

Onderzoek naar de waarde van behandeling met Niraparib in uitgezaaide borstkanker met een DNA-reparatiestoornis.

Gepubliceerd: 31-08-2016 Laatste bijgewerkt: 16-04-2024

Het vaststellen of niraparib behandeling bij vergevorderde BRCA1-like, HER2-negatieve borstkanker patiënten het verdient nader bestudeerd te worden

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47829

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ABC studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker, uitgezaaid

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Tesaro

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, DNA- reparatiestoornis, uitgezaaid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Progressie vrije overleving bij 4 maanden volgens RECIST 1.1

Secundaire uitkomstmaten

- Om de objectieve respons te bepalen (volgens RECIST v1.1)
- * Om de duur van de respons te bepalen
- * Om de mate van klinisch voordeel te bepalen (CR + PR + SD * 6 maanden)
- * Om de mediane totale overleving te bepalen
- * Om de veiligheid en verdraagbaarheid van niraparib te bepalen voor

BRCA1-like, HER2-negatieve, vergevorderde borstkankerpatiënten

- * Translationeel onderzoek, bijv. vermeende resistentie markers, zoals ex vivo

RAD51 assay 53BP1 eiwitexpressie XIST genexpressie, genetische omkering bij een tumor BRCA1 mutatie op tumormateriaal verkregen voor het starten en opnieuw na progressie niraparib en ontdekking studies met hele genoom NGS, RNAseq etc.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Preklinische en klinische studies laten zien dat borstkankercellen met een homolog recombinitie deficiëntie, nodig voor de reparatie van DNA dubbelstrengs breuken, gevoelig zijn voor middelen die DNA-dubbelstrengbreuken veroorzaken, als alkylerende of platina bevattende chemotherapie, of alternatieve DNA-reparatiemechanismen blokkeren, als PARP-remmers. Homolog recombinitie deficiëntie wordt gezien in patiënten met een erfelijke BRCA1/2 mutatie, maar kan ook voorkomen in alleen de borstkankercellen. In 50% van de triple negatieve borstkanker (TRBC) kan met de recent ontwikkelde BRCA1-like

test deze afwijking worden aangetoond. De BRCA1-like test is betrouwbaar en reproduceerbaar en heeft in eerdere studies laten zien bruikbaar te zijn bij het selecteren van een patiëntengroep die gevoeliger is voor geïntensiveerde alkyliserende chemotherapie dan wel de combinatie carboplatin/velaparib (ISPY-2).

Olaparib monotherapie, een andere PARP-remmer, laat in 2 recente studies in patiënten met gemetastaseerd erfelijke BRCA1/2 gemuteerd mammacarcinoom, een gemiddelde progressie vrije overleving van 4 tot 6 maanden zien nadat zij gemiddeld 3 eerdere lijnen chemotherapie kregen. In de patiënten met TNBC zonder erfelijke BRCA1/2 mutatie was dit slechts 2 maanden. Nog ongepubliceerde data van PDX-modellen laat zien dat niet alleen BRCA-gemuteerde borstkanker, maar ook BRCA1-like borstkanker gevoelig lijkt te zijn voor monotherapie met PARP-remmers.

In deze fase II studie willen we dan ook onderzoeken of niraparib als behandeling voor patiënten met gemetastaseerd BRCA1-like mammacarcinoom potentieel een overlevingsvoordeel geeft. Als hier aanwijzingen voor worden gevonden zal dit aanleiding zijn voor vervolgonderzoek in bijvoorbeeld een fase III studie.

Doel van het onderzoek

Het vaststellen of niraparib behandeling bij vergevorderde BRCA1-like, HER2-negatieve borstkanker patiënten het verdient nader bestudeerd te worden

Onderzoeksopzet

Single arm, open-label, multicenter, fase II studie met een Simon's two-stage design

Inschatting van belasting en risico

Belasting

1. Verplichte tumorbiopsie voor start behandeling.
2. Optioneel: 2 extra stukjes tumorweefsel (afname op dezelfde locatie als bovenstaande biopsie)
3. Extra bloedafnames (zie tabel voor tijdstip en aantal ml per afname)
4. Bij start en vervolgens elke 2 cycli een CT-thorax/abdomen tot aan progressie
5. Extra ziekenhuisbezoeken, met name voor start en tijdens de 1e behandelcyclus.
6. Optioneel: tumorbiopsie bij resistentie voor Niraparib
7. Optioneel: extra bloedafnames voor ctDNA, NGS en onderzoek naar immuun modulatie door PARP-remmers

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
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 bewezen uitgezaaid, HER2 negatief borst kanker;
- * De tumor moet BRCA1-like zijn, bepaald door Agendia's RNA-based BRCAness classifieer; met een maximum van 25% van de studie populatie in elk stadium
- * Alleen de volgende patiënten mogen verwezen worden voor een BRCA1-like test: alle patiënten met een triple negatief primair mammacarcinoom; hormoon-receptor positief, HER2-negatief primair mammacarcinoom met een graad III borstkanker; Borstkanker patiënten die draagster zijn van een BRCA1 en/of BRCA2 germ line

mutatie.

* Voorbehandeling bevat een anthracycline en/of taxane in de (neo-)adjuvante of gemetastaseerde setting, of, als dit niet het geval is, het bespreken met de patient waarom van deze behandelingen wordt afgezien

* Maximaal 2 lijnen eerdere chemotherapie voor uitgezaaide ziekte.

* Leeftijd ≥ 18 jaar;

* Schriftelijke toestemming;

* WHO performance status van 0, 1 or 2;

* Levensverwachting ≥ 3 maanden, voor voldoende follow up van toxiciteit en anti tumor werking

* Meetbare of evalueerbare ziekte volgens RECIST 1.1 criteria;

* Minimale acceptabele laboratorium waarden

-ANC of $\geq 1.5 \times 10^9 /L$

-Trombocyten $\geq 150 \times 10^9 /L$

-Hemoglobine ≥ 10 g/dL (6.21mmol/L)

-Leverfunctie; serum bilirubine $\leq 1.5 \times ULN$, ASAT en ALAT $< 2.5 \times ULN$;

proefpersonen met Ivertoxiciteit of lever steatosis moeten waarden hebben van $<5 \times ULN$

* Nierfunctie; serum creatinine $\leq 1.5 \times ULN$ of creatinine klaring ≥ 50 mL/min (met Cockcroft-Gault formula);

* Negatieve zwangerschaps test (urine/serum) bij vrouwelijk patienten in de vruchtbare leeftijd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

*Behandeling met systemisch antikankermiddel binnen 14 dagen voor de eerste behandeling; Behalve endocrien therapie, dit mag doorgaan tot 1 week voor de start met niraparib

* Patiënten met progressieve op eerdere palliatieve behandeling met PARP1-remmers, platina bevattende middelen of hoge dosis alkyliserende middelen met autologe stam cel transplantatie.

Platinum-gevoelige or PARP1-remmer-gevoelige patiënten die om een andere reden gestopt zijn dan progressie zijn eligible;

* Patiënten die hoge-dosis alkyliserende middelen met autologe stam cel transplantatie hebben gehad in de (neo)adjuvant setting, tenzij deze behandeling meer dan 3 jaar geleden gegeven is;

* Voorbehandeling bevat geen anthracycline en/of taxaan, zowel in de (neo-) adjuvante of gemetastaseerde setting tenzij deze er een contra indicatie is voor deze middelen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-05-2018
Aantal proefpersonen:	39
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Niraparib
Generieke naam:	Niraparib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	12-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

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	EUCTR2016-001852-23-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02826512
CCMO	NL57676.031.16