

# VERKENNEND, MULTICENTER, NIET-GERANDOMISEERD, FASE II-COHORT ONDERZOEK MET ÉÉN ENKEL MIDDEL OM DE BESTE TUMORRESPONS MET TRASTUZUMAB EMTANSINE TE BEPALEN BIJ SOLIDE TUMOREN MET HER2-OVEREXPRESSIE

Gepubliceerd: 16-08-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Een aantal anti-HER2 therapieën hebben haar werkzaamheid bewezen, zijn goedgekeurd en maken deel uit van de standaard zorg voor HER2-positieve borstkanker en maagkanker. Daarentegen zijn er momenteel geen klinische gegevens beschikbaar over het...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Overige aandoening    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON46221

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

KAMELEON

### Aandoening

- Overige aandoening

### Synoniemen aandoening

alvleesklier, blaaskanker, galwegkanker

## Aandoening

lokaal gevorderde , gemetastaseerde of niet-curatief te behandelen urotheel blaaskanker of alvleesklier/galwegkanker (en mogelijk andere typen tumoren in een later stadium)

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Roche Nederland B.V.  
**Overige ondersteuning:** F. Hoffman- La Roche

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** HER2 positief, solide tumoren, trastuzumab emtansine

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Beste Totale Response (BOR) bepaald door de onderzoeker (gebruik makend van RECIST 1.1). BOR is gedefinieerd als de beste respons vanaf de eerste dag behandeling binnen de studie tot ziekte progressie of overlijden.

### Secundaire uitkomstmaten

Om de effectiviteit van trastuzumab emtansine te bepalen door te kijken naar Progressie Vrije Overleving en Totale Overleving. Daarnaast wordt gekeken naar incidentie en type adverse events en serious adverse events, verandering in vitale functies, aantal doden, leverschade veroorzaakt door het medicijn, pneumonitis, verandering in LVEF, incidentie van CHF, concentraties van TDM1 in het bloed of serum, incidentie van Anti-therapeutische antilichamen relatief ten opzichte van baseline, verkennend onderzoek naar immunocheck inhibitors en lymfocytinfiltraten, HER2 status en biomarkers die mogelijk geassocieerd zijn met de respons.

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Vier HER2-gerichte therapieën zijn goedgekeurd voor HER2 -positieve borstkanker. Trastuzumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen het extracellulaire domein van de HER2 . Trastuzumab is momenteel goedgekeurd en maakt deel uit van de huidige standaard van zorg bij HER2-positieve borstkanker voor zowel de vroege borstkanker (EBC) en metastatische borstkanker (MBC) setting. Er zijn momenteel geen klinische gegevens beschikbaar over het mogelijke therapeutische effect van een trastuzumab emtansine behandeling bij HER2 - positieve tumoren zoals esophageal- , colorectal- , pancreas / cholangio- , prostaat- en blaascarcinoom.

## Doel van het onderzoek

Een aantal anti-HER2 therapieën hebben haar werkzaamheid bewezen, zijn goedgekeurd en maken deel uit van de standaard zorg voor HER2-positieve borstkanker en maagkanker. Daarentegen zijn er momenteel geen klinische gegevens beschikbaar over het mogelijke therapeutische effect van trastuzumab emtansine behandeling bij HER2-positieve tumoren zoals pancreas/cholangio- en blaascarcinoom. Deze studie zal onderzoeken of trastuzumab emtansine patiënt uitkomsten voor patiënten met urotheel blaas- , pancreas- en cholangio-kanker waar genezing niet meer mogelijk is en waar geen andere behandeling opties zijn meer beschikbaar zijn, zou kunnen verbeteren. Naast werkzaamheid, wordt ook veiligheid onderzocht.

## Onderzoeksopzet

Dit is een verkennend, multicenter, niet-gerandomiseerde, fase II monotherapie studie die is ontworpen om de werkzaamheid van trastuzumab emtansine bij patiënten met MIBC of gemetastaseerde pancreas / cholangio kanker te onderzoeken, met andere tumortypen die potentieel op een later tijdstip worden onderzocht.

Patiënten die voldoen aan de in- en exclusiecriteria zullen deelnemen aan de studie. In een veiligheids- run-in , zullen van elk cohort, de eerste 6 patiënten, Regime/dosering A (2,4 mg/kg QW) geïnccludeerd worden . Op grond van verdraagbaarheid en veiligheidsaspecten, zoals het ontbreken van onaanvaardbare toxiciteit, zal door het IDCM een besluit worden gemaakt of het cohort verder gaat op Regime A of wijzigt naar regime B (3,6 mg/kg q3w).

