

Een gerandomiseerd fase 3-onderzoek van margetuximab plus chemotherapie vs. trastuzumab plus chemotherapie bij de behandeling van patiënten met HER2+ gemetastaseerde borstkanker die eerdere behandelingen met anti-HER2-therapieën hebben gekregen en voor wie systemische behandeling is vereist.

Gepubliceerd: 23-07-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling: De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid, zoals gemeten door de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) beoordeeld door onafhankelijke toetsing en de totale overleving...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47874

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SOPHIA

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Borstkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MacroGenics, Limited

Overige ondersteuning: Sponsor MacroGenics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, Fase 3, margetuximab, trastuzumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Statistische methoden:

Bepaling steekproefgrootte:

Er zijn 2 primaire eindpunten in dit onderzoek. Het eerste primaire eindpunt is de centraal bepaalde progressievrije overleving en het tweede primaire eindpunt is de totale overleving. Deze twee eindpunten worden beoordeeld op een hiërarchische wijze, waarbij de progressievrije overleving eerst wordt beoordeeld. De totale overleving wordt alleen beoordeeld als een statistisch significant verschil in progressievrije overleving wordt verkregen.

Geschat wordt dat de mediane progressievrije overleving voor patiënten behandeld met trastuzumab en chemotherapie 4 maanden is. Om een 2-maanden-verbetering in mediane progressievrije overleving te detecteren van 4 maanden tot 6 maanden (risicoverhouding=0,67) bij patiënten behandeld met margetuximab plus chemotherapie is een totaal van 257 PFS-voorvallen vereist om 90% power bij een 2-zijdige $\alpha=0,05$ te verkrijgen. De analyse van het

primaire eindpunt voor progressievrije overleving vindt plaats als ongeveer 257 voorvallen hebben plaatsgevonden en wanneer alle patiënten zijn ingeschreven en minimaal één post-baseline beoordeling hebben gehad of in afwezigheid van een post-baseline tumorbeoordeling duidelijk gedocumenteerde klinische ziekteprogressie hebben ervaren, welk van beide het laatst optreedt.

De steekproefgrootte wordt berekend om 80% power te verzekeren voor de analyse van totale overleving. De mediane totale overleving voor patiënten behandeld met trastuzumab plus chemotherapie is naar schatting 12 maanden. Dit onderzoek is opgezet om een stijging te detecteren tot een mediane totale overleving van 16 maanden bij patiënten behandeld met margetuximab plus chemotherapie (risicoverhouding=0,75). Om een 4-maanden-verbetering in totale overleving te detecteren van 12 maanden tot 16 maanden is een totaal van 385 voorvallen vereist om een 80% power bij een 2-zijdige $\alpha=0,05$ te verkrijgen. Verwacht wordt dat ongeveer 530 patiënten worden gevonden om dit aantal voorvallen te bereiken. De patiënten worden ingeschreven gedurende 18 maanden en blijven naar schatting gemiddeld 18 maanden aan het onderzoek deelnemen, voor een totale verwachte onderzoeksduur van ongeveer 36 maanden.

Werkzaamheidsanalyses

Primaire werkzaamheidseindpunten:

De primaire analyse voor progressievrije overleving wordt uitgevoerd als ongeveer 257 PFS-voorvallen zijn opgetreden. Analyse van de totale overleving wordt uitgevoerd ten tijde van de PFS-analyse en vervolgens wanneer 50% van de

OS-voorvallen is opgetreden en een eind-OS-analyse wanneer ongeveer 385 overlevingsvoorvallen zijn opgetreden.

Voor zowel progressievrije overleving als totale overleving wordt gebruik gemaakt van Kaplan-Meier-methoden voor het genereren van overlevingscurven en het schatten van de mediane totale overleving en progressievrije overleving naast overeenkomstige 95% BI voor elke behandelingsgroep. Een log-ranktest gestratificeerd door door het protocol gedefinieerde stratificatiefactoren wordt gebruikt voor het vergelijken van beide tijd-tot-voorval-eindpunten tussen de twee behandelingsgroepen. Bovendien worden risicoverhoudingen en 95% BI beoordeeld met gebruikmaking van Cox proportional hazard-modellen met door het protocol gedefinieerde stratificatiefactoren als covariabelen.

