante of neo-adjuvante setting

mogen alleen meedoen als ze hun laatste dosis > 6 maanden voor randomisatie hebben ontvangen. De maximale cumulatieve dosis mag niet hoger zijn dan 360 mg/m² voor doxorubicin en 720 mg/m² voor epirubicin.

11. Patienten die behandeld zijn met een taxaan mogen alleen meedoen als ze hun laatste adjuvante of neo-adjuvante chemotherapie > 6 maanden voor randomisatie hebben gehad en de taxaan-gerelateerde toxiciteit is afgenomen tot minder dan graad 2.

12. Basislijn Linker Ventriculaire Ejectie Fractie (LVEF) niet onder 50% als gemeten met echocardiografie of MUGA.

13. Het gebruik van volledige dosis orale of parenterale anticoagulantia is alleen toegestaan zolang de patient op een stabiel antistollingsniveau was ingesteld voor minstens twee weken op het moment van randomisatie.

14. Eerdere radiotherapie voor gemetastaseerde borstkanker is toegestaan als:

- Minder dan 30% van het beenmerg bevattend bot is bestraald
- De laatste fractie radiotherapie meer dan 4 weken voor randomisatie is toegediend

Eerdere adjuvante radiotherapie voor borstkanker is toegestaan, mits deze op zijn minst 6 maanden voor randomisatie is gestopt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met chemotherapie voor gemetastaseerde of lokaal recidiverende borstkanker. Eerdere hormonale behandeling is toegestaan mits deze op zijn minst 2 weken voor randomisatie gestopt is.

2. Andere primaire tumor (inclusief primaire hersentumor) in de laatste 5 jaar voor randomisatie, behalve adequaat behandelde cervix carcinoma in situ, squameus carcinoom van de huid, of adequate gecontroleerde lokale basale cel kanker van de huid.

3. Bewijs van ruggemerg compressie of bewijs van CZS metastase . CT of MRI scan van de hersenen is verplicht in geval van klinische verdenking op hersentumoren.

4. Geschiedenis of tekenen bij fysiek/neurologisch onderzoek van een ziekte van het CZS (ongelateerd aan kanker) (tenzij adequaat behandeld met standaard medische therapie), bijvoorbeeld ongecontroleerde epeleptische aanvallen.

5. Grote chirurgische ingreep, open biopsie of significante verwonding minder dan 28 dagen voor de start van de behandeling, of de verwachting dat een grote chirurgische ingreep noodzakelijk zal zijn gedurende de studie.

6. Bestaande perifere neuropathie > CTC graad 2 bij randomisatie.

7. Inadequate beenmergfunctie: ANC < 1,5 x 10⁹/L, bloedplaatjes < 100 x 10⁹/L en Hb < 6,0 mmol/L.

8. Inadequate leverfunctie

- Serum (totaal) bilirubine > ULN
- ASAT & ALAT > 2,5 x ULN (>5 x ULN bij patienten met levermetastasen) of ASAT/ ALAT > 1,5 x ULN samen met serum alkaline fosfaat niveaus van > 2,5 x ULN of ASAT/ ALAT > ULN samen met alkaline fosfatase > 6 x ULN

- INR > 1,5 in patienten die geen anticoagulantia krijgen.

9. Inadequate nierfunctie:

i. Berekende of gemeten creatine clearance < 30 mL/min

- ii. Urine dipstick voor proteinuria > 2+. Patienten met $\geq 2+$ proteinuria bij dipstick urineanalyse bij aanvang moeten een 24 uren urineverzameling ondergaan en minder dan of gelijk aan 1 g eiwit /24 uur hebben.
10. Huidig of recent (binnen 10 dagen van de eerste dosis Bevacizumab) gebruik van aspirine (>325 mg/dag) of clopidogrel (> 75 mg/dag)
11. Chronisch dagelijks gebruik van corticosteroiden (dosis > 10 mg/dag methylprednisolone equivalent)(exclusief geïnhalerde steroïden)
12. Ongecontroleerde hypertensie (systolisch > 150 mm Hg en/of diastolisch > 100 mm Hg) of klinisch significante (i.e. actieve) hart en vaatziekte: CVA/ beroerte (≤ 6 maanden voorafgaand aan randomisatie), hartinfarct (≤ 6 maanden voorafgaand aan randomisatie), instabiele angina, New York Heart Association (NYHA) klasse 2 of hoger Congestief Hart Falen, of serieuze hartritmestoornissen waar medicatie voor nodig is.
13. Arteriële of veneuze thrombose ≤ 12 maanden voor registratie.
14. Geschiedenis of bewijs van erfelijke bloedingsneiging of stollingsstoornis met het risico op bloedingen.
15. Geschiedenis van abdominale fistels, darmperforaties, of intra-abdominaal abces minder dan 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.
16. Actieve infectie waarvoor intraveneuze antibiotica nodig zijn ten tijde van randomisatie.
17. Serieuze niet-helende wond, maagzweer of botbreuk.
18. Bewijs van een andere ziekte, metabolisch of psychologische dysfunctie, bevindingen bij lichamelijk onderzoek of laboratoriumonderzoek met redelijkerwijze verdenking op een ziekte of aandoening waarbij het gebruik van een onderzoeksmedicijn is gecontraïndiceerd, of die de compliance met het volgen van het protocol kan beïnvloeden, of die een patient in een situatie kunnen brengen met een groot risico in geval van complicaties.
19. Zwangeren of vrouwen die borstvoeding geven. Een serum zwangerschapstest moet binnen 7 dagen voor de start van de behandeling zijn beoordeeld, of binnen 14 dagen met een positieve urine zwangerschapstest binnen 7 dagen voor de start van de behandeling.
20. Patienten die kinderen kunnen krijgen (vrouwen < 2 jaar na de laatste menstruatie) die geen effectieve niet-hormonale contraceptie gebruiken (spiraaltje, barrièremiddelen in combinatie met zaaddodende middelen of sterilisatie). Mannelijke patienten met een partner die kinderen kan krijgen moeten ook effectieve contraceptie gebruiken.
21. Huidig of recente (binnen 30 dagen voorafgaande aan de start van de studie) behandeling met een ander experimenteel geneesmiddel of deelname aan een andere studie.
22. Bekende hypersensitiviteit voor een of meer van de studiemedicaties of hulpstoffen.
23. Hypersensitiviteit voor producten van Chinese Hamster Ovarium cellen of andere recombinante gehumaniseerde antilichamen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:

2

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-01-2009
Aantal proefpersonen:	84
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avastin
Generieke naam:	Bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Herceptin
Generieke naam:	Trastuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxol
Generieke naam:	Paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2008
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	27-04-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2009
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2008-003834-12-NL
CCMO	NL23763.031.08