

Een studie met neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine bij patiënten met HER2+ metastatische borstkanker die reeds twee of meerdere HER2-gerichte behandelingen in de metastatische setting gekregen hebben (NALA)

Gepubliceerd: 14-04-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Doelstellingen Primair: de coprimaire doelstellingen van dit onderzoek zijn: • vergelijking van de onafhankelijk vastgestelde progressievrije overleving (PFS, progression-free survival) na behandeling met neratinib plus capecitabine versus lapatinib...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47471

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NALA studie: PUMA-NER-1301

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borst tumor, Borstkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Puma Biotechnology, Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor - Puma Biotechnology Inc;USA

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, Capecitabine, Lapatinib, Neratinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordelingen van de werkzaamheid

Er zijn 2 coprimaire eindpunten: onafhankelijk vastgestelde PFS en OS. Alle gerandomiseerde patiënten worden geëvalueerd.

- PFS wordt gedefinieerd als ziekteprogressie (radiologisch of op een andere geschikte wijze aangetoond) of overlijden ongeacht de oorzaak.

- o Beoordeling van de werkzaamheid voor PFS vindt plaats door een geblindeerde, onafhankelijke, centrale inspectie van de tumorbeoordelingen voor alle patiënten bij screening, en vervolgens na elke 6 weken vanaf de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, ongeacht aanpassing van het behandelingschema (bijv. dosisuitstel) tot gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak. Ziekteprogressie (PD) wordt onafhankelijk beoordeeld aan de hand van RECIST v1.1.

- Totale overleving, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot overlijden ongeacht de oorzaak.

- o Overlevingsgegevens worden verzameld gedurende de gehele actieve behandelfase en tijdens de langdurige follow-upfase. Follow-up van de overleving van de

patiënt na stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel vindt ongeveer elke 12 weken plaats tot het overlijden van de patiënt of intrekking van de toestemming.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten omvatten:

- vergelijking van klinisch relevante verbetering bij borstkankerpatiënten ten aanzien van radiologische veranderingen of veranderingen in andere geschikte modaliteiten voor beoordeling, waaronder (zie voetnoot*):
 - o *door de onderzoeker beoordeelde* PFS, aan de hand van tumorbeoordelingen uitgevoerd voor alle patiënten bij screening, en vervolgens na elke 6 weken vanaf de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel, ongeacht aanpassing van het behandelingschema (bijv. dosisuitstel) tot gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak;
 - o objectieve-responspercentage, gedefinieerd als het deel van de patiënten met een complete (CR) of partiële respons (PR) tijdens het onderzoek;
 - o responsduur die wordt gemeten vanaf het moment waarop de responscriteria werden bereikt voor CR of PR (afhankelijk van welke status het eerst werd bereikt) tot de eerste datum van recidief, ziekteprogressie (PD) of overlijden;
 - o mate van klinisch voordeel, gedefinieerd als het deel van de patiënten dat een algemene tumorrespons (CR of PR) of stabiele ziekte (SD) bereikt gedurende ten minste 24 weken.
- de tijd tot interventie vanwege symptomatische metastatische ziekte van het czs, gedefinieerd als de datum van aanvang van de interventie of behandeling voor symptomatische ziekte van het czs die naar het oordeel van de onderzoeker

het gevolg is van czs-metastasen. Dit kan leptomeningeale en epidurale metastasen en hersenmetastasen betreffen, inclusief epidurale ruggenmergcompressie door tumorgroei in de epidurale ruimte.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het gebruik van taxanen, anthracyclines en trastuzumab in het begin van de behandeling van HER2+ MBC is standaard praktijk geworden. Bij patiënten bij wie de HER2+ ziekte terugkeert na adjuvante / neoadjuvante trastuzumab therapie en bij patiënten bij wie aanvankelijk gevorderde metastatische HER2 ziekte aanwezig is, wordt behandeling met trastuzumab in combinatie met chemotherapie regime gewoonlijk voorgeschreven.

Bijna alle patiënten die trastuzumab alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen voor HER2+ overexpressie MBC hebben uiteindelijk progressie. Het klinische voordeel van voortgezette trastuzumab na progressie in de eerste lijn behandeling van metastase is niet definitief aangetoond in prospectieve klinische studies. Er wordt verondersteld dat de sensitiviteit voor trastuzumab kan worden behouden en dat de combinatie van trastuzumab plus andere chemotherapeutische middelen de voorkeur kan hebben boven alleen chemotherapie in de tweede lijn (Pusztai en Esteva 2006; von Minckwitz et al., 2009). Dit kan de brede acceptatie en het gebruik van trastuzumab plus een ander cytotoxisch middel in de tweede lijn verklaren (Love, 2004).

