

Een fase 3-onderzoek naar sacituzumab govitecan (IMMU-132) versus behandeling naar keuze van de arts (TPC) bij proefpersonen met hormoonreceptor-positieve (HR+), humaan epidermale groeifactor-receptor 2 (HER2)-negatieve gemetastaseerde borstkanker (MBC) bij wie ten minste twee voorafgaande chemotherapiebehandelingen hebben gefaald

Gepubliceerd: 01-07-2019 Laatste bijgewerkt: 13-06-2024

Primaire doelstelling: • Het beoordelen en vergelijken van de doeltreffendheid van sacituzumab govitecan met TPC, zoals gemeten door progressie-vrije overleving (PFS) (zoals bepaald door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling [BICR] aan de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52505

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IMMU-132-09

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Uitgezaaide borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gilead Sciences

Overige ondersteuning: Immunomedics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gemetastaseerde borstkanker (MBC), HR+/HER2-, Sacituzumab Govitecan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt (primaire analyse)

PFS zal beschreven worden aan de hand van Kaplan-Meier (K-M)-schattingen. De primaire analyse van PFS voor de vergelijking tussen behandelingsgroepen zal uitgevoerd worden aan de hand van een gestratificeerde log-ranktest, met de stratificatiefactoren die gebruikt werden tijdens de randomisatie. Mediane PFS en de 95% BI zoals bepaald door de brookmeyer-crowleymethode met log-logtransformatie zullen voorgesteld worden en de K-M-schattingen van PFS zullen in de loop der tijd worden geplot. De hazard ratio van PFS en de 95% BI zal geschat worden aan de hand van een proportioneel risicomodel van Cox, gestratificeerd volgens dezelfde stratificatiefactoren die gebruikt werden tijdens de randomisatie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten (secundaire analyses)

OS zal beschreven worden aan de hand van K-M-schattingen. De primaire analyse van OS voor vergelijking tussen behandelingsgroepen zal uitgevoerd worden aan de hand van een gestratificeerde log-ranktest, met dezelfde stratificatiefactoren die gebruikt werden tijdens de randomisatie. Mediane OS en de bijhorende 95% BI*s zoals bepaald door de brookmeyer-crowleymethode met log-logtransformatie zullen voorgesteld worden. De hazard ratio en het bijhorende 95% BI zal geschat worden aan de hand van een proportioneel risicomodel van Cox, gestratificeerd volgens dezelfde stratificatiefactoren die gebruikt werden tijdens de randomisatie.

ORR zal geanalyseerd en vergeleken worden tussen de behandelingsgroepen aan de hand van de Cochran-Mantel-Haenszeltest (CMH), gestratificeerd volgens dezelfde stratificatiefactoren die gebruikt werden tijdens de randomisatie. De 2-zijdige 95% BI's worden berekend met behulp van de exacte methode van Clopper-Pearson.

CBR zal worden berekend met een exacte 95% BI aan de hand van de clopper-pearsonmethode. CBR zal worden vergeleken tussen de behandelingsgroepen aan de hand van een CMH-test, gestratificeerd door de stratificatiefactoren die gebruikt werden tijdens de randomisatie. De verschillen en kansverhoudingen van deze percentages zullen respectievelijk worden berekend tussen behandelingsgroepen en 95% BI*s.

De K-M-schattingen van mediane DOR en de bijbehorende 95% BI zal per behandelingsgroep worden berekend voor responders (CR of PR).

Tijd tot verslechtering van algemene gezondheidsstatus/QOL, pijn- en vermoeidheidsdomeinen zoals gemeten door EORTC QLQ-C30 zullen op dezelfde

manier worden geanalyseerd als de primaire analyse van PFS.