Secundaire uitkomstmaten

Analyse van secundaire eindpunten:

De secundaire eindpunten van door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving en objectieve respons worden beoordeeld met gebruikmaking van Hochberg's step-up-procedure voor aanpassing voor multipliciteit. P-waarden worden beoordeeld in afnemende volgorde. Als de minst significante p-waarde $< 0,05$ is, dan worden beide hypothesen verworpen. Anders wordt het eindpunt behouden en wordt de tweede p-waarde getest bij $p < 0,025$. Als een p-waarde $< 0,025$ ($0,05/2$) wordt verkregen, worden deze hypothesen verworpen. Anders worden beide hypothesen aanvaard.

Door de onderzoeker beoordeelde progressievrije overleving wordt geanalyseerd met gebruikmaking van dezelfde methoden als hierboven beschreven voor het

primaire eindpunt van progressievrije overleving.

Het responspercentage gebaseerd op de RECIST 1.1-criteria wordt vergeleken tussen groepen met gebruikmaking van een Mantel-Haenszel-statistiek gestratificeerd door door het protocol gedefinieerde stratificatiefactoren. De analyse is gebaseerd op objectieve responsen bevestigd minimaal 28 dagen na de eerste respons.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onder vrouwen is invasief adenocarcinoom van de borst de vaakst voorkomende niet-dermatologische kanker en de op één na belangrijkste oorzaak van overlijden in de Verenigde Staten (VS). Terwijl vroege detectie en behandeling het sterftepercentage dat is geassocieerd met borstkanker hebben verlaagd, blijft voor vrouwen gediagnosticeerd met gemetastaseerde borstkanker (metastatic breast cancer, MBC) in de VS de totale prognose slecht, met een geschat aantal sterfgevallen van 40.300 als gevolg van deze ziekte in 2014. In de Europese Unie (EU) werd geschat dat de mortaliteit geassocieerd met borstkanker 92.000 personen trof in 2012. Gemetastaseerde borstkanker kan worden geïdentificeerd hetzij als de eerste presentatie van de ziekte, hetzij na terugkeer na eerdere behandeling voor lokale ziekte. Voorafgaand aan het tijdperk van de gerichte therapieën hadden patiënten met HER2+-tumoren agressievere tumoren die een kortere overleving betekenden. De introductie van trastuzumab in de klinische praktijk in 1998 en opvolgende therapeutische ontwikkelingen betekenden een dramatische verandering in de natuurlijke geschiedenis van HER2+ MBC (14). Directe gerichtheid van HER2-onco-eiwit verlengde overleving bij patiënten met HER2+ MBC tot het punt dat patiënten met HER2+-ziekte nu een veel gunstigere prognose hebben dan voordat trastuzumab werd geïntroduceerd.

In de VS en elders zijn verscheidene middelen goedgekeurd voor de behandeling van HER2+-borstkanker. Voor patiënten bij wie systemische behandeling is vereist als onderdeel van definitieve chirurgische resectie is hetzij neo-adjuvante behandeling met trastuzumab - en steeds vaker - pertuzumab, of ondersteunende behandeling met trastuzumab, beide in combinatie met cytotoxische chemotherapie, de behandeling van keuze. De behandeling ten tijde van een recidief wordt deels bepaald door de lengte van het oorspronkelijke behandelingsvrije interval. Patiënten die laat een recidief krijgen na ondersteunende behandeling worden vaak behandeld met hetzelfde of een

