

Een fase 2- basketonderzoek van tucatinib in combinatie met trastuzumab bij patiënten met eerder behandelde, lokaal gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde solide tumoren aangedreven door HER2-veranderingen

Gepubliceerd: 18-03-2021 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Primaire doelstelling Het beoordelen van de antitumoractiviteit van tucatinib gegeven in combinatie met trastuzumab bij proefpersonen met eerder behandelde, lokaal gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde humane epidermale groeifactorreceptor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51882

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Basketstudie van tucatinib en trastuzumab bij solide tumoren.

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Metastase, Solide Tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: geselecteerde solide tumoren, HER2-wijzigingen, Trastuzumab, Tucatinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Beoordelingen van de werkzaamheid

Ziekterespons wordt beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST v1.1.

Behandelingsbeslissingen worden gebaseerd op lokale beoordeling van radiologische scans. Radiografische ziektebeoordelingen evalueren alle bekende locaties van de ziekte, bij voorkeur met gebruik van hoogwaardige spiraalvormige contrasterende computertomografie (CT) (met oraal en/of intraveneus contrastmiddel) en ten minste borst, buik, en bekken. Positron emission tomography-CT scans (als hoge kwaliteit CT-scan is inbegrepen) en/of MRI-scans kunnen ook gebruikt worden wanneer aan de orde, evenals aanvullende beeldvorming van andere bekende locaties van de ziekte. Bij proefpersonen met borst- of longkanker moet een contrast MRI-scan van de hersenen worden gedaan bij de screening. Proefpersonen met bekende of vermoedelijke hersenlaesies moeten hersen-MRI's ondergaan tijdens de behandeling en opvolging volgens hetzelfde onderzoeksschema als voor andere ziektebeoordelingen. Als contrast is gecontra-indiceerd (d.w.z., bij proefpersonen met contrastmiddelallergie of een beperkte nierklaring), kan in plaats daarvan een CT van de borst zonder

contrastmiddel worden gemaakt, met MRI-scans van buik en bekken. Voor elke proefpersoon moet dezelfde beeldvormingsmodaliteit als tijdens de screening/baseline worden gebruikt tijdens het gehele onderzoek, tenzij anders klinisch geïndiceerd. De beelden worden verzameld door een onafhankelijke centrale beoordelingsfaciliteit (ICR) voor eventuele toekomstige analyse.

Ziektebeoordelingen vinden plaats bij de screening/baseline, en elke 6 weken gedurende de eerste 24 weken, daarna om de 12 weken, ongeacht dosisonderbrekingen.

Reacties (CR of PR) worden bevestigd met herhaalde scans, ten minste 4 weken na de eerste documentatie van respons. De planning voor responsbeoordelingen mag niet worden aangepast na de bevestigende scan (bijv, CR in week 6, bevestigende scans in week 10-12, volgende beoordeling volgt in week 12). Tumorbeeldvorming moet ook worden uitgevoerd als progressie van de ziekte wordt vermoed.

Proefpersonen worden beschouwd als in aanmerking komend voor respons wanneer ze (1) een ziektebeoordeling op de baseline kregen, (2) onderzoeksbehandeling ontvingen, en (3) een post-baseline ziektebeoordeling kregen of met de behandeling stopten als gevolg van gedocumenteerde ziekteprogressie of klinische progressie.

Proefpersonen die stoppen met de onderzoeksbehandeling om andere redenen dan gedocumenteerde progressieve ziekte of overlijden, zullen doorgaan met het ondergaan van ziektebeoordelingen elke 6 weken ($\pm$ 1 week) tot 24 weken na de start van de behandeling, daarna om de 12 weken ($\pm$ 1 week), tot gedocumenteerde ziekteprogressie volgens RECIST v1.1, overlijden, intrekking van toestemming, onbereikbaar voor opvolging, of einde van het onderzoek.

De opvolging voor overleving en daaropvolgende antikankerbehandeling vinden ongeveer elke 12 weken plaats en gaan door tot overlijden, intrekking van toestemming, onbereikbaar voor opvolging, of einde van het onderzoek.