Veiligheidsanalyses

De veiligheidsanalyses zullen worden uitgevoerd met de veiligheidsanalyse-set en zullen samengevat worden door middel van beschrijvende statistiek. Categorische variabelen zullen samengevat worden per aantal en percentage. Continue variabelen zullen samengevat worden aan de hand van aantal proefpersonen, gemiddelde, standaardafwijking, mediaan, bovenste en onderste kwartiel en bereik (minimum en maximum).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Proefpersonen met hormonale receptorpositieve (HR+), humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)-negatieve metastatische borstkanker (MBC), bij wie goedgekeurde of aanvaarde eerste- en tweedelijnsbehandelingen gefaald hebben en die dus een dringende behoefte blijven hebben aan bijkomende therapeutische benaderingen. Het trop-2 antigen komt sterk tot uitdrukking op de meeste solide epitheelkankers, waaronder MBC. Sacituzumab govitecan is ontwikkeld door Immunomedics om dit soort van kankers te behandelen door zich te binden aan trop-2, voor een gerichte levering van SN-38 rechtstreeks aan de tumorcel, terwijl systemische blootstelling aan SN-38 geminimaliseerd wordt om gastheertoxiciteit te verminderen. Een fase 1/2-onderzoek bij zwaar behandelde patiënten met een reeks solide kankers, waaronder MBC, toonde aan dat sacituzumab govitecan therapeutisch actief was wanneer gegeven was op dag 1 en 8 van herhaalde cycli van 21 dagen (Immunomedics Inc., gegevens in archief). Het veiligheidsprofiel van sacituzumab govitecan is consistent met het werkingsmechanisme van SN-38 (gastro-intestinaal en myelosuppressief) en het goed bekende veiligheidsprofiel van irinotecan, dat voor reeds meer dan 20 jaar in gebruik is (Camptosar USPI, 2018). De 10 mg/kg-dosis sacituzumab govitecan toegediend op dag 1 en 8 van herhaalde cycli van 28 dagen, is geselecteerd voor verdere klinische ontwikkeling volgens dit behandelingsschema, waaronder dit fase 3-onderzoek, op basis van het algemene verdraagbaarheids- en doeltreffendheidsprofiel van dit dosisregime.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Het beoordelen en vergelijken van de doeltreffendheid van sacituzumab govitecan met TPC, zoals gemeten door progressie-vrije overleving (PFS) (zoals bepaald door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling [BICR] aan de hand van de criteria voor responseevaluatie bij solide tumoren versie 1.1 (RECIST 1.1) bij proefpersonen met HR+/HER2- MBC met progressie na een cycline-afhankelijke kinase (CDK) 4/6-remmer, endocriene behandeling, een taxaan, en na minstens 2 maar niet meer dan 4 eerdere chemotherapieregimes voor gemetastaseerde ziekte.

Secundaire doelstellingen:

- Het beoordelen en vergelijken van sacituzumab govitecan met TPC wat betreft algemene overleving (OS) bij proefpersonen met HR+/HER2- MBC met progressie na een cycline-afhankelijke kinase (CDK) 4/6-remmer, endocriene behandeling, een taxaan, en na minstens 2 maar niet meer dan 4 eerdere chemotherapiebehandelingsregimes voor gemetastaseerde ziekte.
- Het beoordelen en vergelijken van het objectieve (totale) responspercentage (ORR), de duur van respons (DOR) en klinisch voordeelpcentage (CBR; complete respons (CR) + partiële respons (PR) + stabiele ziekte (SD) met een duur van $\geq$ 6 maanden), tussen de behandelingsgroepen zoals bepaald door beoordeling door lokale onderzoekers (LIR) en BICR aan de hand van RECIST 1.1.
- Het beoordelen en vergelijken van de impact van de behandeling op tijd tot verslechtering (TTD) van de algemene gezondheidsstatus/kwaliteit van leven (QOL), pijn- en vermoeidheidsdomein zoals gemeten aan de hand van de kernvragenlijst inzake kwaliteit van leven van kankerpatiënten, versie 3.0 (QLQ-C30) van de European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC).
- Het beoordelen en vergelijken van de algemene veiligheid en verdraagbaarheid.