soortgelijk anti-HER2-regime (trastuzumab +/- pertuzumab) dat wordt gebruikt in de neo-adjuvante of de adjuvante setting. Patiënten die recidiveren kort na eerste neo-adjuvante/adjuvante behandeling (binnen 6 maanden) stappen meestal over op een tweedelijsregime, bij voorkeur ado-trastuzumab emtansine. De progressie van therapieën voor de novo MBC is soortgelijk, met trastuzumab (+/- pertuzumab) gebruikt in combinatie met chemotherapie in de eerste lijn en ado-trastuzumab emtansine gebruikt in de tweede lijn. Noemenswaardig is dat ado-trastuzumab emtansine, een antilichaam-geneesmiddelconjugaat van trastuzumab en emtansine, alleen is goedgekeurd voor gebruik bij patiënten die eerder trastuzumab kregen en het profijt van dit middel als eerstelijsbehandeling, hetzij alleen hetzij in combinatie met pertuzumab, is nog niet aangetoond. Trastuzumab is ook goedgekeurd voor gebruik als monotherapie bij patiënten die eerdere chemotherapie hebben gekregen, hoewel het gebruik ervan bij deze indicatie beperkt is. Na behandeling met ado-trastuzumab emtansine zijn er geen gegevens die een specifieke therapeutische benadering ondersteunen. Lapatinib, een 'klein molecuul'-tyrosinekinasremmer van zowel HER1 (EGFR) als HER2, is goedgekeurd in de VS voor gebruik in combinatie met capecitabine bij patiënten die eerder een anthracycline, een taxaan en trastuzumab hebben gekregen en bovendien in Europa in combinatie met trastuzumab. In theorie maakt dit het gebruik van lapatinib mogelijk onmiddellijk na ado-trastuzumab emtansine: in de praktijk wordt lapatinib echter vaker gebruikt in een latere lijn van behandeling voor patiënten met HER2+-tumoren. Gegeven de doeltreffendheid van neo-adjuvante, adjuvante en eerstelijs- en tweedelijsbehandelingen bij HER+-ziekte overleven meer patiënten en zijn geschikt voor latere-lijnbehandeling. Recidief van de ziekte komt echter vaak voor en aanvullende behandelingen zijn vereist.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De primaire doelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de werkzaamheid, zoals gemeten door de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) beoordeeld door onafhankelijke toetsing en de totale overleving (overall survival, OS), van margetuximab plus chemotherapie vergeleken met trastuzumab plus chemotherapie bij patiënten met gevorderde HER2+ borstkanker die eerdere behandeling hebben gekregen met trastuzumab, pertuzumab en ado-trastuzumab emtansine in de neo-adjuvante, adjuvante of gemetastaseerde setting en die minimaal één en maximaal drie lijnen behandeling in de gemetastaseerde setting hebben gekregen.

Secundaire doelstellingen:

De secundaire doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- * Evalueren van de PFS, zoals beoordeeld door de onderzoekers, van margetuximab plus chemotherapie vs. trastuzumab plus chemotherapie bij deze patiënten.
- * Beoordelen via onafhankelijke toetsing van het objectieve responspercentage (objective response rate, ORR) van margetuximab plus chemotherapie vs. trastuzumab plus chemotherapie bij deze patiënten.

Tertiaire doelstellingen

- * Evalueren van de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (health-related quality of life, HRQoL), zoals beoordeeld met gebruikmaking van de Network-Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Cancer Symptom Index (NFBSI) -16 en EQ-5D-5L, geassocieerd met margetuximab plus chemotherapie vs. trastuzumab plus chemotherapie bij deze patiënten.
- * Karakteriseren van het veiligheidsprofiel van margetuximab plus chemotherapie vs. trastuzumab plus chemotherapie bij deze patiënten.
- * Evalueren van het percentage klinisch profijt (clinical benefit rate, CBR) van margetuximab plus chemotherapie vs. trastuzumab plus chemotherapie bij deze patiënten.
- * Evalueren van de responsduur van margetuximab plus chemotherapie vs. trastuzumab plus chemotherapie bij deze patiënten.
- * Karakteriseren van de populatiefarmacokinetiek (population pharmacokinetics, PPK) en de relatie tussen blootstelling en respons (exposure-response, E-R) van margetuximab bij deze patiënten.
- * Evalueren van anti-geneesmiddel antilichamen (anti-drug antibodies, ADA) gericht tegen margetuximab en de effecten ervan op de farmacokinetiek (pharmacokinetics, PK), de werkzaamheid en de veiligheid bij deze patiënten.