Veiligheidsbeoordelingen

De veiligheidsbeoordelingen omvatten het monitoren en registreren van bijwerkingen, waaronder ernstige bijwerkingen (SAE's) en bijwerkingen van speciaal belang, resultaten van het lichamelijk onderzoek, vitale functies, 12-afleidingen-elektrocardiogrammen, gelijktijdige medicatie, zwangerschapstests en laboratoriumtests. Beoordeling van de cardiale ejectiefractie zal worden uitgevoerd met behulp van MUGA-scan of echocardiogram. Een doorlopende, actuele beoordeling van de veiligheid van proefpersonen en ernstige bijwerkingen zal worden uitgevoerd door de afdeling Drug Safety van de sponsor. Een Safety Monitoring Committee (SMC) is verantwoordelijk voor het met regelmatige intervals controleren van de veiligheid van de proefpersonen in het onderzoek. De ernst van bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen worden gegradeerd met behulp van de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), versie 5.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetische beoordelingen

Bloedmonsters voor FK beoordeling van dalconcentratie tucatinib zullen bij alle proefpersonen worden afgenomen op dag 1 van cyclus 2 tot 6, voorafgaand aan toediening van tucatinib. Op dag 1 van cyclus 3, zullen farmacokinetische

beoordelingen van piekspiegels van tucatinib worden uitgevoerd 1 tot 4 uur na toediening van tucatinib. Plasmaconcentraties van tucatinib zullen worden bepaald aan de hand van gevalideerde vloeistofchromatografie (LC) massaspectrometrie (MS)/MS-methoden. FK parameters zullen worden samengevat met beschrijvende statistiek.

HER2-testen op geschiktheid en beoordelingen van biomarkers

Aan de vereisten om in aanmerking te komen voor het onderzoek voor HER2 met overexpressie/amplificatie en HER2-gemuteerde ziekte dient te worden voldaan door analyses uitgevoerd voorafgaand aan het onderzoek (beoordelingen uitgevoerd voorafgaand aan onderzoeksgerelateerde activiteiten) of tijdens de prescreening, als volgt:

1. Eerder vastgestelde HER2-wijzigingen: HER2-geschiktheid kan worden aangetoond via HER2-overexpressie of -amplificatie in een IHC/ISH-test van tumorweefsel of HER2-amplificatie of activerende mutaties in een NGS-test van ctDNA of tumorweefsel, lokaal verwerkt bij een CLIA- of ISO-geaccrediteerd laboratorium voorafgaand aan opname in het onderzoek.
2. Prescreening voor HER2-wijzigingen: als HER2-wijzigingen niet zijn gedetecteerd in aan het onderzoek voorafgaande beoordelingen, kan HER2-geschiktheid ook worden vastgesteld tijdens prescreening, tot 3 maanden voorafgaand aan het screeningbezoek, via een NGS-test van ctDNA ter beoordeling van de aanwezigheid van HER2-amplificatie of -mutaties.

3. Extra monsters voor verkennende analyses: Voor verkennende analyse zullen

alle proefpersonen een bloedmonster afstaan voor een NGS-test van ctDNA en gearriveerd tumorweefsel of een vers tumorbipt, indien beschikbaar. Deze worden afgestaan tijdens de prescreening of, indien prescreening niet aan de orde was, tijdens het screeningbezoek voor tumorweefsel en voorafgaand aan de dosis op dag 1 van cyclus 1 voor het bloedmonster. Echter, het bloedmonster hoeft niet afgenomen te worden als eerder voorafgaand aan het onderzoek door de sponsor een NGS-test van ctDNA werd uitgevoerd. De resultaten van deze aanvullende tests worden niet gebruikt om de geschiktheid te bepalen.

Gearriveerde tumorweefselmonsters moeten het meest recente weefselmonster zijn dat beschikbaar is. Als een archiefmonster niet beschikbaar is, wordt een vers bipt genomen bij de prescreening of het screeningbezoek, als de proefpersoon een beschikbare tumorlaesie heeft en toestemming geeft voor de biopsie.

Proefpersonen zonder archiefweefsel en van wie de tumoren worden beschouwd als niet toegankelijk of geschikt voor biopsie komen in aanmerking voor deelname, na goedkeuring door de medische monitor.