Verkennde doelstellingen:

- Het beoordelen en vergelijken van de doeltreffendheid in een deelgroep gedefinieerd door tumorexpressie van trop-2 en het bepalen van de rol van expressie van trop-2 als voorspellende biomarker voor respons.
- Het identificeren van kandidaatbiomarkers in bloed en tumorweefsel als voorspellende biomarkers voor respons.
- Het onderzoeken van de immunogeniciteit van sacituzumab govitecan voor wat betreft antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA) en de serumniveaus van sacituzumab govitecan.
- Het beoordelen en vergelijken van de impact van behandeling op het Europese instrument voor kwaliteit van leven (EuroQOL) EQ-5D-5L.
- Het beoordelen en vergelijken van de impact van behandeling op de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (HRQOL) tussen behandelingsgroepen door middel van de andere domeinen van de EORTC QLQ C30.
- Het beoordelen en vergelijken van de impact van behandelingsgelateerde

symptomen aan de hand van een reeks van 9 relevante symptoomconcepten van de door de patiënt gemelde resultaten versie van de itembibliotheek van de Vaak gebruikte terminologiecriteria voor bijwerkingen (PRO-CTCAE*) (verminderde eetlust, misselijkheid, braken, constipatie, diarree, buikpijn, kortademigheid, haarverlies en vermoeidheid).

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, gerandomiseerd, multicentrisch, internationaal fase 3-onderzoek ter vergelijking van de doeltreffendheid en veiligheid van sacituzumab govitecan met TPC bij proefpersonen met metastatische of plaatselijke recidief van niet-opereerbare HR+/HER2- MBC, met progressie na een CDK 4/6-remmer, endocriene behandeling, een taxaan en minstens 2 maar niet meer dan 4 eerdere chemotherapieregimes voor metastatische ziekte. De proefpersonen zullen in een verhouding van 1:1 gerandomiseerd worden naar sacituzumab govitecan (onderzoeksgroep A) of TPC (controlegroep B; d.w.z. eribuline, capecitabine, gemcitabine of vinorelbine). Randomisatie zal worden gestratificeerd op basis van voorafgaande chemotherapieregimes voor behandeling van metastatische ziekte (twee vs. drie/vier lijnen), viscerale metastase (J/N) en endocriene behandeling in metastatisch kader voor minstens 6 maanden (J/N).

Het onderzoek zal in 2 fasen uitgevoerd worden: een prerandomisatiefase en een randomisatiefase:

- De pre-randomisatiefase zal niet langer duren dan 28 dagen en bestaat uit de volgende twee perioden:
 - Een screeningperiode om geschiktheid voor het onderzoek vast te stellen
 - Een baselineperiode om geschiktheid te bevestigen en de ziektekenmerken vast te stellen voorafgaand aan randomisatie en behandeling
- De randomisatiefase zal beginnen op het moment van randomisatie van de eerste proefpersoon en zal eindigen op de datum voor gegevensafsluiting voor de eindanalyse van OS; de randomisatiefase bestaat uit de volgende twee perioden:
 - Een behandelingsperiode die begint op het moment van randomisatie en eindigt met voltooiing van het bezoek voor einde van behandeling (EvB), dat ten minste 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling zal plaatsvinden
 - Een opvolgingsperiode die begint op de dag na het bezoek voor EvB en doorgaat zolang de proefpersoon in leven is of tot aan de datum voor gegevensafsluiting voor de eindanalyse van OS, tenzij de proefpersoon haar of zijn toestemming voor het onderzoek intrekt, of de opdrachtgever het onderzoek beëindigt

Een onafhankelijke commissie voor gegevensbescherming (DSMC) zal met regelmatige tussenpozen worden belast met het beoordelen van de voortgang van dit onderzoek en het beoordelen van de veiligheid.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Sacituzumab govitecan (10 mg/kg toegediend via intraveneuze [IV] injectie op dag 1 en 8 van herhaalde cycli van 28 dagen) of TPC geselecteerd uit een van de volgende monotherapie-behandelingsregimes toegediend voor MBC, ofwel volgens de bijsluiter of volgens de richtlijnen van het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) zoals hieronder aangegeven (met dosisaanpassingen indien te toxisch): • Eribuline (1,23 mg/m² IV op dag 1 en 8 van een cyclus van 21 dagen voor Europese centra of per instelling) • Capecitabine (1000-1250 mg/m² oraal (PO) tweemaal daags op dag 1-14 van een cyclus van 21 dagen) • Gemcitabine (800-1200 mg/m² IV op dag 1, 8 en 15 van een cyclus van 28 dagen) • Vinorelbine (25 mg/m² IV wekelijks op dag 1). (Let op: in aanmerking komende proefpersonen met perifere neuropathie van graad 2 volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] van het National Cancer Institute [NCI] mogen geen vinorelbine voorgeschreven krijgen als TPC.)

