

Een fase III-, gerandomiseerd, open-label, multicenter, gecontroleerd onderzoek van niraparib versus de keuze van de arts bij eerder behandelde patiënten met HER2-negatieve, germinale BRCA-mutatiepositieve borstkanker.

Gepubliceerd: 24-12-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Primaire doelstelling: Het vergelijken van de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) zoals geëvalueerd via een geblindeerde, centrale beoordeling tussen patiënten die gerandomiseerd zijn naar niraparib versus de keuze van de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45039

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BRAVO

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, lobulair carcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: TESARO Inc.

Overige ondersteuning: farmaceutisch bedrijf/ sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, BRCA mutatiepositief, HER2-negatief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling van dit onderzoek is om de werkzaamheid van niraparib te bepalen in vergelijking met de keuze van de arts uit vier chemotherapieproducten met één enkel middel (eribuline, vinorelbine, gemcitabine of capecitabine) bij behandeling van patiënten met germinale BRCA-mutatie met gevorderde/gemetastaseerde HER2-negatieve borstkanker die eerder met hooguit 2 lijnen van chemotherapie behandeld zijn voor hun gevorderde/gemetastaseerde ziekte. Dit doel wordt geëvalueerd aan de hand van het primaire eindpunt van PFS zoals gecontroleerd via een geblindeerde, centrale beoordeling.

Secundaire uitkomstmaten

Het voornaamste secundaire eindpunt is de evaluatie van de algehele overleving. De veiligheid en verdraagbaarheid worden beschreven aan de hand van de frequentie van bijwerkingen en bijwerkingen van graad * 3 volgens de CTCAE. In de veiligheidsanalyses worden alle patiënten opgenomen die minstens één dosis onderzoeksgeneesmiddel ontvangen hebben, en deze worden via beschrijving

geëvalueerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Metastatic cancer is managed by various combinations of available treatments including surgery, radiation, chemotherapy, and targeted therapies. However, even with optimal treatment, 10-year survival rate is only about 10% (Ref. 2), and therefore a significant unmet medical need exists for new therapies to treat patients with advanced/metastatic breast cancer. (protocol pagina 17).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Het vergelijken van de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) zoals geëvalueerd via een geblindeerde, centrale beoordeling tussen patiënten die gerandomiseerd zijn naar niraparib versus de keuze van de arts.

Voornaamste secundaire doelstelling: Het vergelijken van de totale overleving tussen patiënten die gerandomiseerd zijn naar niraparib versus de keuze van de arts, en de verbetering van kwaliteit van leven.

Onderzoeksopzet

Fase III-superioriteitsonderzoek. De randomisatie vindt plaats met stratificatie voor viscerale ziekte (ja of nee), histologie (TNBC vs. ER-/PR-positief) en het aantal lijnen van eerdere cytotoxische chemotherapie (hormonale therapie niet meegerekend) voor gevorderde/gemetastaseerde ziekte (0-1 of 2).

Na stopzetting van de behandeling naar de keuze van de arts is overschakeling op niraparib niet toegestaan.

De randomisatie wordt 2:1 (behandeling:controle). Er worden op zijn minst 306 patiënten met germinale BRCA-mutaties, zoals geïdentificeerd door de gecentraliseerde test, gerandomiseerd. De intent-to-treat-populatie, gedefinieerd als alle gerandomiseerde patiënten, is de primaire analysepopulatie voor de werkzaamheidsanalyse.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: niraparib 300 mg (capsules met 3x100 mg niraparib) wordt onafgebroken eenmaal daags oraal toegediend als open-label behandeling. Patiënten moeten minstens 2 uur vóór elke dagelijkse dosis en 2 uur na elke dagelijkse dosis vasten. Groep 2: De chemotherapie naar keuze van de arts (uit de volgende vier enkelvoudige middelen: eribuline, vinorelbine,

gemcitabine of capecitabine) wordt in cycli van 3 weken toegediend. De chemotherapie naar keuze van de arts moet vóór de randomisatie van elke patiënt vastgesteld worden. Patiënten zullen met het onderzoeksgeneesmiddel doorgaan tot er progressie van de ziekte optreedt, zolang ze naar het oordeel van de onderzoeker baat hebben bij de behandeling en aan geen enkel ander criterium voor stopzetting van de behandeling voldoen.

