

Gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek naar tucatinib of placebo in combinatie met ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) bij proefpersonen met niet-resecteerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2+ borstkanker (HER2CLIMB-02)

Gepubliceerd: 02-12-2020 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514733-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair Het vergelijken van progressievrije overleving (PFS) tussen de behandelingsgroepen, beoordeeld door de onderzoeker aan de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51919

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HER2CLIMB-02

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Seagen Inc.

Overige ondersteuning: Farnaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, HER2, Tucatinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheidsbeoordelingen

De ziekerespons, aan de hand van RECIST v1.1 (Eisenhauer 2009), zal worden beoordeeld door zowel de onderzoeker als BICR. De responsbeoordelingen omvatten metingen van alle gekende locaties van niet-resecteerbare LA/M-ziekte (met minimaal borst, buik en bekken), bij voorkeur door spiraalvormige contrasterende computertomografie (CT) van hoge kwaliteit bij de baseline, om de 6 weken in de eerste 24 weken en daarna om de 9 weken, ongeacht dosisonderbrekingen. Positron emissietomografie (PET)/CT (als CT-scan van hoge kwaliteit is opgenomen) en/of MRI-scan kunnen ook worden uitgevoerd indien gepast, evenals aanvullende beeldvorming van enige andere gekende ziektelocatie (bijv. huidlaesiefotografie, nucleaire botscanbeeldvorming voor botlaesies). Contrast-MRI van de hersenen is in dit regime alleen vereist bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van hersenmetastasen of bij screening aangetroffen hersenmetastasen. Er kunnen ook aanvullende contrast-MRI's van de hersenen worden uitgevoerd bij proefpersonen zonder gekende hersenmetastasen als er

klinisch vermoeden bestaat van nieuwe laesies in de hersenen.

Behandelingsbeslissingen worden gebaseerd op lokale beoordeling van radiologische scans. De responsbeoordelingen per proefpersoon zullen doorgaan tot documentatie van een PFS-voorval door de onderzoeker, aan de hand van RECIST v1.1. De follow-up voor overleving zal worden voortgezet tot onderzoekssluiting of intrekking van toestemming.

Secundaire uitkomstmaten

Farmacokinetische beoordelingen

Er zullen van cyclus 3 tot cyclus 6 bij alle proefpersonen PK-beoordelingen worden uitgevoerd om de steady-state PK van tucatinib en DM1 te bepalen. Alleen in de VS, zullen er ongeveer 50 proefpersonen (25 per behandelingsgroep) deelnemen aan een PK-deelonderzoek, met extra bloedafname voor PK op dag 1, 2, 3 en 5 in cyclus 2, ter beoordeling van mogelijke effecten van tucatinib op de PK van DM1.

Andere beoordelingen - Kwaliteit van leven

De gezondheidsgerelateerde QoL zal op de in het protocol gespecificeerde tijdstippen worden beoordeeld aan de hand van gestandaardiseerde beoordelingshulpmiddelen, waaronder het Europese instrument voor kwaliteit van leven met 5 dimensies en 3 niveaus (EQ-5D-3L), de vragenlijst voor kwaliteit van leven (QLQ-C30) van de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (EORTC), de door de patiënt gemelde resultaten-versie van de Algemene terminologiecriteria voor bijwerkingen van het National Cancer Institute (NCIPRO-CTCAE), aangepast met de focus op bijwerkingen (AE's) of symptomen van belang, en de Functionele beoordeling van kankerbehandeling -