Inschatting van belasting en risico

Allergische reacties (zeer vaak voorkomend, treden op bij meer dan 1 op de 10 mensen), inclusief infusiegerelateerde reacties

Soms krijgen mensen allergische reacties op sacituzumab govitecan, die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn. Dit omvat een anafylactische reactie (soms voorkomend, treedt op bij maximaal 1 op de 100 mensen), wat een ernstige allergische reactie is dat een jeukende huiduitslag, zwelling van de keel of tong, ademnood, braken, licht gevoel in het hoofd, lage bloeddruk of de dood kan veroorzaken als deze niet onmiddellijk wordt behandeld.

Mogelijke tekenen en symptomen van allergische reacties omvatten:

- huiduitslag of netelroos
- moeite met ademen
- piepende ademhaling
- plotse verandering in bloeddruk (waardoor u duizelig wordt of een licht gevoel in het hoofd krijgt)
- zwelling rond de mond, keel of ogen
- snelle polsslag
- zweten

Neutropenie (zeer vaak voorkomend)

Dit is een aandoening waarbij u te weinig neutrofielen, een type witte bloedcel, in uw bloed hebt, wat leidt tot een verhoogd risico op infecties. Deze infecties kunnen ernstig, levensbedreigend of dodelijk zijn. Bij koorts met neutropenie (vaak voorkomend, treedt op bij 1 tot 10 op de 100 mensen) kan antibiotica of kunnen andere geneesmiddelen noodzakelijk zijn. Neutropene colitis (ontsteking van een deel van de dikke darm, vaak voorkomend) kan gepaard gaan met een infectie.

Mogelijke tekenen en symptomen van neutropenie of infecties omvatten:

- koorts
- rillingen of zweten

- zere keel, mondzweren of kiespijn
- buikpijn
- pijn nabij de anus
- pijnlijk of brandend gevoel bij het plassen of vaak plassen
- diarree of zweren rond de anus
- hoest of ademnood

Diarree (zeer vaak voorkomend)

Diarree kan ernstig zijn. Uitdroging en in sommige gevallen acuut nierletsel (plotselinge nierbeschadiging) zijn waargenomen.

Misselijkheid en braken (zeer vaak voorkomend)

Patiënten die het UGT1A1*28-gen hebben

Sommige patiënten hebben genetisch meer kans op bepaalde bijwerkingen van het geneesmiddel. Het kan zijn dat u meer kans heeft dat u, eerder dan patiënten zonder het UGT1A1*28-gen, een aandoening krijgt waarbij het aantal witte bloedcellen met de naam *neutrofielen* lager is dan gewoon (neutropenie). U heeft mogelijk meer kans op neutropenie, met of zonder koorts, een laag aantal rode bloedcellen (anemie) of andere bijwerkingen nadat u sacituzumab govitecan hebt gekregen, dan patiënten die dit gen niet hebben. Breng uw arts op de hoogte als u weet dat u het UGT1A1*28-gen heeft.

Embryofoetale toxiciteit

Op basis van de manier waarop sacituzumab govitecan werkt, is het mogelijk dat het schade toebrengt aan een ongeboren baby, zoals geboortefwijkingen of overlijden, wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Sacituzumab govitecan bevat een bestanddeel dat zich richt op snel delende cellen, waardoor de genetische informatie in een cel beschadigd kan worden, waaronder cellen die sperma worden en kan daarom schadelijk zijn voor (inclusief mutaties en geboortefwijkingen). De effecten van sacituzumab govitecan bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger proberen te worden zijn niet onderzocht. Aangezien ongeboren baby's schade kunnen oplopen, mogen vruchtbare vrouwen en mannen met een vruchtbare partner die zich inschrijven in dit onderzoek niet zwanger zijn of worden, en moeten ze akkoord gaan met de anticonceptievereisten voor dit onderzoek. Raadpleeg de rubriek Zwangerschap van het formulier voor geïnformeerde toestemming.

Oudere patiënten

In eerdere klinische onderzoeken met HR+/HER2- borstkanker en blaaskanker stopten patiënten van 65 jaar en ouder met sacituzumab govitecan omdat er schadelijke effecten waren die vaker voorkwamen dan bij jongere patiënten. Maar over het geheel genomen waren er geen verschillen in de werkzaamheid.