Na meerdere behandelingen met trastuzumab en eventueel lapatinib, is de hypothese dat de tumor niet langer gevoelig is voor de bestaande HER2+ middelen. Derhalve is de voortdurende ontwikkeling van nieuwe anti-HER2 strategieën nodig, met name voor patiënten bij wie ziekte progressie is opgetreden na voorafgaande behandelingen. Deze multicenter, multinationale, gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studie, is ontworpen om OS en onafhankelijk getoetst PFS te vergelijken na behandeling met neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine bij patiënten met HER2 + MBC die twee of meer voor-HER2 gericht regimes hebben ontvangen.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen

Primair: de coprimaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- vergelijking van de onafhankelijk vastgestelde progressievrije overleving (PFS, progression-free survival) na behandeling met neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine bij patiënten met HER2-positief gemetastaseerd mammacarcinoom (HER2+ MBC) die twee of meer eerdere

HER2-gerichte behandelingen in de metastatische setting hebben gekregen;

- vergelijking van de totale overleving (OS, overall survival) na behandeling met neratinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in deze populatie.

Secundair: de secundaire doelstelling van dit onderzoek is vergelijking van de twee behandelgroepen ten aanzien van:

- door de onderzoeker beoordeelde PFS;
- objectieve-responspercentage (ORR), responsduur (DOR) en klinisch voordeel (CBR) (complete respons [CR], partiële respons [PR] of stabiele ziekte [SD] $\geq$ 24 weken);
- tijd tot interventie in verband met symptomatische metastatische aandoening van het centrale zenuwstelsel (czs);
- veiligheid (ongewenste voorvallen [AE*s], ernstige ongewenste voorvallen [SAE*s]);
- beoordelingen van de gezondheidstoestand.

Verkenkend:

de verkennende doelstelling van dit onderzoek is:

- beoordeling van de populatiefarmacokinetiek (PK) van neratinib bij toediening in combinatie met capecitabine.

Onderzoeksopzet

Opzet van het onderzoek

Dit is een gerandomiseerd, multicentrisch, multinationalaal open-labelonderzoek met werkzame controle en parallelle groepen naar de combinatie van neratinib plus capecitabine versus de combinatie van lapatinib plus capecitabine bij patiënten met HER2+ MBC die twee of meer eerdere HER2-gerichte behandelingen in de metastatische setting hebben gekregen. Patiënten worden in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd naar een van de volgende behandelarmen:

- Arm A: neratinib (240 mg eenmaal daags) + capecitabine (1500 mg/m² per dag, 750 mg/m² tweemaal daags)
- Arm B: lapatinib (1250 mg eenmaal daags) + capecitabine (2000 mg/m² per dag, 1000 mg/m² tweemaal daags)

Patiënten krijgen de combinatie neratinib plus capecitabine of de combinatie lapatinib plus capecitabine tot aan overlijden, ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit of een ander gespecificeerd criterium voor terugtrekking.

Patiëntrandomisatie wordt gestratificeerd naar:

- het aantal eerdere HER2-gerichte behandelingen in de metastatische setting ($n = 2$ of $n \geq 3$);
- geografisch gebied (Noord-Amerika vs. Europa, inclusief Israël vs. de rest van de wereld);
- uitsluitend viscerale vs. niet-viscerale ziekte;
- oestrogeenreceptorpositief (ER+) en/of progesteronreceptorpositief (PR+) (d.w.z. hormoonreceptor +) versus ER- en PR- (d.w.z. hormoonreceptor -).

Verwacht wordt dat patiënten gemiddeld 28 maanden aan het onderzoek deelnemen.