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen wereldwijd en de tweede belangrijkste doodsoorzaak door kanker in de Verenigde Staten (Ferlay 2013; Siegel 2018). In 2018 was het geschatte aantal mannen en vrouwen bij wie onlangs borstkanker werd vastgesteld in de Verenigde Staten 268.670 en waren er in totaal 40.920 sterfgevallen als gevolg van de ziekte (Siegel 2018). Ongeveer 15% -20% van de gevallen van borstkanker geven overexpressie van de humane epidermale groeifactor receptor 2 (HER2) (American Cancer Society 2018; Giordano 2014; Howlader 2014; Owens 2004). HER2 is een transmembraantyrosinekinasereceptor die celgroei, differentiatie en overleving bevordert. Tumoren die HER2 tot overexpressie brengen, zijn agressiever en worden historisch gezien in verband gebracht met een slechtere algehele overleving (OS) vergeleken met HER2-negatieve kankers (Slamon 1987). De introductie van HER2-gerichte therapie met behulp van op antilichamen gebaseerde therapieën of tyrosinekinaseremmers met kleine moleculen (TKI) heeft geleid tot significante en voortdurende verbeteringen in ziektevrije overleving (DFS), progressievrije overleving (PFS) en OS in beide de neoadjuvante / adjuvante en metastatische settings (Baselga 2012b; Geyer 2006; Slamon 2001; Verma 2012). Trastuzumab, een gehumaniseerd anti-HER2-antilichaam dat bindt aan het extracellulaire domein van HER2, was het eerste anti-HER2-middel dat werd goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) voor gebruik bij de behandeling van HER2 + -borstkanker, en blijft de ruggengraat van de behandeling in de neoadjuvante, adjuvante en metastatische instellingen, meestal in combinatie met een taxaan (Slamon 2001; Vogel 2002). HER2-gerichte therapieën voor de behandeling van gemetastaseerde HER2 + borstkanker hebben geleid tot een betekenisvolle verlenging van de mediane overleving van deze proefpersonen; echter, in wezen alle proefpersonen in de metastatische setting gaan uiteindelijk vooruit (Swain 2015; Verma 2012). Er zijn ook significante verbeteringen opgetreden in de uitkomsten voor HER2 + -borstkanker in een vroeg stadium, maar ondanks deze verbeteringen komt tot een kwart van alle proefpersonen die in de adjuvante setting met anti-HER2-therapie werden behandeld terug (Chan 2016; Gianni 2012; von Minckwitz 2017). Bovendien blijft de behandeling en preventie van hersenmetastasen een belangrijke on vervulde behoefte voor proefpersonen met HER2 + borstkanker, waarbij tot 50% van de proefpersonen met gemetastaseerde ziekte uiteindelijk hersenmetastasen ontwikkelen (Clayton 2004; Goldhirsch 2013; Pestalozzi 2013).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514733-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair

Het vergelijken van progressievrije overleving (PFS) tussen de behandelingsgroepen, beoordeeld door de onderzoeker aan de hand van de responseevaluatiecriteriën voor vaste tumoren (RECIST)

Belangrijkste secundair

Het vergelijken van de totale overleving (OS) tussen de behandelingsgroepen
Vergelijk PFS per beoordeling door onderzoekers volgens RECIST v1.1 bij proefpersonen met hersenmetastasen bij baseline (PFS.BM per onderzoeker) tussen behandelingsarmen
Het vergelijken van de objectieve respons (ORR) tussen de behandelingsgroepen, beoordeeld door de onderzoeker aan de hand van RECIST v1.1
Overall survival vergelijken in proefpersonen met hersenmetastasen bij baseline (OS.BM) tussen behandelingsarmen

Andere secundair

Het beoordelen van PFS tussen de behandelingsgroepen, door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) aan de hand van RECIST v1.1
Het beoordelen van PFS tussen de behandelingsgroepen, door BICR aan de hand van RECIST v1.1, bij proefpersonen met hersenmetastasen bij de baseline (PRS.BM per BICR)
Het beoordelen van de ORR tussen de behandelingsgroepen, door BICR aan de hand van RECIST v1.1
Het beoordelen van de duur van respons (DOR) tussen de behandelingsgroepen, door de onderzoeker aan de hand van RECIST v1.1
Het beoordelen van de DOR tussen de behandelingsgroepen, door BICR aan de hand van RECIST v1.1
Het beoordelen van het klinisch voordeelpercentage (CBR; stabiele ziekte [SD] of niet-complete respons [CR]/niet progressieve ziekte [PD] ≥ 6 maanden of beste respons of CR of partiële respons [PR]) tussen de behandelingsgroepen, door de onderzoeker aan de hand van RECIST v1.1
Het beoordelen van de CBR tussen de behandelingsgroepen, door BICR aan de hand van RECIST v1.1
Het beoordelen van de veiligheid van tucatinib in combinatie met T-DM1

