

Een multicenter, open-label, eenarmig onderzoek van pertuzumab in combinatie met trastuzumab en een taxaan bij eerstelijns behandeling van patiënten met HER2-positieve gevorderde (gemetastaseerde of lokaal recidiverende) borstkanker.

Gepubliceerd: 05-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van het onderzoek is om de veiligheid en de werkzaamheid van pertuzumab in combinatie met de standaardbehandeling, trastuzumab en een taxaan, te onderzoeken.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47342

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MO28047 / Peruse

Aandoening

- Overige aandoening
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Adenocarcinoom, HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker

Aandoening

HER2-positieve gevorderde (gemetastaseerd of lokaal recidiverend) borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: Roche b.v.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, HER2, Pertuzumab, Trastuzumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het evalueren van de veiligheid en verdraagzaamheid van pertuzumab in combinatie met trastuzumab en een taxaan.

Secundaire uitkomstmaten

Het evalueren van pertuzumab in combinatie met trastuzumab en een taxaan kijkend naar:

- Progressie-vrije overleving (PFS)
- Algehele overleving (OS)
- Algehele respons (ORR)
- Klinisch voordeel (CBR)
- Responsduur
- Tijd tot respons
- Kwaliteit van leven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Borstkanker is de meest voorkomende kanker bij vrouwen met een wereldwijde prevalentie van meer dan een miljoen patiënten en een jaarlijks sterftecijfer van ongeveer 450000. Terwijl verbeterde vroege detectie en ontwikkelingen in de systemische therapie voor vroege stadium van de ziekte hebben geleid tot een kleine daling van de borstkanker sterfte sinds 1989, blijft gemetastaseerde borstkanker (MBC) grotendeels ongeneeslijk met een mediane overleving van ongeveer 24 maanden.

Hoewel de behandeling van MBC meer palliatief dan curatief is bedoeld, is verbetering van de overleving een belangrijk doel van de behandeling. Er is een aanzienlijke behoefte aan nieuwe stoffen met nieuwe werkingsmechanismen en niet-overlappende toxiciteit, die kunnen worden gecombineerd met de huidige behandeling van borstkanker.

Er zijn aanwijzingen dat ontregeling van liganden en receptoren van de HER-familie belangrijk zijn bij de pathogenese van kanker. Deze receptoren bemiddelen de groei, overleving en differentiatie van tumorcellen. Ongeveer 18-25% van de patiënten vertonen HER2-overexpressie. HER2-overexpressie is geassocieerd met een slechtere ziektevrije overleving en algehele overleving in vergelijking met tumoren zonder HER2-overexpressie.

Trastuzumab en pertuzumab monoklonale antilichamen binden op verschillende epitopen op de HER2 receptor zonder met elkaar te concurreren, wat resulteert in verschillende mechanismen voor het verstoren van HER2 signalering. Deze mechanismen zijn complementair en resulteren in een verhoogd therapeutische effectiviteit wanneer pertuzumab en trastuzumab in combinatie worden gegeven. Pertuzumab in combinatie met trastuzumab heeft mogelijk optimaal therapeutisch effect voor patiënten met HER2-positieve kankers.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is om de veiligheid en de werkzaamheid van pertuzumab in combinatie met de standaardbehandeling, trastuzumab en een taxaan, te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, eenarmig, multi center fase IIIb studie om de veiligheid en verdraagzaamheid van pertuzumab in combinatie met trastuzumab en een taxaan te evalueren. Het betreft een studie voor patiënten met HER2-positieve gevorderde borstkanker (metastatisch of lokaal recidiverend) die geen

voorgaande behandeling hebben gehad met systemische niet-hormonale anti-kanker therapie in de gemetastaseerde setting.

Er zullen wereldwijd ongeveer 1500 patienten worden geworven in ongeveer 250 - 300 centra.