Verkennde doelstelling(en)

- * Evalueren van het effect van allelverschillen in CD16A op de werkzaamheid van margetuximab bij deze patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd fase 3-onderzoek ter vergelijking van margetuximab met trastuzumab, elk in combinatie met chemotherapie, voor de behandeling van patiënten met gevorderde HER2+ borstkanker die eerdere behandelingen hebben gekregen met trastuzumab, pertuzumab en ado-trastuzumab ematansine in de neo-adjuvante, adjuvante of gemetastaseerde setting en minimaal één en maximaal twee lijnen behandeling in de gemetastaseerde setting hebben gekregen. Bij geschikte patiënten moet de ziekte zijn verergerd bij of na de meest recente lijn behandeling. Geschikte patiënten zullen worden toegewezen aan chemotherapie naar keuze van de onderzoeker, te kiezen uit capecitabine, eribuline, gemcitabine of vinorelbine. Als zij voldoen aan alle criteria worden de patiënten die in het onderzoek zijn ingeschreven, 1:1 gerandomiseerd aan het krijgen van hetzij margetuximab hetzij trastuzumab, toe te dienen in combinatie met de gekozen chemotherapie. De patiënten worden behandeld tot ziekteprogressie, overlijden, intrekking van de toestemming of verzoek van de behandelend arts om de behandeling te staken. Na voltooiing (of staking) van de behandeling worden de patiënten gevolgd voor overleving.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Via een infuus zal de patient zal margetuximab plus chemotherapie of trastuzumab plus chemotherapie krijgen. De keuze van de chemotherapie ligt bij de studie dokter. Hij kan kiezen tussen capecitabine, eribulin, gemcitabine, of vinorelbine.

Inschatting van belasting en risico

Aantal bezoeken aan onderzoeksarts / ziekenhuis: minimaal 5 bezoeken, afhankelijk van het aantal cycli dat patient zal doorlopen. Bijvoorbeeld als de patient gemiddeld 7 cycli gaat doorlopen, dan zal het aantal visites 17 zijn.

Intraveneuze infusies: 21 x (indien patient gemiddeld 7 cycli zou doorlopen).

Patiënt kan lokaal ongemak van de naald ervaren tijdens IV injectie.

Lichamelijke onderzoeken: zal plaatsvinden bij de screening, op dag 1 van cyclus 1 en oneven cycli, en op dag 1 van cyclus 2 en even cycli, en op Eind van Behandeling bezoek.

Controle van vitale functies (bloeddruk, hartslag, ademhaling en temperatuur) zal 2 tot 4 keer tijdens intraveneuze toediening en 1 uur na de infusie worden gecontroleerd. Patiënt kan geen last of risico van deze onderzoeken ondervinden.

Health Related Quality of Life vragenlijsten: 3 keer, op cyclus 1 en oneven cycli, en bij cyclus 2 en even cycli.

Extra bloedonderzoek: 18 x als patient Margetuximab ontvangt en 9 x als patient Trastuzumab ontvangt (indien patient gemiddeld 7 cycli zou doorlopen), bij screening bezoek, op dag 1 van cyclus 1 en oneven cycli, en op dag 1 van cyclus 2 en even cycli, en aan het eind van behandeling bezoek en Post-treatment follow-up bezoek. De hoeveelheid bloed dat wordt afgenomen bij elk bezoek zal in het algemeen 16-21 ml bedragen, met max. 27 ml. Na cyclus 7 (ongeveer 21 weken), zal ongeveer 21 ml bloed worden afgenomen in elke cyclus. Patient kan ongemak van de naald ervaren tijdens bloedafname.

Urinetest: 3 x, op dag 1 van cyclus 1 en oneven cycli, en op dag 1 van cyclus 2 en even cycli, en aan het eind van behandeling bezoek.

Elektrocardiogram: 4 x. Bij screening, op dag 1 van cyclus 1 en oneven cycli, en op dag 1 van cyclus 2 en even cycli, en aan het eind van de behandeling.

Patiënt kan lokaal ongemak hebben van de kleverige padges.

MUGA scan of echocardiogram: 3 x. Bij de screening en op dag 1 van cyclus 1 en oneven cycli, en aan het eind van behandeling. Kleine hoeveelheid straling.