In totaal zal ten minste 32 patiënten worden geïnccludeerd voor het regime dat wordt gekozen per cohort.

Na inclusie van 13 patiënten per Cohort , zal de respons worden geëvalueerd. Als er geen gedeeltelijke of volledige respons wordt gezien, wordt de inclusie beëindigd.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Trastuzumab emtansine intraveneus ( 2,4 mg / kg , wekelijks of 3,6 mg / kg elke 3 weken) zoals beschreven in het studie protocol.

## **Inschatting van belasting en risico**

### **RISICO'S GEASSOCIEERD MET TRASTUZUMAB EMTANSINE**

#### **Longtoxiciteit**

Gevallen van interstitiële longziekte (ILD) , waaronder longontsteking dat leidt tot acute respiratory distress syndrome of overlijden, zijn gemeld bij patiënten die trastuzumab emtansine.

#### **levertoxiciteit**

-Zeldzame gevallen van ernstige hepatotoxiciteit, met inbegrip van overlijden als gevolg van medicijn-geïnduceerde leverschade en bijbehorende hepatische encefalopathie, zijn waargenomen bij patiënten behandeld met trastuzumab emtansine .

-Verhogingen van serum AST en ALT zijn waargenomen in alle trastuzumab emtansine studies. Graad 1 en 2 bijwerkingen zijn vaak waargenomen; Graad 3 en 4 bijwerkingen zijn minder vaak waargenomen.

-Gevallen van NRH zijn geïdentificeerd uit de lever bipten bij patiënten behandeld met trastuzumab emtansine die met tekenen en symptomen van portaal hypertensie gepresenteerd. NRH is een zeldzame lever aandoening gekenmerkt door wijdverbreide benigne omvorming van leverparenchym in kleine regeneratieve knobbeltjes.

#### **Linker ventrikel falen**

Patiënten die behandeld worden met trastuzumab emtansine lopen het risico op het ontwikkelen van de linker hartkamer disfunctie. Tot op heden werden significante cardiale gebeurtenissen, waarbij een LVEF van 40 % was waargenomen, slechts zelden waargenomen in klinische onderzoeken met trastuzumab emtansine.

#### **Infusiegerelateerde reacties en overgevoeligheidsreacties**

Infusiegerelateerde reacties (IRR) en overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij toediening van trastuzumab emtansine. IRR's, gekenmerkt door één of meer van de volgende symptomen -blozen, koude rillingen, koorts, kortademigheid, hypotensie, piepende ademhaling, bronchospasmen, en tachycardie- zijn gemeld in klinisch onderzoek met trastuzumab emtansine.

Overgevoeligheidsreacties, waaronder ernstige anafylactische-achtige reacties,

zijn waargenomen in klinische onderzoeken met trastuzumab emtansine.

#### Hematologische toxiciteit

Trombocytopenie is gemeld bij patiënten in klinische studies van trastuzumab emtansine. De meerderheid van deze patiënten had Graad 1 of 2 gevallen. Gevallen van bloedingen met een fatale afloop zijn waargenomen. Dalingen in andere hematopoietische lineages, zoals leukopenie, neutropenie en anemie, waren minder frequent waargenomen dan trombocytopenie.

#### Neurotoxiciteit

Perifere neuropathie, voornamelijk graad 1 en overwegend gevoelige, is gemeld in klinische studies van trastuzumab emtansine .

#### Bloeduitstorting

In trastuzumab emtansine klinische studies zijn de reacties als gevolg van bloeduitstorting waargenomen. Deze reacties waren meestal mild en bestonden uit erythema, gevoeligheid, huidirritatie, pijn of zwelling op de injectieplaats.

## Contactpersonen

### Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a  
Woerden 3446 GR  
NL

### Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a  
Woerden 3446 GR  
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)