Patiënten zullen de studiemedicatie toegediend krijgen tot onacceptabele toxiciteit, terugnemen van consent/toestemming, ziekte progressie, of overlijden welke als eerste optreedt.

Eind van de studie: Alle patienten worden gevolg tot ten minste 84 maanden nadat de laatste patient in de studie is geïncludeerd, of alle patienten zich hebben teruggetrokken, of zijn overleden, afhankelijk van wat het eerste optreedt.

All patients will continue to be followed up until at least 84 months after the last patient has been enrolled into the study or all patients in the study have withdrawn consent, or died, whichever occurs first.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Pertuzumab wordt als een intraveneus infuus toegediend. Op dag 1 van de eerste behandelcyclus met een laaddosis van 840 mg, gevolgd door 420 mg op dag 1 van elke daarop volgende 3 weekse behandelcyclus. Pertuzumab zal als eerste worden toegediend. Eerste infusies van pertuzumab zullen in een tijdsbestek van 60 ($\pm$ 10) minuten worden toegediend waarna patiënten voor nog eens 60 minuten zullen worden geobserveerd voor infusie-geassocieerde symptomen zoals koorts, rillingen etc. Het onderbreken of vertragen van de infusie reduceert dergelijke symptomen mogelijk. Wanneer het infuus goed wordt getolereerd, zullen volgende infusies over een tijdsbestek van 30 ($\pm$ 10) minuten worden gedaan en de patiënten voor 30 minuten worden geobserveerd.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende ongewenste voorvallen (oftewel bijwerkingen) die in verband met pertuzumab en trastuzumab zijn gemeld, zijn:

- * Diarree (bij ongeveer 67% van de patiënten).
- * Afname van het aantal witte bloedcellen, die nodig zijn om infecties te bestrijden (Neutropenie) bij ongeveer 50% van de patiënten. Dit kan ernstig zijn als het in combinatie gaat met koorts. Afname van de rode bloedcellen (anemie) komt voor bij ongeveer 25% van de patiënten.
- * Symptomen als misselijkheid, koorts, diarree, koude rillingen, kortademigheid, duizeligheid, huiduitslag en hoofdpijn komen voor bij ongeveer 20 tot 40% van de patienten. Ze komen dan in een milde tot matige vorm voor, maar kunnen voorkomen als een allergische reactie op dezelfde dag van het infuus (20% van de patienten). In dit geval kunnen ze ernstig zijn.
- * Slijmvliesontsteking (ontsteking van het mondslijmvlies, genitale slijmvlies

of darmslijmvlies), lichamelijke zwakte en gebrek aan kracht (asthenie) of pijnlijke spieren of gewrichten kan voorkomen bij 20% tot 30% van de patiënten.

* Verkoudheid of infecties van de borst en droge en / of jeukende huid kunnen optreden in ongeveer 15% van de patiënten.

In mindere mate kregen sommige patiënten last van hartfalen (onvoldoende pompvermogen van het hart) tijdens de behandeling met trastuzumab. In veel gevallen kwam dit doordat ze waren behandeld met trastuzumab in combinatie met bepaalde chemotherapeutische geneesmiddelen (doxorubicine of epirubicine).

De meest voorkomende ongewenste voorvallen (oftewel bijwerkingen) die in verband met taxanen zijn gemeld, zijn:

* Neutropenie (afname van het aantal witte bloedcellen, die nodig zijn om infecties te bestrijden), meestal 7 dagen na de infusie.

* Allergische reacties als koorts, koude rillingen, hypotensie, kortademigheid, hoofdpijn, roodheid in hals en gezicht en huiduitslag. Deze reacties treden meestal tijdens de eerste of tweede infusie binnen een paar minuten op. Ze waren over het algemeen licht tot matig.

* Perifere neuropathie (gevoelloosheid, tintelingen en pijn in de vingers en tenen).

* Misselijkheid, overgeven en diarree.

* Pijn en zwelling op de injectieplaats en de aders daaromheen.