2 x CT of MRI-scans om tumoren te evalueren: Bij screening en op dag 1 van cyclus 1 en oneven cycli. Als tumoren kleiner zijn dan op eerdere scans, dan wordt de CT / MRI-scan herhaald binnen ten minste 28 dagen (gebeurt vaker dan bij standaard van zorg). Kleine hoeveelheid straling.

Patiënt kan bijwerkingen ervaren.

Als patiënt huid laesies heeft, dan kan de onderzoeksarts foto's van deze laesies nemen om te zien hoe deze veranderen in de loop van de studie. Patient zal hier geen extra risico of belasting van ondervinden.

Contactpersonen

Publiek

MacroGenics, Limited

Unit 3D North Point House, North Point Business Park, New Mallow Road -
Cork T23 AT29
IE

Wetenschappelijk

MacroGenics, Limited

Unit 3D North Point House, North Point Business Park, New Mallow Road -
Cork T23 AT29
IE

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)

Inclusiecriteria; Om te worden geïncludeerd in dit onderzoek moeten patiënten:

Algemeen

1. In staat zijn om geïnformeerde toestemming en documentatie van geïnformeerde toestemming te geven voorafgaand aan de start van eventuele onderzoeksgelateerde tests of procedures die geen deel uitmaken van de standaard van zorg voor de ziekte van de patiënt. De patiënten moeten ook bereid en in staat zijn om zich te houden aan onderzoeksprocedures waaronder de verkrijging van gespecificeerde onderzoeksspecimens en het verrichten van HRQoL-beoordelingen.

2. * 18 jaar oud zijn. De patiënten kunnen mannen en vrouwen zijn.
3. Histologisch bewezen, gemetastaseerde of lokaal gevorderde gerecidiveerde/refractaire HER2+ borstkanker (3+ volgens IHC of ISH-geamplificeerd volgens de American Society of Clinical Oncology [ASCO] en de College of American Pathologists [CAP] Guidelines) hebben, gebaseerd op het meest recent beschikbare tumor biopsie afgenomen bij de patiënt. De HER2-status moet worden gedocumenteerd vanuit een referentielaboratorium dat zich houdt aan de normen die zijn vastgesteld voor accreditatie door de CAP of een soortgelijke accreditatie-instantie. Bevestigende IHC-tests zijn voor onderzoeksdeelname niet vereist. Tumoren kunnen oestrogeenreceptor (estrogen receptor, ER)/progesteronreceptor (PR) positief of negatief zijn.
4. Eerdere behandeling hebben gekregen met pertuzumab, trastuzumab en ado-trastuzumab emtansine in de neo-adjuvante, adjuvante of gemetastaseerde setting. Eerdere radiotherapie, hormonale therapieën en andere anti-HER2 therapieën zijn toegestaan.
5. Behandeling hebben gekregen met minimaal één en maximaal drie lijnen behandeling in de gemetastaseerde setting. Eerdere neo-adjuvante of adjuvante behandeling die heeft geleid tot een recidief binnen 6 maanden na voltooiing van de behandeling zal worden beschouwd als een lijn behandeling voor gemetastaseerde ziekte. Bij geschikte patiënten moet de ziekte zijn verergerd bij of na de meest recente lijn behandeling.
6. Het verminderen van alle chemotherapie- of bestralingsgerelateerde toxiciteiten tot * graad 1 (met uitzondering van * graad 2 alopecia, stabiele sensorische neuropathie of stabiele elektrolytenverstoringen die worden behandeld door supplementatie).
7. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-performance status van 0 of 1 (zie bijlage 4).
8. Een levensverwachting * 12 weken.
9. Meetbare of evalueerbare ziekte volgens RECIST 1.1-criteria en gedocumenteerd door CT en/of MRI.;Laboratoriumkenmerken
10. Aanvaardbare laboratoriumparameters, als volgt:
 - a. Bloedplaatjestelling * $100 \times 103/\mu\text{l}$ zonder een transfusie of groeifactorondersteuning te hebben gekregen binnen 4 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel.
 - b. Hemoglobine * 9,0 g/dl zonder een transfusie te hebben gekregen binnen 4 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel.
 - c. Absolute neutrofielentelling * $1,5 \times 103/\mu\text{l}$ in afwezigheid van groeifactorondersteuning gegeven binnen 4 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel.
 - d. Alanine-aminotransferase (ALAT)/aspartaat-aminotransferase (ASAT) * $3,0 \times$ de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN), behalve patiënten met levermetastasen; deze kunnen deelnemen met ALAT/ASAT * $5,0 \times$ ULN.
 - e. Totaal bilirubine * $1,5 \times$ ULN, behalve patiënten met het syndroom van Gilbert; deze kunnen deelnemen als het geconjugeerde bilirubine binnen de normale laboratoriumgrenzen ligt.
 - f. Creatinine < 1,5 mg/dl, of een berekende of gemeten creatinineklaring > 50 ml/min.;Voortplanting
11. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd (niet chirurgisch gesteriliseerd en tussen menarche en 1 jaar na de menopauze) moeten een negatief resultaat hebben van een serumzwangerschapstest uitgevoerd binnen 7 dagen na randomisatie en op de dag van de eerste onderzoeksbehandeling. Alle onderzoeksdeelnemers moeten toestemmen tot het gebruik van een uiterst effectieve barrièremethode van anticonceptie gedurende de gehele onderzoeksperiode en 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