Dit is inclusief ongeveer 0,5 maanden voor de screening, naar schatting gemiddeld 9,5 maanden voor de actieve behandelfase en naar schatting gemiddeld 18 maanden voor de langdurige follow-upfase. De behandeling zal worden gegeven zolang deze wordt verdragen en er geen ziekteprogressie optreedt. Voor patiënten die permanent met de behandeling stoppen, volgt een langdurige follow-upfase tot overlijden of intrekking van de toestemming.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksgeneesmiddel, dosering en toediening De combinatie neratinib + capecitabine: • dosering van neratinib: zes 40 mg-tabletten (totale dagdosis 240 mg) oraal, eenmaal daags met voedsel, bij voorkeur >s ochtends, continu in cycli van 21 dagen zonder rustpauze tussen de cycli. • dosering van capecitabine: 150 mg- of 500 mg-tabletten (totale dosis van 1500 mg/m² per dag, ongeveer gelijk verdeeld over 2 doses), oraal met water binnen 30 minuten na een maaltijd. De doses moeten dagelijks worden ingenomen op dag 1 tot en met 14 van een cyclus van 21 dagen. De combinatie lapatinib + capecitabine: • dosering van lapatinib: vijf 250 mg-tabletten (totale dagdosis 1250 mg) oraal, eenmaal daags, 1 uur voor of na het ontbijt, continu in cycli van 21 dagen zonder rustpauze tussen de cycli. • dosering van capecitabine: 150 mg- of 500 mg-tabletten (totale dosis van 2000 mg/m² per dag, ongeveer gelijk verdeeld over 2 doses), oraal met water binnen 30 minuten na een maaltijd. De doses moeten dagelijks worden ingenomen op dag 1 tot en met 14 van een cyclus van 21 dagen.

Inschatting van belasting en risico

Veiligheidsbeoordelingen

Patiënten die ten minste 1 dosis onderzoeksgeneesmiddel krijgen, kunnen worden beoordeeld voor de veiligheid. De veiligheid wordt beoordeeld op grond van medische voorgeschiedenis, meting van vitale functies, bevindingen van lichamelijk onderzoek, resultaten van een elektrocardiogram (ECG), MUGA of ECHO en laboratoriumbeoordelingen. Ongewenste voorvallen worden beoordeeld conform de NCI CTCAE v.4.0. AE*s en SAE*s worden gemeld tot 28 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie(s) en worden gevolgd tot het verdwijnen ervan of tot de toestand stabiliseert. Mocht een onderzoeker op de hoogte raken van een SAE die zich voordoet op enig moment na de meldperiode, moet dit onmiddellijk worden gemeld.

Contactpersonen

Publiek

Puma Biotechnology, Inc.

10880 Wilshire Blvd Suite 2150
Los Angeles CA 90024
US

Wetenschappelijk

Puma Biotechnology, Inc.

10880 Wilshire Blvd Suite 2150
Los Angeles CA 90024
US

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. ≥ 18 jaar bij ondertekening van de geïnformeerde toestemming.;2. Histologisch bevestigde MBC, huidig stadium IV.;3. Gedocumenteerde HER2-overexpressie of geamplificeerde tumor (immunohistochemie [IHC] 3+ of IHC 2+ met bevestigende fluorescentie in situ hybridisatie [FISH]+). (Opmerking: patiënten met IHC 0 of 1+ komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek). Tumormonsters worden beoordeeld op HER2-expressie met behulp van IHC (HercepTest*) en indien nodig op genamplificatie met behulp van FISH-analyse (IQFISH pharmDx*);4. Eerdere behandeling met ten minste twee (2) HER2-gerichte behandelingen voor gemetastaseerd mammacarcinoom. Een nieuwe behandeling wordt gedefinieerd als een aanpassing van een geplande behandelkuur met de toevoeging van andere geneesmiddelen (alleen of in combinatie) in verband met ziekteprogressie, recidief of toxiciteit. Een nieuwe behandeling start ook wanneer een geplande observatieperiode zonder behandeling wordt onderbroken vanwege de noodzaak van aanvullende behandeling voor de ziekte.;5. Ten minste één meetbare laesie zoals gedefinieerd aan de hand van Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versie 1.1 (RECIST v1.1).;6. Linkerventrieklejectiefraction (LVEF) $\geq 50\%$ gemeten aan de hand van een