Verkenkend

Het beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van tucatinib en DM1 na toediening van tucatinib en T-DM1 in combinatie
Het beoordelen van het gebruik van gezondheidszorgmiddelen (HCRU) tussen de behandelingsgroepen tijdens het onderzoek
Het beoordelen van door de patiënt gemelde resultaten (PRO*s) en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (QoL) tussen de behandelingsgroepen

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, internationaal fase 3-onderzoek in meerdere centra, gericht op het beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van tucatinib in combinatie met T-DM1 bij proefpersonen met niet-reseceerbare LA/M HER2+ borstkanker die in enige setting eerdere behandeling met een taxaan en trastuzumab hebben ondergaan. Baseline ziektebeoordelingen omvatten meting van alle bekende plaatsen van niet-reseceerbare lokaal gevorderde / gemetastaseerde ziekte door middel van radiografische beeldvorming. Beoordeling voor hersenmetastasen wordt uitgevoerd met contrast-MRI van de hersenen voor alle proefpersonen, ongeacht de voorgeschiedenis van hersenmetastasen. De proefpersonen zullen in een verhouding 1:1 worden gerandomiseerd naar ontvangst van tucatinib of placebo in combinatie met T-DM1 in 21-daagse cycli. De randomisatie zal worden gestratificeerd op behandelingslijn voor gemetastaseerde ziekte, HR-status, aanwezigheid of voorgeschiedenis van hersenmetastasen en ECOG-performancestatus. Tijdens de onderzoeksbehandeling zullen de proefpersonen worden beoordeeld op progressie, om de 6 weken in de eerste 24 weken en daarna om de 9 weken, ongeacht vertraging of onderbreking van de dosis. Na beëindiging van de onderzoeksbehandeling en na het optreden van ziekteprogressie zullen proefpersonen in beide onderzoeksgroepen doorlopend worden gevolgd voor overleving, tot onderzoekssluiting of intrekking van toestemming. Een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (IDMC) zal periodiek de relevante samengevoegde veiligheidsgegevens (geblindeerd en gedeblindeerd) controleren en aanbevelingen doen aan de opdrachtgever. Ook de veiligheid zal gedurende het gehele onderzoek op doorlopende, geblindeerde wijze worden gecontroleerd door de opdrachtgever.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De proefpersonen zullen in een verhouding 1:1 worden gerandomiseerd naar ontvangst van één van de onderzoeksbehandelingen, in cycli van 21 dagen: Controlegroep: Placebo oraal tweemaal daags (PO BID); 3,6 mg/kg T-DM1 intraveneus (i.v.) om de 21 dagen Experimentele groep: Tucatinib 300 mg PO BID; 3,6 mg/kg T-DM1 IV om de 21 dagen Duur van de behandeling De behandeling zal voortduren tot onaanvaardbare toxiciteit, progressie van de ziekte, intrekking van de toestemming of onderzoekssluiting. Bij afwezigheid van duidelijk aangetoonde radiografische progressie, ontwikkeling van CZS-symptomen of radiografische veranderingen die mogelijk risicovol worden geacht voor de patiënt, dient alles in het werk te worden gesteld om de behandeling voort te zetten tot onomstootbaar bewijs van radiologische progressie. Crossover van placebo naar tucatinib is niet toegestaan. Proefpersonen met geïsoleerde progressie in de hersenen, aan de hand van RECIST v1.1, kunnen na het ondergaan van lokale behandeling voor ziekte van het CZS in aanmerking komen om door te gaan met de onderzoeksbehandeling om klinisch voordeel te verkrijgen, na goedkeuring van de medisch toezichthouder. Veiligheidsbeoordelingen De veiligheidsbeoordelingen omvatten toezicht op en registratie van AE>s, bevindingen uit lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek. De beoordeling van de cardiale

ejectiefractie zal worden uitgevoerd aan de hand van een multi-gated acquisition (MUGA)-scan of echocardiogram (ECHO).