Aanvullende beoordelingen van biomarkers kunnen een verkennende beoordeling van HER2-mutaties of andere mutaties omvatten als mogelijke biomarkers van respons.

Bijkomende verkennende analyses met inbegrip van maar niet beperkt tot IHC- en NGS-analyse kan worden uitgevoerd om biomarkers te onderzoeken die zijn geassocieerd met tumorgroei, overleving, en resistentie tegen genoemde therapeutica. Deze beoordeling kan de correlatie van extra biomarkers met de resultaten van de behandeling mogelijk maken en kan uiteindelijk in de toekomst patiëntselectiestrategieën begeleiden of verfijnen voor een betere afstemming van tucatinibregimes met tumorgenotype/-fenotype.

Beoordelingen van door patiënt gemelde resultaten

De EQ-5D-5L vragenlijst zal worden afgenomen voor het beoordelen van de HRQoL van de proefpersoon. Afname vindt plaats op dag 1 cyclus 1 vóór de start van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel en daarna op dag 1 van elke tweede cyclus, te beginnen bij cyclus 2. Bovendien zal bij het bezoek aan het eind van de behandeling een beoordeling na de behandeling worden uitgevoerd.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Somatische HER2-mutaties komen voor in 7-8% van HR + mBC (Bose 2013). Preklinische gegevens suggereren dat resistentie tegen anti-HER2-gerichte therapieën via opregulatie van ER-routes onderdrukt kan worden door de toevoeging van endocriene therapie (Giuliano 2013). Voor patiënten met tumoren die tegelijkertijd HR en HER2 tot expressie brengen, ondersteunen richtlijnen de combinatie van anti-HER2-gerichte middelen en endocriene therapie op basis van superieure werkzaamheid aangetoond in klinische onderzoeken (Rimawi 2018). Er wordt verondersteld dat als ER-signalering niet wordt geremd, het een alternatieve motor kan worden voor celgroei en -overleving in ER + / HER2 + -tumoren in de aanwezigheid van HER2-remming (Giuliano 2015).

Fulvestrant is een injecteerbare zuivere steroïde ER-antagonist en heeft een hoge ER-bindingsaffiniteit om volledige receptorblokkade te veroorzaken. Het gebrek aan oestrogeenagonistische activiteit van Fulvestrant wordt in verband gebracht met een verminderd risico op endometriumafwijkingen bij tamoxifen (Bissett 1994; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 2005). Bovendien schaadt fulvestrant op unieke wijze dimerisatie en wordt de gebonden receptor snel afgebroken (Steger 2005), waardoor zowel het nucleaire ER als cytoplasmatische en membraangebonden ER wordt geblokkeerd, wat het potentieel voor overspraak tussen EGFR / HER2-gemedieerde routes en vertraging kan beperken. de tijd tot ontwikkeling van resistentie tegen endocriene therapie (Wright 1992; Pietras 1995; Rusz 2018). Fulvestrant heeft klinische activiteit bij patiënten die eerder waren behandeld met anti-oestrogeentherapieën, waaronder aromataseremmers (Ingle 2006; Perey 2007) en bij patiënten met ER + / HER2 + borstkanker (Steger 2005; Robertson 2010).

De resultaten van de SUMMIT-studie toonden aan dat duale HER2-gerichte therapie (neratinib en trastuzumab) met fulvestrant het klinische voordeel verbeterde

bij patiënten met HR + HER2-gemuteerde mBC in vergelijking met neratinib gecombineerd met fulvestrant of neratinib monotherapie. Het cohort dat neratinib + fulvestrant + trastuzumab ontving, vertoonde een ORR van 53% en een mediane PFS van 9,8 maanden (Wildiers 2020) versus ORR van 30% in cohorten die neratinib kregen in combinatie met fulvestrant (Smyth 2019) of neratinib als monotherapie (Hyman 2018).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

Het beoordelen van de antitumoractiviteit van tucatinib gegeven in combinatie met trastuzumab bij proefpersonen met eerder behandelde, lokaal gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2) overexpressie/amplificatie of gemuteerde solide tumoren

Secundaire doelstelling

Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van tucatinib gegeven in combinatie met trastuzumab met of zonder fulvestrant