- \* Histologisch centraal bevestigde HER2-positieve (IHC3+ bij \* 30% van de tumorcellen): lokaal gevorderde (niet te behandelen met curatieve opzet) of gemetastaseerde urotheel blaaskanker of lokaal gevorderde (niet te behandelen met curatieve opzet) alvleesklier / galweg kanker.
- \* Voor patiënten met de hierboven HER2 overexpressie tumoren mogen er geen standaardbehandeling opties beschikbaar. Daarnaast moeten ze ten minste één voorafgaande platina-gebaseerde behandeling hebben ondergaan voor inoperabele, lokaal gevorderde of gemetastaseerde tumor. (Let op: voor de pancreas / cholangio kanker, zijn eerdere op platina-gebaseerde behandelingen niet nodig)
- \* De patiënt moet evalueerbare ziekte hebben en aan alle van de volgende imaging criteria voldoen:
  - o Op diagnostische CT scan / magnetic resonance imaging: laesie moet meetbaar zijn volgens RECIST 1.1.
  - o Target laesie(s) mag/mogen niet eerder zijn bestraald.
- \* Ten minste één formale gefixeerde in paraffine ingebedde biopt van de primaire tumor en / of een metastatische lokalisatie is vereist.
- \* Leeftijd \* 18 jaar.
- \* Eastern Cooperative Oncology Group performance status van 0-2.
- \* Geen significante cardiale geschiedenis en een huidige LVEF \* 50%. LVEF moet worden bepaald binnen 28 dagen voor de start van behandeling met trastuzumab emtansine.
- \* Adequate orgaanfuncties

## Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- \* Patiënten die eerder zijn blootgesteld aan HER2-gerichte therapieën.
- \* Patiënten die histologisch bevestigde focal HER2-expressie vertonen, dat wil zeggen, <30% van de positief gekleurde tumorcellen.
- \* Patiënten met hersenmetastasen als de enige plaats van metastatische ziekte en symptomatisch zijn of symptomatische therapie vereisen. NB: hersenmetastasen zijn toegestaan, mits zij zijn asymptomatisch en / of onder controle zijn door eerdere radiotherapie.
- \* Huidige ongecontroleerde hypertensie (systolisch > 150 mmHg en / of diastolisch > 100 mmHg).

- \* Huidige instabiele angina pectoris.
- \* Geschiedenis van symptomatische CHF van elke New York Heart Association criteria of ventriculaire aritmie waarbij behandeling vereist is.
- \* Geschiedenis van een myocardinfarct in de afgelopen 6 maanden.
- \* Perifere neuropathie, Graad \* 3.
- \* Dyspnoe in rust te wijten aan complicaties van een voortgeschreden maligniteit of andere ziekten die continu zuurstof therapie nodig hebben.
- \* Actuele ernstige, ongecontroleerde systemische ziekte (bijv., klinisch significante hart-, long- of stofwisselingsziekte; wondgenezing stoornissen; zweren, of botbreuken).
- \* Geschiedenis van een andere kwaadaardigheid binnen de laatste 5 jaar, met uitzondering van: adequaat behandelde in-situ carcinoma van de baarmoederhals, niet-melanoom huidcarcinomen, stadium I baarmoederkanker of andere vormen van kanker met een vergelijkbare uitkomst zoals eerder vermeld.
- \* Voor vrouwelijke patiënten, huidige zwangerschap en borstvoeding.
- \* Gelijktijdige, ernstige, ongecontroleerde infecties of de huidige bekende infectie met het humaan immunodeficiëntie virus, actieve hepatitis B en / of hepatitis C.
- \* Bekende voorafgaand ernstige overgevoeligheid voor trastuzumab en trastuzumab emtansine of de hulpstoffen van het geneesmiddel voor onderzoek (IMP).
- \* Klinisch significante bloedingen binnen 30 dagen voor insluiting in studie
- \* Grote chirurgische ingreep of significant traumatisch letsel binnen 28 dagen voorafgaand aan de randomisatie of anticipatie op de behoefte aan een grote operatie in de loop van de studie behandeling
- \* Gelijktijdige deelname aan een ander therapeutische klinische onderzoek.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                                                                                        |                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Nederland                                                                              |                       |
| Status:                                                                                | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum:                                                                | 20-03-2017            |
| Aantal proefpersonen:                                                                  | 23                    |
| Type:                                                                                  | Werkelijke startdatum |
| 7 - VERKENNEND, MULTICENTER, NIET-GERANDOMISEERD, FASE II-COHORT ONDERZOEK MET ÉÉN ... |                       |
| 5-05-2025                                                                              |                       |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Kadcyla                                          |
| Generieke naam: | Trastuzumab Emtansine                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 16-08-2016                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 21-11-2016                                              |
| Soort:              | Eerste indiening                                        |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 14-03-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 24-05-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 11-09-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 17-10-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 01-11-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |



|                     |                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 06-11-2017                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 22-01-2018                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                         |
| Datum:              | 30-03-2018                                              |
| Soort:              | Amendement                                              |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen) |

## 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  | EUCTR2015-001377-40-NL |
| CCMO     | NL58278.042.16         |