Inschatting van belasting en risico

Als u meedoet aan dit onderzoek betekent het niet dat uw kanker zal genezen. Maar als u deelneemt, zult u de onderzoekers helpen om meer inzicht te krijgen in de behandeling van HER2+ borstkanker.

Meedoen aan het onderzoek kan deze nadelen hebben:

- U kunt last hebben van de bijwerkingen of nadelige effecten, zoals beschreven in paragraaf 6.
- U kunt last hebben van de metingen tijdens het onderzoek. Bijvoorbeeld: bloedafname kan wat pijn doen. Of u kunt er een blauwe plek door krijgen.
- Meedoen aan het onderzoek kost u extra tijd.
- U moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek.

Wat zijn de nadelen van onderzoek dat gebruik maakt van straling?

Voor een CT-scan, MUGA en ecg*s gebruiken we röntgenstralen. Voor dit onderzoek krijgt u 162 mSv straling in totaal. Ter vergelijking: de standaard straling waaraan iedereen in Nederland hoe dan ook aan wordt blootgesteld, is ongeveer ~2,5 mSv per jaar. Het is niet gevaarlijk als u een onderzoek of behandeling met bestraling moet ondergaan om een medische reden.

- Als u nog andere controles met bestraling moet ondergaan, bespreek met de onderzoeker of het wel verstandig is om u te laten deelnemen.
- De straling die we tijdens het onderzoek gebruiken, kan schade berokkenen aan uw gezondheid. Maar dit risico is klein. We adviseren echter wel om niet opnieuw deel te nemen aan een medisch onderzoek met straling in de nabije toekomst.

Het is mogelijk dat een toevallige ontdekking wordt gedaan tijdens een CT-scan, MUGA of ecg's die niet rechtstreeks in verband staat met het onderzoek, maar die betrekking heeft op uw gezondheid of die van uw familieleden. Als dit gebeurt, zal uw eigen arts of specialist met u bespreken wat de volgende stap is. De kosten hiervan zullen voor uw eigen verzekering zijn.

Contactpersonen

Publiek

Seagen Inc.

30th Drive SE 21823
Bothell WA 98021
US

Wetenschappelijk

Seagen Inc.

30th Drive SE 21823
Bothell WA 98021
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- . Histologisch bevestigd HER2 + mammacarcinoom, zoals bepaald door sponsor aangewezen centraal laboratoriumonderzoek op tumorweefsel dat voorafgaand aan randomisatie is ingediend (zie paragraaf 7.1.1), van ofwel:
 - a. Archiefweefsel (bij voorkeur meest recent tumorweefselmonster)
 - b. Als er geen archiefweefsel beschikbaar is, wordt een nieuw verkregen basislijnbiopsie van een toegankelijke tumorlaesie die niet eerder is bestraald, is vereist
2. Voorgeschiedenis van eerdere behandeling met een taxaan en trastuzumab in welke omgeving dan ook, afzonderlijk of in combinatie. Eerdere behandeling met pertuzumab is toegestaan, maar niet vereist.
3. progressie hebben van inoperabele LA / M-borstkanker na de laatste systemische therapie (zoals bevestigd door de onderzoeker), of de laatste systemische therapie niet verdragen
4. Meetbare of niet-meetbare ziekte die kan worden beoordeeld door RECIST v1.1
5. De HR (oestrogeenreceptor [ER] / progesteronreceptor [PR]) status moet vooraf bekend zijn
6. Leeftijd ≥ 18 jaar op het moment van toestemming of $\geq$ de meerderjarigheid op de geografische locatie