Verkennde doelstellingen

- Beoordeling van de farmacokinetiek (FK) van tucatinib
- Het verkennen van correlaties tussen weefsel en op bloed gebaseerde biomarkers en klinische uitkomsten
- Het beoordelen van door de patiënt gemelde resultaten (PRO*s)

Onderzoeksopzet

Dit multicohort-, open-label-, multicenter-, internationaal fase 2-, klinisch onderzoek is ontworpen voor het beoordelen van de activiteit, veiligheid en verdraagbaarheid van tucatinib in combinatie met trastuzumab voor de behandeling van geselecteerde solide tumoren met HER2-wijzigingen. De proefpersonen zullen worden ingeschreven in afzonderlijke cohorten op grond van tumorhistologie en HER2-wijzigingsstatus (zie tabel 1).

Er zijn 5 tumorspecifieke cohorten met HER2-overexpressie/amplificatie (baarmoederhalskanker [Cohort 1], uteruskanker [Cohort 2], galgangkanker [Cohort 3], urotheelkanker [Cohort 4] en niet-squameuze niet-kleincellige longkanker [NSCLC] [Cohort 5]), 2 tumorspecifieke cohorten met HER2-mutaties (non squamous NSCLC [Cohort 7] en borstkanker [Cohort 8]) en 2 cohorten, waar alle andere typen solide tumoren met HER2-overexpressie/amplificatie (behalve borst-, maag- of adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang en colorectale kanker [CRC]) of HER2 gemuteerde typen solide tumoren (cohort 6 en 9) worden geïncludeerd.

Als een voldoende aantal proefpersonen met een specifiek tumortype wordt ingeschreven in cohort 6 of 9, kan de sponsor mogelijk dat type tumor

beoordelen in een afzonderlijk cohort, afkomstig uit optionele cohorten 10 tot en met 15. Als een optioneel cohort geopend wordt, worden alle proefpersonen ingeschreven in cohort 6 of 9 met het van toepassing zijnde tumortype overgeplaatst naar het nieuwe tumorspecifieke cohort; deze proefpersonen worden herplaatst in cohort 6 en 9.

In fase 1 kunnen tot ongeveer 12 responsbeoordeelbare proefpersonen worden ingeschreven in elk van cohorten 1 tot en met 5, en 7. Als voldoende activiteit wordt waargenomen in fase 1 voor een specifiek cohort (zie statistische methoden), nemen maximaal in totaal 30 responsbeoordeelbare proefpersonen deel in het cohort (fase 2-uitbreiding) voor het verder karakteriseren van de veiligheid en activiteit van de onderzoeksbehandeling in het gegeven ziekte-type en type HER2-wijziging. Cohort 6, 8 en 9 zullen maximaal 30 responsbeoordeelbare proefpersonen inschrijven zonder de beoordeling bij 12 proefpersonen in fase 1 te ondergaan.. Proefpersonen die niet responsbeoordeelbaar zijn, worden vervangen.