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)

1. Een door IRB/IEC goedgekeurde informed consent
2. Mannelijke of vrouwelijke patiënten van 18 of ouder
3. Histologisch of cytologisch bevestigd adenocarcinoom van de borst met metastatische of lokaal recidiverende ziekte niet vatbaar voor curatieve resectie
4. HER2-positieve (ofwel als IHC 3+ gedefinieerd of in situ hybridisatie [ISH] positief) zoals beoordeeld door lokaal laboratorium op de primaire tumor en/of metastase locatie wanneer primaire tumor niet beschikbaar (ISH positiviteit is vastgesteld als een ratio van 2.0 of groter voor het aantal HER2 gen kopieën tegen het aantal signalen voor CEP17, of voor enkele probe testen, een HER2 gen telling groter dan 4).
5. Tenminste één meetbare laesie en/of niet-meetbare ziekte te beoordelen/evalueren volgens het Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versie 1.1 (Appendix 5)
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatie status 0, 1 or 2 (Appendix 3).
7. LVEF van tenminste 50%
8. Negatieve serum zwangerschapstest bij vruchtbare vrouwen (WOCBP; premenopauzaal of minder dan 12 maanden amenorroe post-menopauze, en die geen chirurgische sterilisatie hebben ondergaan).
9. Een overeenkomst voor vruchtbare vrouwen en mannelijke patiënten met vruchtbare partners om een zeer effectieve, niet-hormonale vorm van anticonceptie te gebruiken (zoals chirurgische strilisatie) of twee effectieve vormen van niet-hormonale anticonceptie (zoals een barriere methode van anticonceptie samen met zaaddodende zalf) tijdens en minstens 7 maanden post-studiemedicatie.
10. Een levensverwachting van tenminste 12 weken.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorgaande systemische niet-hormonale anti-kanker therapie voor de metastatische of lokaal recidiverende ziekte. NB: Voorafgaand aan de studie zijn maximaal twee lijnen met hormonale therapie voor gemetastaseerde of lokale uitbreiding van de ziekte toegestaan, één daarvan mag in combinatie met Everolimus.
2. Ziekte-vrije periode na voltooiing van adjuvante of neoadjuvante systemische niet-hormonale therapie tot recidief binnen 6 maanden.
3. Voorgaand goedgekeurde of onderzochte anti-HER2 stoffen in elke vorm van borstkanker behandeling, behalve trastuzumab en/of lapatinib in de adjuvante of neoadjuvante setting.
4. Ziekte progressie terwijl onder behandeling met trastuzumab en/of lapatinib in de adjuvante of neoadjuvante setting.
5. Geschiedenis van aanhoudende Graad 2 of hoger (NCI-CTC, Versie 4.0) hematologische toxiciteit als gevolg van voorgaande adjuvante of neoadjuvante therapie.
6. Patienten met radiografisch bewijs van centrale zenuwstelsel (CNS) metastasen beoordeeld door computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) welke niet goed onder controle is (symptomatisch of continue corticosteroid behandeling noodzakelijk (bv dexamethason). NB: Patienten met hersenmetastasen mogen meedoen aan de studie als ze gedurende 3 maanden voorafgaand aan de studie stabiel zijn (ter beoordeling van de onderzoeker) na lokale behandeling (bestraling, chirurgie, etc) maar zonder anti-HER2 therapie.
7. Huidige perifere neuropathie van Graad 3 of hoger (National Cancer Institute [NCI]-Common Toxicity Criteria [CTC], versie 4.0)
8. Geschiedenis van andere maligniteit over de afgelopen 5 jaar vóór de eerste toediening van de studiemedicatie (gedoseerd) , behalve voor in situ carcinomen van de baarmoederhals of basaalcelcarcinoom.
9. Ernstige ongecontroleerde gelijktijdige ziekte die het gebruik van één van de experimentele geneesmiddelen gebruikt in dit onderzoek als contra-indicatie zou zien of de patiënt een verhoogd risico geeft op behandeling gerelateerde complicaties.
10. Inadequate orgaan functie, bewezen door de volgende laboratorium resultaten:
 - * Absoluut aantal neutrofielen $< 1.500 / \text{mm}^3$
 - * Bloedplaatjes $< 100.000 / \text{mm}^3$
 - * Hemoglobine $< 9 \text{ g/dl}$
 - * Totaal bilirubine groter dan de bovengrens van normaal (ULN); tenzij de patiënt gedocumenteerd Gilbert's syndroom heeft)
 - * AST (SGOT) or ALT (SGPT) $> 2.5 \times \text{ULN}$ ($> 5 \times \text{ULN}$ in patiënten met lever metastasen)
 - * Alkalische fosfatase $> 2.5 \times \text{ULN}$ ($> 5 \times$ in patiënten met lever metastasen, of $> 10 \times \text{ULN}$ in patiënten met bot metastasen)
 - * Serum creatinine $> 2.0 \text{ mg/dL}$ or $177 \mu\text{mol/L}$
 - * Internationaal genormaliseerde ratio (INR) of aPTT of PTT $> 1.5 \times \text{ULN}$ (tenzij op therapeutische anti-coagulatie)
11. Ongecontroleerde hypertensie (systolisch $> 150 \text{ mm Hg}$ en/of diastolisch $> 100 \text{ mm Hg}$) of klinisch significant (bv actieve) cardiovasculaire aandoening: cerebrovasculair ongeluk/beroerte of myocard infarct binnen 6 maanden voor eerste studie medicatie, onstabiele angina, congestief hartfalen (CHF) van New York Hart Vereniging (NYHA) graad II of hoger, of ernstige hartritme stoornissen die medicatie behoeft.
12. Bekende huidige infectie with HIV, Hepatitis B virus, of Hepatitis C virus.
13. Dyspnoea in rust als gevolg van complicaties van gevorderde maligniteiten, of andere aandoening die continue zuurstof therapie behoeft.