7. ECOG performance status score van 0 of 1 (zie APPENDIX B voor omrekening van prestatiestatus met behulp van Karnofsky-schaal, indien van toepassing)
8. Levensverwachting ≥ 6 maanden, naar het oordeel van de onderzoeker
9. Adequate leverfunctie zoals gedefinieerd door het volgende:
 - een. Totaal bilirubine $\leq 1,5$ x bovengrens van normaal (ULN), behalve voor personen met bekende De ziekte van Gilbert, die zich kan inschrijven als het geconjugeerde bilirubine $\leq 1,5$ x ULN is
 - b. Transaminasen (aspartaataminotransferase / serumglutamineoxaalazijnzuurtransaminase [AST / SGOT] en alanineaminotransferase / serum glutamine pyrodruivenzuur transaminase [ALT / SGPT]) $\leq 2,5$ X ULN (≤ 5 X ULN als levermetastasen aanwezig zijn)
10. Adequate hematologische uitgangsparameters zoals gedefinieerd door:
 - een. Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1,0 \times 10^3 / \mu\text{L}$
 - b. Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^3 / \mu\text{l}$
 - c. Hemoglobine ≥ 9 g / dL
11. Geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ≥ 50 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$ met behulp van de modificatie van Diet in Renal Disease (MDRD) studievergelijking (zie Sectie 7.7.4).
12. Internationale genormaliseerde ratio (INR) en partiële tromboplastinetijd (PTT) / geactiveerd partiële tromboplastinetijd (aPTT) $\leq 1,5$ x ULN, tenzij bij medicatie waarvan bekend is dat deze de INR en PTT / aPTT verandert.
13. Linkerventrieklejectiefraction (LVEF) $\geq 50\%$ zoals beoordeeld met echocardiogram (ECHO) of multi-gated acquisitie scan (MUGA) gedocumenteerd binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling (zie paragraaf 6.2.2 voor uitzonderingen)
14. Voor personen die zwanger kunnen worden, zoals gedefinieerd in paragraaf 4.3, het volgende bepalingen zijn van toepassing:
 - een. Moet een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben (minimale gevoeligheid van $25 \text{ mIU} / \text{ml}$ of gelijkwaardige eenheden bèta-humaan choriongonadotrofine [β -hCG]) resultaat binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Een proefpersoon met een vals positief resultaat en gedocumenteerde verificatie dat de proefpersoon niet drachtig is, komt in aanmerking voor deelname.
 - b. Moet ermee instemmen om niet te proberen zwanger te worden tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
 - c. Moet ermee instemmen geen borstvoeding te geven of eicellen te doneren, te beginnen op het moment van geïnformeerde toestemming en doorgaan tot 7 maanden na de laatste dosis toediening van het onderzoeksgeneesmiddel
 - d. Als het seksueel actief is op een manier die tot zwangerschap kan leiden,

moet het consequent worden gebruikt

2 zeer effectieve anticonceptiemethoden (zoals gedefinieerd in bijlage K), beginnend op het moment van geïnformeerde toestemming en doorlopend gedurende het onderzoek en gedurende ten minste

7 maanden na de laatste dosis toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.

15. 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 door te gaan gedurende de onderzoeksperiode en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel

b. Indien seksueel actief is met een persoon die zwanger kan worden op een manier die zou kunnen leiden tot zwangerschap, moet consequent 2 zeer effectieve anticonceptiemethoden voor anticonceptie gebruiken (zoals gedefinieerd in bijlage K), beginnend op het moment van geïnformeerde toestemming en doorlopend gedurende het onderzoek en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel

c. Indien seksueel actief met een persoon die zwanger is of borstvoeding geeft, moet dit consequent zijn voor 1 van de 2 zeer effectieve methoden anticonceptie gebruiken (zoals gedefinieerd in bijlage K), beginnend op het moment van geïnformeerde toestemming en doorlopend gedurende het onderzoek en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis toediening van het onderzoeksgeneesmiddel