De onderzoeksbehandeling bestaat uit tucatinib 300 mg tweemaal daags oraal in combinatie met trastuzumab 8 mg/kg intraveneus (i.v.) op cyclus 1 dag 1 en dan 6 mg/kg elke 21 dagen vanaf cyclus 2 dag 1. Proefpersonen met hormoonreceptor- (HR) positieve (HR+), HER2-gemuteerde borstkanker krijgen ook, in combinatie met tucatinib en trastuzumab, fulvestrant 500 mg intramusculair (i.m.) om de 4 weken vanaf cyclus 1 dag 1, evenals op cyclus 1 dag 15. Een Safety Monitoring Committee (SMC) is verantwoordelijk voor het met regelmatige intervals controleren van de veiligheid van de proefpersonen in het onderzoek. De proefpersonen zullen verdergaan met de onderzoeksbehandeling tot radiografische of klinische ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van toestemming, overlijden, of het einde van het onderzoek. Na het staken van de behandeling worden ziekteprogressie, verdere antikankerbehandeling, en overlevingsstatus gevolgd tot intrekking van toestemming, overlijden, of het einde van het onderzoek. Het onderzoek zal worden gesloten ongeveer 3 jaar nadat de laatste proefpersoon is ingeschreven of als geen proefpersonen in de langetermijn opvolging overblijven, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Bovendien kan de sponsor het onderzoek op elk moment beëindigen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tucatinib 300 mg zal tweemaal daags oraal worden toegediend vanaf cyclus 1 dag 1. Trastuzumab 8 mg/kg zal intraveneus worden toegediend op dag 1 van cyclus 1 en vervolgens worden toegediend in een dosis van 6 mg/kg, elke 21 dagen vanaf cyclus 2 dag 1. Echter, als trastuzumab intraveneus werd toegediend binnen de 4 weken vóór de start van de behandeling, moet trastuzumab 6 mg/kg i.v. worden toegediend op dag 1 van cyclus 1. Fulvestrant 500 mg intramusculair toegediend elke 4 weken vanaf cyclus 1 dag 1, evenals op dag 15 van cyclus 1. Duur van de behandeling De studiebehandeling zal worden voortgezet tot onaanvaardbare toxiciteit, optreden van radiografische progressie of klinische progressie, intrekking van toestemming, overlijden of beëindiging van de studie. Als een onderzoeksgeneesmiddel (tucatinib, trastuzumab of fulvestrant) wordt stopgezet, kan de onderzoeksbehandeling worden voortgezet met de resterende onderzoeksgeneesmiddel (en).

Inschatting van belasting en risico

Nvt

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Evert van de Beekstraat 1
Schiphol 1118 CL
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Evert van de Beekstraat 1
Schiphol 1118 CL
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. Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van lokaal gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde solide tumor, inclusief primaire

10 - Een fase 2- basketonderzoek van tucatinib in combinatie met trastuzumab bij pati ... 3-05-2025

hersentumoren

2. Patiënten met andere ziekte-types dan borstkanker, galwegkanker, niet-plaveiselcel-NSCLC en baarmoederhalskanker: ziekteprogressie op of na de meest recente systemische therapie voor lokaal gevorderde inoperabele of gemetastaseerde ziekte
3. Proefpersonen met een willekeurig subtype van borstkanker:
 - a. Moet een HER2-gemuteerde ziekte hebben die geen HER2-overexpressie / amplificatie vertoont
 - b. Moet gevorderd zijn tijdens of na ≥ 1 eerdere behandelingslijn (chemotherapie, endocriene therapie of gerichte therapie) voor lokaal gevorderde inoperabele of gemetastaseerde borstkanker
 - c. Patiënten met gemetastaseerde HR + HER2-gemuteerde ziekte moeten eerder een CDK4 / 6-remmer hebben gekregen in de metastatische setting
4. Proefpersonen met galwegkanker: moeten progressie hebben gemaakt op of na ≥ 1 eerdere behandelingslijn (chemotherapie, endocriene therapie of gerichte therapie)
5. Proefpersonen met niet-plaveiselcel-NSCLC: die hervallen zijn van, of refractair zijn aan de standaardbehandeling of waarvoor geen standaardbehandeling beschikbaar is
6. Proefpersonen met baarmoederhalskanker:
 - a. Patiënten met gemetastaseerde baarmoederhalskanker moeten progressie hebben geboekt op of na ≥ 1 eerdere systemische therapielijn (op platina gebaseerde chemotherapie met of zonder bevacizumab) in de gemetastaseerde setting.
 - b. Patiënten met lokaal gevorderde niet-reseceerbare baarmoederhalskanker moeten progressie hebben gemaakt op of na ≥ 1 eerdere lijnen van systemische therapie
7. Ziekte die HER2-veranderingen aantoont (overexpressie / amplificatie of HER2-activerende mutaties), zoals bepaald door lokale of centrale tests, verwerkt in een door Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) - of ISO-geaccrediteerd laboratorium (International Organization for Standardization), volgens een van de in aansluiting op:
 - a. HER2-overexpressie / amplificatie van vers of archieftumorweefsel of bloed met behulp van een van de volgende tests, bij proefpersonen met andere tumortypen dan borstkanker, GEC of CRC:
 - i. HER2-overexpressie (3+ immunohistochemie IHC) (borst- of maagalgoritmen)
 - ii. HER2-amplificatie door in situ hybridisatie-assay (fluorescentie in situ hybridisatie [FISH] of chromogene in situ hybridisatiesignaalverhouding $\geq 2,0$ of genkopie-aantal > 6)
 - iii. HER2-amplificatie in weefsel door middel van sequencing-assay van de volgende generatie (NGS)
 - iv. HER2-amplificatie in circulerend tumor-DNA (ctDNA) door op bloed gebaseerde NGS-assay
 - b. Bekende activerende HER2-mutaties gedetecteerd in vers of archieftumorweefsel of bloed door NGS-assay, waaronder:
 - o Extracellulair domein: G309A / E; S310F / Y; C311R / S; C334S
 - o Kinase-domein: T733I; L755P / S; I767M; L768S; D769N / Y / H; Y772; A775;