Risico's van antilichamen

Uw lichaam kan eigen antilichamen aanmaken tegen het middel sacituzumab govitecan dat in dit onderzoek gegeven wordt. In eerdere onderzoeken bij

patiënten die sacituzumab govitecan kregen, was er een klein aantal patiënten die antilichamen gingen aanmaken. We verwachten dat de aanmaak van antilichamen geen invloed heeft op het effect van sacituzumab govitecan.

Andere schadelijke effecten die in voorgaande onderzoeken met sacituzumab govitecan bij meer dan 1 op de 10 mensen zijn gemeld, omvatten:

- laag aantal rode bloedcellen, ook anemie genoemd, wat vermoeidheid kan veroorzaken of waarvoor een bloedtransfusie noodzakelijk is
- laag aantal witte bloedcellen
- verminderd aantal van een type witte bloedcellen die lymfocyten worden genoemd
- constipatie
- buikpijn
- vermoeidheid (zich moe voelen), zich slap voelen en geen energie hebben
- urineweginfectie wat kan leiden tot vaak en pijnlijk plassen
- gewichtsverlies
- verminderde eetlust
- laag gehalte magnesium in het bloed
- laag gehalte kalium in het bloed
- laag gehalte fosfaat in het bloed
- dehydratie (wanneer uw lichaam niet zoveel water en vocht bevat als zou moeten)
- gewrichtspijn
- hoofdpijn
- duizeligheid
- ademnood met of zonder beweging
- hoest
- jeuk
- haaruitval
- huiduitslag

Bovendien traden in voorgaande onderzoeken met sacituzumab govitecan de volgende bijwerkingen op bij 1 tot 10 op de 100 mensen:

- verminderd aantal van een type bloedcel dat het bloed helpt stollen (bloedplaatjes), wat leidt tot blauwe plekken en/of bloedingen
- infectie van de longen
- ontsteking van de mond en lippen
- indigestie
- spijsverteringsaandoening waarbij het maagzuur de slokdarm irriteert
- zwelling van de buik
- pijn in de bovenbuik
- ontsteking van het slijmvlies van de dikke darm
- rillingen
- pijn
- infectie van de bovenste luchtwegen, verkoudheid
- ernstige infectie in het hele lichaam
- verhoging van een enzym dat alkalische fosfatase genoemd wordt, wat kan wijzen op een bot- of leverprobleem

- toename van de tijd die nodig is voor vorming van een bloedklonter
- hoog bloedgehalte van een enzym dat lactaatdehydrogenase genoemd wordt
- laag gehalte natrium in het bloed
- laag gehalte calcium in het bloed
- hoge bloedsuikerspiegel
- veranderde smaak
- slapeloosheid
- verhoogde eiwitgehaltes in de urine
- neusbloedingen
- loopneus
- verstopte neus
- droge huid
- huiduitslag die er plat en kleurloos uitziet of klein en verheven en kan jeuken
- donker worden van de huid
- kleine, verheven acne-achtige bultjes meestal op het gezicht, de hoofdhuid, de borstkas of de bovenrug
- lage bloeddruk

In voorgaande onderzoeken met sacituzumab govitecan trad de volgende bijwerking op bij 1 tot 10 op de 1000 mensen:

- ontsteking van de bekleding van de dunne darm

Contactpersonen

Publiek

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
US

Wetenschappelijk

Gilead Sciences

Lakeside Drive 333
Foster City CA 94404
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Proefpersonen moeten voldoen aan elk van de volgende inclusiecriteria:

1. Vrouwelijke of mannelijke proefpersonen, volwassen of ≥ 18 jaar op het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier
2. Gedocumenteerd bewijs van HR+/HER2- MBC, bevestigd door een plaatselijk laboratorium met het meest recent beschikbare of nieuw verkregen tumorbipt (bij voorkeur in de afgelopen 12 maanden) uit (een) lokaal recidiverende of metastatische locatie(s) en gedefinieerd aan de hand van de criteria van de American Society of Clinical Oncologists/College of American Pathologists, als volgt:
 - HR+ (een tumor wordt als HR+ beschouwd als ten minste 1% van de onderzochte cellen oestrogeen- en/of progestageenreceptoren bevat)
 - HER2- gedefinieerd als immunohistochemie $\leq 2+$ of fluorescentie in situ hybridisering negatief
3. Beschikbaarheid van gearhiveerd tumorweefsel als in formaline gefixeerd, in paraffine ingebed (FFPE) blok (bij voorkeur binnen 12 maanden voorafgaand aan toestemming) of nieuw verkregen bipt (FFPE-blok) uit een metastatische locatie. Opmerking: botbipten zijn niet toegestaan
4. Refractair of recidief na minstens 2 maar niet meer dan 4 eerdere systemische chemotherapieregimes voor metastatische ziekte. Adjuvante of neoadjuvante behandeling voor ziekte in vroeg stadium komt in aanmerking als een van de vereiste eerdere chemotherapieregimes als de ontwikkeling van niet operabele, plaatselijk gevorderde of metastatische ziekte binnen 12 maanden na de behandeling plaatsvond. Opmerking: behandelingen voor botmetastasen (bijv. bisfosfonaten, denosumab, enz.) en hormoonbehandeling worden niet beschouwd als eerdere systemische chemotherapieregimes voor gevorderde ziekte.
5. Dient eerder behandeld te zijn met:
 - minstens 1 taxaan in enige setting
 - minstens 1 eerdere hormonale antikankerbehandeling in enige setting

- minstens 1 CDK 4/6-remmer in enige setting
6. Geschikt voor één van de in de TPC-groep genoemde opties voor chemotherapie
 7. Gedocumenteerde ziekteprogressie na de meest recente behandeling, door computertomografie (CT)/magnetische kernresonantie (MRI)
 8. Minstens 1 meetbare doellaesie volgens RECIST 1.1 (enkel botziekte is niet toegestaan) die voldoet aan elk van de volgende criteria:
 - Lymfeklierlaesie van ten minste $\geq 1,5$ cm in de korte as
 - Niet-nodale laesie van $\geq 1,0$ cm in de langste diameter in het meetgebied
 - De laesie is geschikt voor herhaalde meting met CT/MRI. CT-/MRI-scans uit het verleden, binnen 28 dagen voorafgaand aan C1D1 uitgevoerd, kunnen worden gebruikt als screeningscans om geschiktheid aan te tonen, zolang deze voldoen aan de minimale normen, apart gedefinieerd door de centrale aanbieder van beeldvorming.
 - Laesies waarop externe bestralingstherapie of locoregionale therapie is uitgevoerd, moeten radiografische tekenen vertonen van ziekteprogressie hebben volgens RECIST 1.1 om als doellaesie beschouwd te kunnen worden.
 - CT/MRI van de hersenen dient te worden uitgevoerd bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van hersenmetastase. De proefpersoon moet minstens 4 weken stabiele* hersenmetastase hebben gehad. Doellaesies kunnen niet afkomstig zijn uit de hersenen.
 - * Stabiele hersenmetastase wordt als volgt gedefinieerd:
 - * Eerdere plaatselijke behandeling met bestraling, operatie of stereotactische operatie
 - * Beeldvorming - stabiel of afname in omvang na dergelijke plaatselijke behandeling
 - * Klinisch stabiele tekenen en symptomen gedurende ten minste 4 weken
 - * ≥ 2 weken na stopzetting van medicatie tegen toevallen
 - * Lage en stabiele doses corticosteroïden ≤ 20 mg prednison or equivalent per dag is toegestaan
 9. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus 0 of 1
 10. Toereikende nierfunctie: berekende creatinineklaring ≥ 30 ml/minuut volgens de cockcroft-gaultformule
 11. Toereikende beenmergfunctie, gedefinieerd als:
 - Absoluut aantal neutrofielen (ANC) ≥ 1.500 per mm^3
 - Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl
 - Aantal bloedplaatjes ≥ 100.000 per mm^3
- Opmerking: bloedtransfusie of groeifactoronderstening binnen 14 dagen voorafgaand aan bepaling van screeningwaarden is niet toegestaan.
12. Toereikende leverfunctie, gedefinieerd als:
 - Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ institutionele bovengrens van normaal (IULN) of ≤ 3 IULN bij patiënten met gedocumenteerd gilbertsyndroom Alanine-aminotransferase (ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) $\leq 2,5 \times$ IULN (bij levermetastasen $\leq 5 \times$ IULN) en serumalbumine ≥ 3 g/dl
 - Alkalische fosfatase (ALP) $\leq 5,0 \times$ IULN, tenzij er botmetastasen zijn; in een dergelijk geval dient leverspecifieke ALP te worden gescheiden van het totaal en te worden gebruikt om de leverfunctie te beoordelen in plaats van totaal ALP
 13. Oplossing van alle aan systemische antikankerbehandeling gerelateerde of