16. De proefpersoon moet schriftelijk overleggen geïnformeerde toestemming

17. De proefpersoon moet bereid en in staat zijn om de studieprocedures te volgen

18. Inclusie van het CZS - Gebaseerd op screening met magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) van contrasthersenen, vakken moeten ten minste een van de volgende kenmerken hebben:

een. Geen aanwijzingen voor hersenmetastasen

b. Onbehandelde hersenmetastasen die geen onmiddellijke lokale therapie nodig hebben. Voor onderwerpen met onbehandelde CZS-laesies > 2,0 cm in diameter bij screening van contrasthersenen-MRI, goedkeuring van de medische monitor is vereist voorafgaand aan inschrijving.

c. Eerder behandelde hersenmetastasen

ik. Hersenmetastasen die eerder met lokale therapie zijn behandeld, kunnen sindsdien stabiel zijn

behandeling of kan zijn gevorderd sinds eerdere lokale CZS-therapie, op voorwaarde dat er naar de mening van de onderzoeker geen klinische indicatie is voor onmiddellijke herbehandeling met lokale therapie

ii. Onderwerpen die werden behandeld met lokale CZS-therapie voor nieuw geïdentificeerde laesies of eerder behandelde en voortschrijdende laesies die werden aangetroffen op

MRI van de contrasthersenen die tijdens de screening voor deze studie is

uitgevoerd, kan in aanmerking komen voor inschrijving als aan alle volgende criteria is voldaan:

- * Tijd sinds SRS is ≥ 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling, de tijd sinds hele hersenbestralingstherapie (WBRT) is ≥ 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling, of de tijd sinds chirurgische resectie is ≥ 28 dagen
- * Er zijn andere plaatsen met evalueerbare ziekte aanwezig
- iii. Om dit mogelijk te maken, moeten relevante gegevens van elke CZS-behandeling beschikbaar zijn
- classificatie van doelwit- en niet-doellaesies

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Voorafgaande behandeling met tucatinib, afatinib, trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) of elk ander anti-HER2-, anti-EGFR- of HER2-TKI-middel voor onderzoek. Eerdere behandeling met lapatinib of neratinib binnen 12 maanden na aanvang van de onderzoeksbehandeling (behalve in gevallen waarin ze werden gegeven gedurende ≤ 21 dagen en stopgezet om andere redenen dan ziekteprogressie of ernstige toxiciteit). Eerdere behandeling met pyrotinib voor recidiverend of mBC (behalve in gevallen waarin pyrotinib ≤ 21 dagen werd gegeven en stopgezet om andere redenen dan ziekteprogressie of ernstige toxiciteit)
2. Voorafgaande behandeling met T-DM1 in elke behandelomgeving
3. Geschiedenis van allergische reacties op trastuzumab of chemische of biologische verbindingen vergelijkbaar met tucatinib, behalve voor graad 1 of 2 infusiegerelateerde reacties op trastuzumab die met succes werden behandeld, of bekende allergie voor een van de hulpstoffen in de onderzoeksgeneesmiddelen
4. Behandeling met een systemische antikankertherapie (inclusief hormonale therapie), niet-CZS bestraling (palliatief of therapeutisch), experimenteel middel of deelname aan een andere interventionele klinische studie ≤ 3 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de studiebehandeling. Een uitzondering voor het uitwassen van hormonale therapieën zijn gonadotrofine-afgeevende hormoonagonisten die worden gebruikt voor ovariële suppressie bij premenopauzale vrouwen, die gelijktijdig medicatie zijn toegestaan.
5. Elke toxiciteit gerelateerd aan eerdere kankertherapieën die niet is opgelost tot $\leq$ graad 1, met de volgende uitzonderingen:
 - * Alopecia;
 - * Neuropathie, die moet zijn verdwenen tot $\leq$ graad 2;
 - * Congestief hartfalen (CHF), dat in de periode $\leq$ graad 1 in ernst moet zijn geweest