- G776; V777L / M; G778; T798; L841V, V842I; N857S, T862A, L869R, H878Y, R896C
 o Transmembraan / juxtamembraan domein: S653C, I655V; V659E; G660D; R678Q; V697.
 o Proefpersonen met HER2-activerende mutaties die hierboven niet zijn vermeld,
 komen mogelijk in aanmerking, mits ondersteund door wetenschappelijke
 literatuur en goedgekeurd door de medische monitor
8. Zorg voor meetbare ziekte volgens de RECIST v1.1-criteria volgens de
 beoordeling door de onderzoeker
 9. Ten minste 18 jaar oud zijn op het moment van toestemming, of volgens de
 plaatselijke voorschriften als een volwassene worden beschouwd
 10. Zorg dat de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus 0 of
 1 heeft
 11. Een levensverwachting hebben van minimaal 3 maanden, vindt de onderzoeker
 12. hebben een adequate leverfunctie zoals gedefinieerd door het volgende:
 - een. Aspartaataminotransferase (ASAT) en alanineaminotransferase (ALAT) $\leq 3 \times$
 bovengrens van normaal (ULN) ($\leq 5 \times$ ULN als levermetastasen aanwezig zijn)
 - b. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN. Uitzondering: proefpersonen met een bekende
 geschiedenis van het Gilbertsyndroom en normaal direct bilirubine, AST en ALT
 komen in aanmerking
 13. Beschikken over voldoende hematologische uitgangsparameters zoals
 gedefinieerd door:
 - een. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9 / l$
 - b. Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9 / l$; proefpersonen met een stabiel aantal
 bloedplaatjes van 75 tot $100 \times 10^9 / l$ kunnen worden opgenomen met goedkeuring
 van Medical Monitor
 - c. Hemoglobine $\geq 9,0$ g / dL; proefpersonen met een hemoglobine ≥ 8 en < 9 g / dl
 kunnen worden opgenomen met goedkeuring van de medische monitor
 - d. Bij proefpersonen die een transfusie hebben ondergaan voorafgaand aan
 deelname aan het onderzoek, moet de transfusie ≥ 14 dagen vóór aanvang van de
 therapie plaatsvinden om adequate hematologische parameters vast te stellen,
 onafhankelijk van transfusieondersteuning
 14. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ≥ 30 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$ met
 behulp van de modificatie van dieet bij nierziekte (MDRD) studievergelijking
 15. International Normalised Ratio (INR) en geactiveerde partiële
 tromboplastinetijd (aPTT) $\leq 1,5 \times$ ULN tenzij een medicijn wordt ontvangen
 waarvan bekend is dat het INR en aPTT verandert
 16. Linkerventrikelejectiefractie (LVEF) $\geq 50\%$ zoals beoordeeld met een
 echocardiogram of multiple-gated acquisitie scan (MUGA) gedocumenteerd binnen
 ≤ 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling
 17. Voor personen die kinderen kunnen krijgen, zijn de volgende bepalingen van
 toepassing:
 - een. Moet een negatieve serum- of urinezwangerschapstest (minimale gevoeligheid
 van 25 mIU / ml of gelijkwaardige eenheden bèta humaan choriongonadotrofine [β -
 hCG]) resultaat hebben binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de
 onderzoeksbehandeling. Een proefpersoon met een vals positief resultaat en een
 gedocumenteerde verificatie dat de proefpersoon niet drachtig is, komt in
 aanmerking voor deelname.
 - b. Moet ermee instemmen niet te proberen zwanger te worden tijdens het

onderzoek en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis van een onderzoeksgeneesmiddel en, indien van toepassing, gedurende ten minste 2 jaar na de laatste dosis van fulvestrant.