14. Grote chirurgische ingreep of significant traumatisch letsel binnen 14 dagen voor de 1e toediening van studiemedicatie (dosering) of anticipatie op de noodzaak van een grote operatie tijdens het verloop van de studie. NB: Indien chirurgie gedurende de studie noodzakelijk is, dan moeten patiënten minimaal 14 dagen herstellen alvorens de volgende pertuzumab en trastuzumab behandeling gegeven mag worden.
15. Ontvangst van intraveneuze antibiotica als gevolg van infectie binnen 7 dagen voorafgaand aan de inschrijving.
16. Huidige chronische dagelijkse behandeling (continue gedurende > 3 maanden) met corticosteroïden (dosis equivalent aan of groter dan 10 mg/dag methylprednisolon), met uitzondering van geïnhalede steroïden.
17. Bekende overgevoeligheid voor één van de studiemedicaties of hulpstoffen van recombinante humane of gehumaniseerde antilichamen.
18. Geschiedenis in het ontvangen van welk experimentele behandeling dan ook binnen 28 dagen voorafgaand aan de 1ste toediening van studiemedicatie (dosering).
19. Beoordeeld door de onderzoeker niet in staat of niet bereid zijn om te voldoen aan de vereisten van het protocol.
20. Gelijktijdige deelname aan een interventionele klinische studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-06-2012
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Perjeta

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-03-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-06-2012
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-08-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-08-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-10-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-10-2012
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-05-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-10-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-06-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	08-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-08-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
-----------------	-----------

Ander register	Alle Roche studies worden, zodra er patienten in zitten, publiek gemaakt op www.rochetrials.com . Via het protocolnummer kan de studie worden gevonden. Het EUDRACT nummer is: 2011-005334-20
EudraCT	EUCTR2011-005334-20-NL
CCMO	NL39727.060.12