tijdstip van optreden, en moet volledig zijn opgelost

6. Klinisch significante cardiopulmonale ziekte zoals:

- * Ventriculaire aritmie die therapie vereist
- * Symptomatische hypertensie of ongecontroleerde asymptomatische hypertensie zoals vastgesteld door de onderzoeker
- * Elke voorgeschiedenis van symptomatische CHF, symptomatisch systolische disfunctie van de linker ventrikel of symptomatisch afname van ejectiefractie
- * Ernstige dyspneu in rust (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]

Graad 3 of hoger) als gevolg van complicaties van gevorderde maligniteit of hypoxie die aanvullende zuurstoftherapie vereisen

>= graad 2 QTc-verlenging bij screening elektrocardiogram (ECG)

7. Bekend myocardinfarct of instabiele angina pectoris binnen 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis van studie behandeling

8. Bekende drager van hepatitis B of hepatitis C of heeft een andere bekende chronische leverziekte

9. Personen bekend als positief voor het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) als ze er een tegenkomen van de volgende criteria:

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

10. Personen die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden vanaf geïnformeerde toestemming tot 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel

11. Kan geen pillen slikken of heeft een ernstige gastro-intestinale aandoening die dit zou uitsluiten de adequate orale opname van medicijnen

12. Gebruik van een sterke cytochrome P450 (CYP) 3A4- of CYP2C8-remmer binnen 1 week, of gebruik van een sterke CYP3A4- of CYP2C8-inductor binnen 5 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling (zie bijlage C en bijlage D). CYP3A4- of CYP2C8-inductoren en -remmers zijn ook verboden als gelijktijdige medicatie binnen 1 week na stopzetting van de behandeling met tucatinib. Het gebruik van gevoelige CYP3A-substraten (bijlage E :) moet 1 week vóór inschrijving en tijdens de studiebehandeling worden vermeden.

13. Kan geen contrast-MRI van de hersenen ondergaan

14. Andere medische, sociale of psychosociale factoren die naar de mening van de onderzoeker

kan de veiligheid of de naleving van studieprocedures beïnvloeden

15. Systemische therapie voor een andere maligniteit binnen 2 jaar na de start van de studiebehandeling

16. Uitsluiting van het CZS - Op basis van screening op MRI van de hersenen,

mogen proefpersonen geen van de
in aansluiting op:
een. Alle onbehandelde hersenlaesies > 2,0 cm groot, tenzij goedgekeurd door de medische monitor
b. Voortdurend gebruik van systemische corticosteroïden ter beheersing van symptomen van hersenmetastasen
bij een totale dagelijkse dosis van > 2 mg dexamethason (of equivalent).
Patiënten met een chronisch stabiele dosis van ≤ 2 mg in totaal dagelijks dexamethason (of equivalent) kunnen echter in aanmerking komen met goedkeuring van de medische monitor.
c. Elke hersenlaesie waarvan wordt gedacht 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. laesies in de hersenstam). Proefpersonen die een lokale behandeling ondergaan voor dergelijke laesies die zijn geïdentificeerd door middel van screening van contrast-hersen-MRI, kunnen nog steeds in aanmerking komen voor het onderzoek op basis van de criteria beschreven onder CZS Opname 18c (ii).
d. Bekende of gelijktijdige leptomeningeale ziekte zoals gedocumenteerd door de onderzoeker
e. Slecht gecontroleerde (> 1 / week) gegeneraliseerde of complexe partiële aanvallen, of manifest neurologische progressie als gevolg van hersenmetastasen ondanks op het CZS gerichte therapie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	22-07-2021
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	trastuzumab emtansine
Generieke naam:	T-DM1
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	tukysa
Generieke naam:	Tucatinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-07-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

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
CTIS	CTIS2024-514733-38-00
EudraCT	EUCTR2019-005017-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03975647
CCMO	NL75506.031.20