bestralingsgerelateerde toxiciteiten van graad 1 of lager, met uitzondering van neuropathie ($\leq$ graad 2) en haarverlies. Proefpersonen met neuropathie van graad 2 komen in aanmerking, maar dienen geen vinorelbine te krijgen als TPC.

14. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven en niet zwanger zijn bij de baseline (gedocumenteerd door een negatieve test op bèta-humaan chorionisch gonadotropine [β -hCG] of humaan chorionisch gonadotropine [hCG] met een minimale gevoeligheid van 25 IE/l of equivalent eenheden β -hCG [of hCG]). Alle vrouwen worden vruchtbaar geacht, tenzij zij postmenopauzaal zijn (amenorroe gedurende ten minste 12 opeenvolgende maanden, in de passende leeftijdsgroep en zonder andere gekende of verdachte oorzaak) of operatief gesteriliseerd zijn (d.w.z. bilaterale afbinding van beide eileiders, totale hysterectomie of bilaterale oöforectomie, elke operatie minstens 1 maand voorafgaand aan toediening uitgevoerd).

15. Vruchtbare vrouwen mogen geen onbeschermde geslachtsgemeenschap hebben gehad in de 30 dagen voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek en moeten akkoord gaan met het hanteren van een zeer effectieve anticonceptiemethode (totale abstinentie [als dit haar gewenste en gebruikelijke levensstijl is], een anticonceptie-implantaat, een oraal anticonceptiemiddel of een gevastomiseerde partner met bevestigde azoöspermie) gedurende de gehele onderzoeksperiode en in de 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. In centra buiten de Europese Unie (EU) is het toegestaan dat de proefpersoon akkoord gaat met het hanteren van een medisch aanvaardbare anticonceptiemethode, d.w.z. dubbele barrièremethoden zoals condoom plus pessarium of cervixkapje met zaaddodend middel, als een zeer effectieve anticonceptiemethode niet geschikt of aanvaardbaar is voor de proefpersoon. Als de proefpersoon op dit moment abstinente is, moet zij een zeer effectieve methode hanteren, zoals hierboven beschreven, als zij seksueel actief wordt gedurende de onderzoeksperiode of in de 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Vrouwen met hormonale anticonceptie moeten een stabiele dosis van hetzelfde anticonceptiemiddel gebruiken gedurende minstens 28 dagen voorafgaand aan toediening en moeten hetzelfde anticonceptiemiddel tijdens het onderzoek en in de 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel blijven gebruiken.

16. Mannelijke proefpersonen die partners zijn van vruchtbare vrouwen moeten een condoom en zaaddodend middel gebruiken en hun vrouwelijke partners, indien vruchtbaar, moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode hanteren (methoden worden hierboven beschreven in inclusiecriterium 15) vanaf minstens 1 menstruatiecyclus voorafgaand aan de start van het onderzoeksmiddel, gedurende de gehele onderzoeksperiode en in de 3 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel, tenzij de mannelijke proefpersonen geheel seksueel abstinente zijn of een geslaagde vasectomie hebben ondergaan met bevestigde azoöspermie of tenzij de vrouwelijke partners operatief gesteriliseerd zijn of

a

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen die aan één of meer van de volgende criteria voldoen, worden uitgesloten van het onderzoek:

1. Eerdere behandeling met een topo-isomerase 1-remmer als vrije vorm of als andere formulering
2. Huidige inschrijving in een ander klinisch onderzoek of gebruik van een onderzoekshulpmiddel of -geneesmiddel in de afgelopen 5 halfwaardetijden of 28 dagen voorafgaand aan randomisatie, afhankelijk van wat langer is
3. Behandeling met chemotherapie, bestraling of kleinmoleculaire doelbehandeling binnen 2 weken en biologische behandeling binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling
4. Bestaande bijwerkingen van graad ≥ 2 gerelateerd aan antikankerbehandeling (met uitzondering van haaruitval en graad 2 neuropathie) volgens NCI CTCAE v5.0
5. Elke andere maligniteit die behandeling vereiste of bewijs aantoonde van recidief (met uitzondering van niet-melanoomhuidkanker of histologisch bevestigde, complete verwijdering van carcinoom in situ) in de 5 jaar voorafgaand aan inschrijving in dit onderzoek
6. Voorgeschiedenis van significante cardiovasculaire ziekte, gedefinieerd als:
 - Congestief hartfalen ernstiger dan New York Heart Association (NYHA) klasse II volgens functionele classificatie van de NYHA
 - Instabiele angina of myocardiinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan inschrijving
 - Ernstige hartaritmie
7. Klinisch significante afwijking op het elektrocardiogram (ecg), waaronder één of meer van de volgende:
 - Aanzienlijke verlengde QT/QTc-interval ten opzichte van de baseline (d.w.z. een herhaald aangetoonde QTc-interval >500 ms), aangetoond op ecg bij screening.
 - QTcF wordt berekend met de fredericiaformule
 - Voorgeschiedenis van risicofactoren voor torsades de pointes (bijv. hartfalen, hypokaliëmie, familiegeschiedenis van verlengd QT-syndroom)
8. Gekende actieve metastasen in het centraal zenuwstelsel en/of carcinomateuze meningitis. Proefpersonen kunnen deelnemen op voorwaarde dat ze stabiele hersenmetastasen hebben. Alle proefpersonen met carcinomateuze meningitis worden uitgesloten, ongeacht de klinische stabiliteit. Stabiele hersenmetastase wordt gedefinieerd in inclusie criterium 8
9. Actief hepatitis B-virusinfectie (positief hepatitis B-oppervlakteantigen) of actief hepatitis C-virusinfectie (meetbare virale RNA-load met polymeraseketenreactie)
10. Geplande operatie tijdens het onderzoek, anders dan kleine operatie die de onderzoeksbehandeling niet vertraagt
11. Actieve ernstige infectie die het gebruik van antibiotica vereist
12. Actieve chronische inflammatoire darmziekte (colitis ulcerosa, ziekte van Crohn) en proefpersonen met een voorgeschiedenis van darmobstructie

13. Toegediend krijgen van een levend vaccin in de 30 dagen voorafgaand aan randomisatie
14. Gekende overgevoeligheid of onverdraagbaarheid voor een of meer van de onderzoeksgeneesmiddelen of bestanddelen ervan
15. Enige medische of andere aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker de proefpersoon medisch ongeschikt maakt voor ontvangst van sacituzumab govitecan of om een andere reden ongeschikt maakt
16. Ontvangst van enige medicatie die verboden is in combinatie met de onderzoeksbehandeling(en), zoals beschreven op de van toepassing zijnde productetiketten, tenzij de medicatie binnen 7 dagen voorafgaand aan randomisatie is gestopt
17. Plaatselijk gevorderde MBC (stadium IIIC) bij proefpersonen die op hetzelfde moment als de onderzoeksinschrijving in aanmerking komen voor behandeling met curatieve intentie
18. Indien vereist volgens plaatselijke regelgeving: alle proefpersonen met een uracilwaarde ≥ 150 ng/ml in het bloed worden uitgesloten van ontvangst van capecitabine als TPC (opmerking: de uracilwaarde in het bloed wordt bij screening beoordeeld bij alle proefpersonen die in aanmerking komen voor randomisatie naar capecitabine als TPC)

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:	03-08-2020
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Capecitabine
Generieke naam:	Xeloda
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Eribuline
Generieke naam:	Halaven
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Gemcitabine
Generieke naam:	Hospira
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Sacituzumab govitecan
Generieke naam:	Sacituzumab govitecan
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vinorelbine
Generieke naam:	Navelbine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	24-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit

Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-07-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-10-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-03-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-04-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2018-004201-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03901339
CCMO	NL70250.068.19