Inschatting van belasting en risico

De patient wordt geacht met regelmaat van 21 dagen naar het ziekenhuis te komen voor onderzoek.

De patient wordt (meer) CT scans en MRI scans afgenomen.

De patient wordt gevraagd vragenlijsten in te vullen.

Contactpersonen

Publiek

TESARO Inc.

1000 Winter Straat North 3300
Waltham 02451
US

Wetenschappelijk

TESARO Inc.

1000 Winter Straat North 3300
Waltham 02451
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

4 - Een fase III-, gerandomiseerd, open-label, multicenter, gecontroleerd onderzoek ... 26-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Histologisch of cytologisch bevestigde HER2-negatieve gemetastaseerde of lokaal gevorderde borstkanker die niet in aanmerking komt voor resectie of bestraling met een curatieve bedoeling.
2. Vrouwelijke en mannelijke patiënten van 18 jaar en ouder.
3. Germinale BRCA1- of BRCA2-mutatie die als schadelijk of vermoedelijk schadelijk beschouwd wordt (ook die mutaties of translocaties die als *schadelijk* of *vermoedelijk schadelijk* betiteld worden volgens melding van Myriad) door analyse in een referentielaboratorium (Myriad Genetic Laboratories, Salt Lake City, UT, VS of Myriad GmbH, Martinsried, Duitsland). De tests in het kader van dit protocol kunnen op elk moment vóór de randomisatie plaatsvinden. Patiënten bij wie eerder een BRCA-test door Myriad is uitgevoerd, kunnen in het onderzoek worden opgenomen op grond van het resultaat van de eerdere test, mits nagegaan wordt of hun eerdere test hetzelfde is als de test die in dit onderzoek wordt gebruikt.
4. Meetbare ziekte volgens de criteria van de RECIST v.1.1 of niet-meetbare ziekte die klinisch evalueerbaar is (behalve enkel sclerotische botziekte; ziekte van enkel het bot met een lytische component is toegestaan); er moet evidentie zijn van ziekteprogressie binnen 3 maanden vóór de inschrijving zonder verandering van therapie.
5. Patiënten mogen geen symptomatische niet-gecontroleerde hersenmetastasen hebben. Om als gecontroleerd beschouwd te worden moet een ziekte van het centrale zenuwstelsel (CZS) minstens 1 maand van tevoren behandeld zijn (totale hersenbestraling, radiochirurgie of een equivalent hiervan) en moet de patiënt geen nieuwe of progressieve tekenen of symptomen in verband met de ziekte van het CZS hebben, en sinds twee weken geen steroïden gebruiken. Een CT/MRI van de hersenen na de behandeling die minstens 7 dagen na stopzetting van het gebruik van steroïden gemaakt is en die geen evidentie van progressie aantoonst.
6. Tot 2 eerdere cytotoxische regimes voor gevorderde of gemetastaseerde borstkanker (adjuvante of neo-adjuvante therapie niet meegerekend); patiënten zonder eerdere cytotoxische regimes voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte worden alleen toegelaten als ze een relaps gekregen hebben tijdens of binnen 12 maanden na hun (neo-) adjuvante cytotoxische therapie.
7. De eerdere therapie moet een anthracycline en een taxaan bevat hebben (tenzij hiervoor gecontra-indiceerd) in een neo-adjuvante, adjuvante of gevorderde/gemetastaseerde situatie.
 - a. Hormoonreceptorpositieve patiënten moeten ook hormoonresistente ziekte hebben: ofwel een recidief tijdens adjuvante endocriene behandeling of binnen een jaar na de voltooiing van adjuvante endocriene behandeling of progressie bij ten minste één lijn van endocriene behandeling van gevorderde kanker.
8. Patiënten mogen geen chemotherapie, radiotherapie, hormonale therapie, biologische therapie of enige andere experimentele therapie tegen hun kanker gekregen hebben binnen 3 weken voor aanvang van de onderzoeksbehandeling. Patiënten met aanhoudende toxiciteit

(behalve alopecie) > graad 1 door een eerdere kankertherapie worden ook uitgesloten. Bisfosfonaat en denosumab zijn toegestaan.