Bovendien moeten vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd ermee instemmen om een effectieve barrièremethode van anticonceptie te gebruiken vanaf het moment van de geïnformeerde toestemming tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Er moeten twee vormen van anticonceptie worden gebruikt. Effectieve methoden van anticonceptie zijn orale, transdermale, injecteerbare of implanteerbare anticonceptiemiddelen; spiraaltje; vrouwencondoom; pessarium met zaaddodend middel; cervixkapje; gebruik van een condoom door de partner; of een gesteriliseerde partner.

12. Mannelijke patiënten met een partner in de vruchtbare leeftijd moeten een barrièremethode van anticonceptie gebruiken. Bovendien moeten mannelijke patiënten ook hun partner een andere anticonceptiemethode laten gebruiken vanaf het moment van de geïnformeerde toestemming tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria: ;Patiënten die voldoen aan één of meer van de onderstaande criteria worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

1. Patiënten met bekende, onbehandelde hersenmetastase. Patiënten met tekenen of symptomen van hersenmetastasen moeten een CT of MRI laten maken binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie, om de aanwezigheid van radiografisch detecteerbare hersenmetastasen specifiek uit te sluiten. Patiënten met bekende, behandelde metastasen moeten een baseline-MRI laten maken binnen 4 weken na aanvang van het onderzoek en zijn geschikt mits alle behandeling voor de metastasen is afgesloten minimaal 4 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel of, als voortgezette behandeling met steroïden is geïndiceerd na behandeling, zij een stabiele dosis steroïden (* 10 mg prednison of equivalent) hebben gebruikt gedurende minimaal 4 weken, zonder symptomen.
2. Voorgeschiedenis van niet onder controle zijnde epileptische aanvallen binnen 6 maanden na randomisatie.
3. Voorgeschiedenis van eerdere allogene beenmerg-, stamcel- of solide-organtransplantatie.
4. Behandeling met een lokale of systemische antineoplastische therapie of onderzoeksbehandeling binnen de 2 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel. Bisfosfonaten en receptor-activator van nucleaire factor kappa B ligand (RANKL)-remmers zijn toegestaan, mits de behandeling start voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling.
5. Behandeling met corticosteroïden (d.w.z. > 10 mg prednison per dag of equivalent) of andere immuunonderdrukkende geneesmiddelen binnen de 2 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel. Steroïden voor lokaal gebruik, inhalatiegebruik, neusspray of oftalmische oplossing zijn toegestaan.
6. Voorgeschiedenis van klinisch significante cardiovasculaire ziekte waaronder onder meer:
 - a. Myocardinfarct of instabiele angina binnen 6 maanden voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel.
 - b. Beroerte of voorbijgaande ischemische aanval (transient ischemic attack, TIA) binnen 6

maanden voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel

c. Klinisch significante hartaritmieën.

d. Ongecontroleerde (persisterende) hypertensie, gedefinieerd als systolische bloeddruk (SBD) > 180 mmHg of diastolische bloeddruk (DBD) > 100 mmHg.

e. Congestief hartfalen (New York Heart Association [NYHA] klasse II-IV).

f. Pericarditis of klinisch significante pericardiale effusie.

g. Myocarditis.

h. Linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) < 50% op basis van een echocardiogram of een multi-gated acquisition (MUGA-)scan.