multiple gated acquisition scan (MUGA) of echocardiogram (ECHO).;7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status 0 of 1.;8. Negatieve zwangerschapstest (β -humaan choriongonadotrofine, hCG) voor premenopauzale vrouwen met reproductief vermogen (degenen die biologisch in staat zijn kinderen te krijgen) en voor vrouwen korter dan 12 maanden postmenopauzaal.;9. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen moeten bereid zijn en toezeggen een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken die als aanvaardbaar is beoordeeld door de onderzoeker, vanaf het moment van de geïnformeerde toestemming tot 28 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie. Mannen moeten bereid zijn en toezeggen een barrièremethode te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis van de onderzoeksmedicatie.;10. Schriftelijke, geïnformeerde toestemming voor deelname aan het onderzoek en bereidheid tot het opvolgen van de onderzoeksprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met capecitabine, neratinib, lapatinib of een andere HER2-gerichte tyrosinekinaseremmer.;2. Eerdere behandeling die leidde tot een cumulatieve epirubicinedosis > 900 mg/m² of een cumulatieve doxorubicinedosis > 450 mg/m². Als een andere antracycline of meer dan één antracycline is gebruikt, mag de cumulatieve dosis niet het equivalent van 450 mg/m² doxorubicine overschrijden.;3. Een zware operatieve ingreep $\leq$ 28 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksmedicatie, of antikankertherapie (inclusief chemotherapie, behandeling met biologicals, hormoontherapie, experimentele geneesmiddelen of andere antikankertherapie) toegediend $\leq$ 21 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksmedicatie.;4. Radiotherapie $\leq$ 14 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksmedicatie.;5. Symptomatische of instabiele hersenmetastasen. (Opmerking: asymptomatische patiënten met metastatische hersenziekte die ten minste 14 dagen voorafgaand aan randomisatie een vaste dosis corticosteroiden gebruiken voor de behandeling van hersenmetastasen komen wel in aanmerking voor deelname aan het onderzoek).;6. Actieve, niet onder controle gebrachte hartziekte, inclusief cardiomyopathie, congestief hartfalen (New York Heart Association functionele klasse $\geq$ 2), instabiele angina pectoris, myocardinfarct binnen 12 maanden voorafgaand aan randomisatie of ventriculaire hartritmestoornissen.;7. QTc-interval > 0,450 seconden of een bekende voorgeschiedenis van QTc-verlenging of torsade de pointes.;8. Laboratoriumbeoordelingen bij screening die buiten de volgende grenswaarden vallen; Laboratorium eindpunt: Grens voor exclusie
8a. Absolute neutrofielentelling (ANC) < 1500/ μ l (< 1,5 x 10⁹/l)
8b. Trombocytentelling < 100.000/ μ l (< 100 x 10⁹/l)
8c. Hemoglobine (Hb) < 5 mmol/l (transfusies toegestaan). Transfusies moeten ten minste 14 dagen voorafgaand aan randomisatie hebben plaatsgevonden.
8d. Totaal bilirubine > 1,5 x de bovengrens van normaal (ULN) van de instelling
8e. Aspartaataminotransferase (ASAT) en/of alanineaminotransferase (ALAT) > 3 x ULN van de instelling (> 5 x ULN in geval van levermetastasen)
8f. Creatinineklaring < 50 ml/min (zoals berekend met de formule van Cockcroft en Gault of de Modification of Diet in Renal Disease-formule [MDRD-formule]. ;9. Actieve infectie of onverklaarde koorts > 38,5 °C.;10. Andere maligniteit in de afgelopen 3 jaar met

uitzondering van a) adequaat behandeld basocellulair carcinoom, plaveiselcelcarcinoom of schildklierkanker, b) carcinoma in situ van de cervix of vulva, c) prostaatkanker met gleasonscore 6 of lager met stabiele spiegels van prostaatspecifiek antigeen of d) kanker die als genezen wordt beschouwd door chirurgische resectie of waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze de overleving tijdens de duur van het onderzoek beïnvloedt, zoals gelokaliseerd overgangscelcarcinoom van de blaas of goedaardige tumoren van bijnier of pancreas.;11. Het geven van borstvoeding.;12. Significante chronische maag-darmstoornis met diarree als belangrijk verschijnsel (bijv. de ziekte van Crohn, malabsorptie of graad ≥ 2 (Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 4.0 [CTCAE v.4.0] van het National Cancer Institute [NCI]) diarree ongeacht de etiologie bij screening).;13. Actieve infectie met het hepatitis B- of hepatitis C-virus.;14. Bekende dihydropyrimidinedehydrogenasedeficiëntie.;15. Bekende overgevoeligheid voor 5-fluoro-uracil of een van de bestanddelen van de onderzoeksmedicatie of verbindingen met een vergelijkbare chemische samenstelling.;16. Niet in staat of niet bereid tabletten te slikken.;17. Bewijs van een significante medische ziekte, abnormale laboratoriumbevinding of psychiatrische ziekte/sociale situaties die naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt ongeschikt maken voor deelname aan dit onderzoek.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	22-12-2016
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CAPECITABINE
Generieke naam:	CAPECITABINE
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NERATINIB
Generieke naam:	HKI-272
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TYVERB
Generieke naam:	LAPATINIB
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum:	18-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

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	EUCTR2012-004492-38-NL
ClinicalTrials.gov	NCT01808573
CCMO	NL55915.068.16