9. Geen eerdere behandeling met een bekende of vermeende PARP-remmer (behalve iniparib). Geen enkele andere kankerwerende behandeling (chemotherapie, hormonale therapie of een andere behandeling) is tijdens het onderzoek toegestaan, voor geen enkele patiënt.

10. Patiënten die eerder platinum chemotherapie hebben ontvangen op het moment dat er uitzaaiingen waren waargenomen mogen deelnemen aan de studie, zolang ze geen progressie hebben op of binnen 8 weken na de dag van de laatste platina toediening. Patiënten die platina in de (neo) adjuvante periode ontvingen komen in aanmerking, zolang ze na 12 maanden of meer na de laatste dosis platina een recidief gehad hebben.

11. ECOG-prestatieniveau 0-2 (Bijlage G).

12. Adequate orgaanfunctie (beoordeeld binnen 72 uur voor de eerste dosis):

a. Absoluut aantal neutrofielen (absolute neutrophil count, ANC) * 1.500 cellen/*l

b. Plaatjes * 100.000 cellen/*l

c. Hemoglobine * 9 g/dl

d. Serumcreatinine * 1,5x de bovenlimiet van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN) of * 50 ml/min aan de hand van de Cockcroft-Gault-vergelijking

e. Totale bilirubine * 1,5x ULN OF directe bilirubine * ULN

f. Aspartaat transaminase (ASAT) en alanine transaminase (ALAT) * 2,5x ULN of < 5x ULN bij levermetastasen

13. Patiënten moeten in staat zijn om orale tabletten door te slikken en binnen te houden

14. Vrouwelijke patiënten mogen niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven

a. Vrouwelijke vruchtbare patiënten moeten een negatieve zwangerschapstest op serum (*-humane chorionische gonadotropine [*-hCG]) hebben binnen 72 uur voor de eerste dosis.

15. Vruchtbare patiënten die seksueel actief zijn en hun partners moeten ermee instemmen om een zeer doeltreffende anticonceptiemethoden te gebruiken gedurende hun deelname aan de behandeling en tot 90 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

16. Geen bekende overgevoeligheid voor de bestanddelen van niraparib of een van de analoge producten hiervan.

17. Niet binnen 2 weken vóór de inschrijving een zware operatie ondergaan hebben.

Patiënten moeten vóór de inschrijving hersteld zijn van een eerdere zware operatie.

18. Geen eerdere diagnose van eierstokkanker in fase IV.

-Patiënten met een voorgeschiedenis van eierstokkanker in fase III moeten een ziektevrij interval van 5 jaar en een normaal carcinoom-antigeen in serum van 125 (CA125) hebben.

-Patiënten met een voorgeschiedenis van eierstokkanker in fase I of II moeten een ziektevrij interval van 2 jaar en een normaal carcinoom-antigeen in serum van 125 (CA125) hebben.

19. Geen eerdere diagnose, detectie of behandeling van een andere invasieve kanker dan borstkanker binnen 2 jaar (uitgezonderd basaal- of plaveiselcelcarcinoom van de huid dat afdoende behandeld is)

20. Van patiënten mag niet gedacht worden dat ze een hoog medisch risico lopen vanwege een ernstige, niet-gecontroleerde medische aandoening, een niet-kwaadaardige systemische ziekte of een actieve, niet-gecontroleerde infectie. Voorbeelden hiervan zijn onder andere: niet-gecontroleerde ventriculaire aritmie, recent (binnen 3 maanden) hartinfarct, niet-gecontroleerde aandoening van zware aanvallen, onstabiele compressie van het ruggenmerg, vena cava superior syndroom of welke psychiatrische stoornis dan ook die het onmogelijk maakt om geïnformeerde toestemming te verkrijgen.