7. Klinisch significant pulmonaal compromis, inclusief vereiste aanvullende zuurstof om adequate oxygenatie te handhaven.

8. Bewijs van actieve virale, bacteriële of systemische schimmelinfectie waarvoor parenterale behandeling is vereist binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel.

9. Bekende positieve test op humaan immunodeficiëntievirus of verworven immunodeficiëntiesyndroom.

10. Actieve hepatitis B- of hepatitis C-infectie of positieve test op hepatitis B-oppervlakte-antigeen, hepatitis B-kern-antigeen of hepatitis C-polymerasekettingreactie (PCR).

11. Tweede primaire maligniteit die niet in remissie is geweest gedurende ten minste 2 jaar vanaf de verwachte start van de onderzoeksbehandeling. Uitzonderingen van behandelde maligniteiten waarvoor geen remissie van 2 jaar is vereist, zijn: niet-melanome huidkanker; cervixcarcinoom in situ; plaveiselcel intraepitheliale laesie; gelokaliseerde prostaatkanker (Gleasonscore < 6); gereseceerd melanoom in situ of ductaal carcinoom in situ. Patiënten met tweede primaire borstkankers binnen twee jaar zijn geschikt mits beide primaire tumoren HER2+ (3+ volgens IHC of ISH-geamplificeerd) waren.

12. Voorgeschiedenis van trauma of ingrijpende operatie binnen 4 weken voorafgaand aan de start van het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel.

13. Elke ernstige onderliggende medische of psychiatrische aandoening die een belemmering zou vormen voor het vermogen van de patiënt om de geplande behandeling in het onderzoekscentrum te ondergaan of te verdragen.

14. Bekende overgevoeligheid voor recombinante eiwitten, polysorbaat 80, benzylalcohol of een hulpstof die deel uitmaakt van de geneesmiddelformulering voor margetuximab, trastuzumab of andere onderzoeksbehandelingen. Eerdere infusiereacties op trastuzumab of andere monoklonale antilichamen sluiten inschrijving niet uit, mits er geen contra-indicatie tegen behandeling met trastuzumab aanwezig blijft.

15. Een aandoening die een contra-indicatie zou zijn voor het krijgen van trastuzumab zoals beschreven in het goedgekeurde lokale label of een aandoening die behandeling met de keuze van chemotherapie van de arts zou voorkomen.

16. Vaccinatie met een levend-virusvaccin binnen 4 weken voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel. Geïnactiveerde jaarlijkse influenzavaccinatie is op elk moment toegestaan.

17. Dementie of veranderde psychische toestand die het begrijpen en verlenen van geïnformeerde toestemming zou uitsluiten.

18. Actief of een voorgeschiedenis van misbruik van alcohol of drugs binnen 1 jaar voorafgaand aan de start van het onderzoeksgeneesmiddel.

19. Is zwanger of geeft borstvoeding.

20. Eerdere deelname aan een klinisch onderzoek van margetuximab.

- 21. Onderzoekscentrummedewerkers die een directe binding hebben met dit onderzoek.
- 22. Medewerkers van MacroGenics, Inc.
- 23. Gevangenen of andere personen die onvrijwillig worden vastgehouden.
- 24. Problemen of aandoeningen die naar de mening van de onderzoeker een contra-indicatie zouden zijn voor deelname van de patiënt aan het onderzoek of de resultaten van het onderzoek zouden verstoren.

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:	24-08-2015
Aantal proefpersonen:	11
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Herceptin®
Generieke naam:	Trastuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Margetuximab
Generieke naam:	Margetuximab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-07-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-09-2015

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-12-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-03-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-05-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-07-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
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	EUCTR2015-000380-13-NL
CCMO	NL53565.028.15

Resultaten

Einddatum onderzoek:	25-04-2019
Totaal aantal deelnemers:	8