c. Moet ermee instemmen geen borstvoeding te geven of eicellen te doneren, te beginnen op het moment van geïnformeerde toestemming en door te gaan tot ten minste 7 maanden na de laatste dosis van een onderzoeksgeneesmiddel, en, indien van toepassing, ten minste 2 jaar na de laatste dosis fulvestrant.

d. Als seksueel actief is op een manier die kan leiden tot zwangerschap, moet consequent 2 zeer effectieve anticonceptiemethoden worden gebruikt, zoals gedefinieerd in bijlage B, te beginnen op het moment van geïnformeerde toestemming en door te gaan tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis van een onderzoeksgeneesmiddel en, indien van toepassing, gedurende ten minste 2 jaar na de laatste dosis fulvestrant.

18. Voor proefpersonen die kinderen kunnen verwekken, gelden de volgende bepalingen:

een. Moet ermee instemmen geen sperma te doneren vanaf het moment van geïnformeerde toestemming en doorlopend gedurende de onderzoeksperiode en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis van een onderzoeksgeneesmiddel, en, indien van toepassing, gedurende ten minste 2 jaar na de laatste dosis fulvestrant.

b. Als u seksueel actief bent met een persoon die zwanger kan worden op een manier die tot zwangerschap kan leiden, moet u consequent 2 zeer effectieve anticonceptiemethoden gebruiken, te beginnen op het moment van geïnformeerde toestemming en door te gaan tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis van enig onderzoeksgeneesmiddel en, indien van toepassing, gedurende ten minste 2 jaar na de laatste dosis fulvestrant.

c. Als u seksueel actief bent met een persoon die zwanger is of borstvoeding geeft, moet u consequent een van de 2 anticonceptiemethoden gebruiken, zoals gedefinieerd in bijlage

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Personen met borstkanker, GEC of CRC bij wie de ziekte HER2-amplificatie / overexpressie vertoont.
2. Eerdere behandeling met HER2-gerichte therapie; personen met sereus uterus carcinoom kunnen eerder trastuzumab hebben gekregen
3. Bekende overgevoeligheid voor een bestanddeel van de geneesmiddelformulering van tucatinib of trastuzumab (geneesmiddelsubstantie, hulpstoffen, muizenproteïnen), of enig bestanddeel van de geneesmiddelformulering van fulvestrant bij personen met HR + HER2-gemuteerde borstkanker
4. Voorgeschiedenis van blootstelling aan een cumulatieve dosis antracyclines van $> 360 \text{ mg} / \text{m}^2$ doxorubicine-equivalent of $> 720 \text{ mg} / \text{m}^2$ epirubicine-equivalent
5. Behandeling met een systemische antikankertherapie, bestralingstherapie of experimenteel middel binnen ≤ 3 weken na de eerste dosis van de

studiebehandeling of momenteel deelnemen aan een andere interventionele klinische studie.

6. enige toxiciteit hebben die verband houdt met eerdere kankertherapieën die niet zijn opgelost tot $\leq$ graad 1, met de volgende uitzonderingen:

een. Alopecia

b. Congestief hartfalen (CHF), dat op het moment van optreden in ernst $\leq$ graad 1 moet zijn geweest en volledig moet zijn verdwenen

c. Bloedarmoede, die moet zijn verdwenen tot $\leq$ graad 2

7. een klinisch significante cardiopulmonale aandoening heeft, zoals:

een. Ventriculaire aritmie die therapie vereist

b. Symptomatische hypertensie of ongecontroleerde hypertensie zoals vastgesteld door de onderzoeker

c. Elke voorgeschiedenis van symptomatische CHF

d. Ernstige dyspneu in rust (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events [NCI CTCAE] graad 3 of hoger) als gevolg van complicaties van gevorderde maligniteit

e. Hypoxie die aanvullende zuurstoftherapie vereist, behalve wanneer zuurstoftherapie alleen nodig is voor obstructieve slaapapneu