21. Afwezigheid van psychologische, familiale, sociologische of geografische condities die het opvolgen van het onderzoeksprotocol en follow-up schema kunnen belemmeren; deze condities moeten worden besproken met de patiënt.
22. Geen immunodeficiente patiënten (bv., patiënten die serologisch bewezen positief zijn voor *human immunodeficiency virus* [HIV]).
23. Geen patiënten met bekende actieve Hepatitis B of C.
24. Patiënten moeten erkennen dat ze een verhoogd risico op infecties hebben door conventionele chemotherapeutische medicijnen en aangezien de effecten van niraparib onbekend zijn moeten ze accepteren dat levende virus en bacteriologische vaccinaties niet aan ze moeten worden toegediend tijdens de duur van het onderzoek en voor 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmedicijn.
25. Indien patiënten bloeddonor zijn moeten ze accepteren om geen bloed te doneren gedurende het onderzoek en voor 3 maanden na de laatste dosis van het onderzoeksmedicijn.
26. Patiënten moeten vrijwillig hebben toegestemd om deel te nemen door het verstrekken van geïnformeerde toestemming.
27. Indien alle vergelijkings behandelingen een contra-indicatie omvatten zal de patiënt niet worden geïncludeerd in het onderzoek.
28. Patiënten mogen geen bloedplaatjes transfusie hebben ondergaan binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmedicijn en mogen geen bekende aanhoudende (>4 weken) * graad 3 hematologische toxiciteit of vermoedheid van de laatste kankertherapie hebben.
29. Patiënten mogen geen bekende achtergrond hebben met myelodysplastisch syndroom.
30. Patiënten moeten instemmen met perifere bloedmonsters tijdens de screening en aan het einde van de behandeling voor mutatie profiel testen (voor mutaties van geselecteerde myeloidische gerelateerde genen) dat alleen wordt uitgevoerd als de patient MDS ontwikkeld of acute myeloïde leukemie (AML) gedurende de studie of gedurende de post-behandeling follow-up (in dit geval wordt een derde monster verzameld).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De selectiecriteria genoemd in de samenvatting van het protocol en sectie 3.2 van het protocol bevatten veel uitsluitingen, ze staan echter gewoon vermeldt als selectiecriteria. De belangrijkste zijn:

- Patiënten mogen geen symptomatisch ongecontroleerde hersenmetastasen hebben
- Patiënten mogen geen kanker chemotherapie, radiotherapie, hormonale therapie, biologische therapie of andere onderzoek therapie hebben ontvangen binnen 3 weken voorafgaand aan het begin van de studie. Patiënten met aanhoudende toxiciteit (behalve alopecia) > graad 1 van eerdere kankertherapie zullen ook worden uitgesloten. Bisfosfonaat en denosumab zijn toegestaan.
- Patiënten mogen niet platinum resistent zijn gedefinieerd als: progressie van kanker tijdens of binnen 6 maanden na afronding van de voorafgaande platinum behandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	19-09-2014
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Capecitabine CF 150mg (Film-coated tablet)
Generieke naam:	Capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	GEMCITABINE Sandoz 200mg (Powder for solution for infusion)
Generieke naam:	GEMCITABINE
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	PR1
Generieke naam:	Niraparib
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vinorelbine Sandoz 10mg/ml (Concentrate for solution for infusion) /

Generieke naam: Vinorelbine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-12-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-02-2014
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-04-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-06-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-06-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-08-2014
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-07-2015
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2018
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	ID
EudraCT	EUCTR2013-000684-85-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01905592
CCMO	NL47280.028.13