8. Heeft u een myocardinfarct of instabiele angina pectoris gehad binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling

9. Bekend als positief voor hepatitis B door expressie van oppervlakteantigeen. Bekend als positief voor hepatitis C-infectie (positief door polymerasekettingreactie). Proefpersonen die zijn behandeld voor een hepatitis C-infectie zijn toegestaan **als ze een aanhoudende virologische respons van 12 weken hebben gedocumenteerd

10. Aanwezigheid van bekende chronische leverziekte

11. Proefpersonen waarvan bekend is dat ze positief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), worden uitgesloten als ze aan een van de volgende criteria voldoen:

- CD4 + T-celtelling van <350 cellen / μL
- Detecteerbare HIV viral load
- Geschiedenis van een opportunistische infectie in de afgelopen 12 maanden
- Bij stabiele antiretrovirale therapie gedurende <4 weken

12. zwanger bent, borstvoeding geeft of een zwangerschap plant vanaf het moment van geïnformeerde toestemming tot 7 maanden na de laatste dosis van een onderzoeksgeneesmiddel, en, indien van toepassing, gedurende ten minste 2 jaar na de laatste dosis fulvestrant

13. Niet in staat zijn om pillen door te slikken

14. een sterke cytochroom P450 (CYP) 2C8-remmer hebben gebruikt binnen 5 halfwaardetijden van de remmer, of een sterke CYP3A4- of CYP2C8-inductor hebben gebruikt binnen 5 dagen voorafgaand aan de behandeling

15. Heeft u andere medische, sociale of psychosociale factoren die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid of naleving van studieprocedures kunnen beïnvloeden

16. Anamnese van een andere maligniteit binnen 2 jaar voorafgaand aan screening, met uitzondering van diegenen met een verwaarloosbaar risico op metastase of overlijden (bijv. 5-jaars OS van $\geq 90\%$), zoals een adequaat

behandeld carcinoom in situ van de baarmoederhals, niet-melanoom huidcarcinoom, gelokaliseerde prostaatkanker, ductaal carcinoom in situ of stadium I baarmoederkanker

17. Patiënten met bekende laesies van het centrale zenuwstelsel (CZS) mogen geen van de volgende kenmerken hebben:

een. Alle onbehandelde hersenlaesies > 2,0 cm groot, tenzij goedgekeurd door de medische monitor

b. Voortdurend gebruik van systemische corticosteroïden voor de beheersing van symptomen van hersenlaesies bij een totale dagelijkse dosis van > 2 mg dexamethason (of equivalent). Personen met een chronische stabiele dosis van ≤ 2 mg dexamethason (of equivalent) per dag in totaal kunnen echter in aanmerking komen, na goedkeuring door de medische waarnemer.

c. Elke hersenlaesie waarvan wordt aangenomen dat deze onmiddellijke lokale therapie vereist, inclusief (maar niet beperkt tot) een laesie op een anatomische plaats waar een grotere omvang of mogelijk aan de behandeling gerelateerd oedeem een **risico kan vormen voor de patiënt (bijv. Hersenstamlaesies). Proefpersonen die een lokale behandeling ondergaan voor dergelijke laesies die zijn geïdentificeerd door screening van magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) van de hersenen, kunnen nog steeds in aanmerking komen voor het onderzoek

d. Bekende of vermoede leptomeningeale ziekte zoals gedocumenteerd door de onderzoeker

e. U heeft slecht gecontroleerde (> 1 / week) gegeneraliseerde of complexe partiële aanvallen, of manifesteert neurologische progressie als gevolg van hersenlaesies ondanks op het centraal zenuwstelsel gerichte therapie

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelnemers

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-06-2021

Aantal proefpersonen: 10
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Faslodex
Generieke naam: Fulvestrant
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Herceptin
Generieke naam: Trastuzumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tukysa
Generieke naam: Tucatinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-03-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-04-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-02-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-02-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

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	EUCTR2020-004873-29-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04579380
CCMO	NL76151.031.21