

EPIK-B2: multicenter gerandomiseerd (1:1) dubbelblind placebogecontroleerd fase III onderzoek bestaande uit twee delen naar de werkzaamheid en veiligheid van alpelisib (BYL719) in combinatie met trastuzumab en pertuzumab als onderhoudsbehandeling bij patiënten met HER2-positieve gevorderde borstkanker met een PIK3CA mutatie (CBYL719G12301)

Gepubliceerd: 09-03-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Ondanks de verbetering van zowel PFS als OS met de toevoeging van trastuzumab in combinatie met pertuzumab aan de standaard chemotherapie, wordt deze combinatie van middelen beperkt door ongevoeligheid en terugval van de ziekte, wat wijst op een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52551

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CBYL719G12301 (EPIK-B2)

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

gevorderde HER2-positieve borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Novartis

Overige ondersteuning: Novartis Pharma B.V. (sponsor van dit onderzoek)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: alpelisib, borstkanker, HER2-positieve, PIK3CA mutatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel 1: het voorkomen van dosisbeperkende toxiciteiten tijdens de eerste 6 weken van de behandeling (d.w.z. 2 cycli).

For Part 1, the incidence of dose-limiting toxicities during the first 6 weeks of treatment (i.e. 2 cycles) is the primary endpoint.

Deel 2: Progressievrije overleving gebaseerd op metingen volgens RECIST 1.1.

For Part 2, PFS, as assessed by the local radiologists/investigators using RECIST 1.1 criteria will be the primary endpoint.

Secundaire uitkomstmaten

Deel 1 en 2:

Safety: type, frequentie en graad van bijwerkingen, volgens CTCAE 4.03

Safety: type, frequentie en graad van laboratorium toxiciteiten per CTCAE4.03

Tolerantie: dosisonderbrekingen, -verminderingen, dosisintensiteit en duur van de blootstelling voor alle bestanddelen van het geneesmiddel

ORR (Overall Response Rate), CBR (Clinical Benefit Rate), DOR (Duration Of Response) en TRR (Time To Response) gebaseerd op metingen volgens RECIST 1.1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij HER2-positieve borstkanker bevatten de kankercellen het HER2 eiwit. Onder normale omstandigheden helpt dit eiwit om de groei, de deling en het herstel van gezonde borstcellen goed te laten verlopen. Soms gaat er iets mis en gaat het lichaam te veel HER2 maken. Geneesmiddelen als trastuzumab en pertuzumab zorgen ervoor dat HER2-positieve kankercellen geen groeisignalen meer ontvangen. De mogelijkheid bestaat dat de kankercellen daardoor niet meer groeien en afsterven.

Alpelisib werkt op een andere manier dan trastuzumab en pertuzumab. Dat zou kunnen betekenen dat de toevoeging van alpelisib de werking van de combinatie versterkt. Alpelisib is een zogenoemde PI3K-remmer, die het PI3K-eiwit (en daarmee de activiteit van het PI3K-systeem) remt. Het PI3K-systeem is betrokken bij de groei en overleving van borstkankercellen. Sommige kankersoorten hebben veranderingen in genen (mutaties genoemd) in het PI3K-systeem. Door een mutatie kan het PI3K-systeem extra actief worden. Het gevolg is meer groei en een verhoogde overleving van borstkankercellen. Bij ongeveer 12% tot 39% van de patiënten met gevorderde HER2-positieve gevorderde borstkanker wordt een mutatie in het gen met de naam PIK3CA gezien. In dit onderzoek willen wij beoordelen of de aanwezigheid van een PIK3CA mutatie van invloed is voor de remming van groei van borstkankercellen tijdens een behandeling met alpelisib, trastuzumab en pertuzumab.

Doel van het onderzoek

Ondanks de verbetering van zowel PFS als OS met de toevoeging van trastuzumab in combinatie met pertuzumab aan de standaard chemotherapie, wordt deze combinatie van middelen beperkt door ongevoeligheid en terugval van de ziekte, wat wijst op een aanzienlijke onvervulde medische behoefte bij patiënten met HER2-positieve gevorderde borstkanker waarvan de tumoren een PIK3CA-mutatie herbergen.

Het doel van dit onderzoek is het uitzoeken of de toevoeging van het nieuwe middel alpelisib aan de veel gebruikte behandeling met de middelen trastuzumab

en pertuzumab leidt tot een betere werkzaamheid / effectiviteit (remming van de groei van borstkankercellen).

Onderzoeksopzet

In deel 1 wordt onderzocht wat de hoogste voldoende veilige dosering alpelisib is in combinatie met een vaste dosering trastuzumab en pertuzumab. Als deze veilige dosering alpelisib is vastgesteld, wordt deze met trastuzumab en pertuzumab verder onderzocht in deel 2 van het onderzoek. Aan deel 1 doen in totaal ongeveer 8 tot 30 patiënten mee, aan deel 2 ongeveer 518.

Deel 1 (safety run-in): Er worden maximaal 3 doseringen (cohorten) alpelisib getest (300, 250 en 200 mg per dag). Iedereen krijgt wel een zelfde dosering trastuzumab (6 mg per kg lichaamsgewicht) en pertuzumab (420 mg). De eerste groep patiënten krijgt 300 mg alpelisib per dag (plus trastuzumab en pertuzumab). Als de veiligheid van deze behandeling niet voldoet aan onze verwachtingen (bijvoorbeeld teveel bijwerkingen geeft), wordt de dosering alpelisib voor de volgende groep patiënten verlaagd tot naar 250 mg per dag. Als de veiligheid van deze dosering ook niet voldoet aan onze verwachtingen, wordt de dosering alpelisib voor de volgende groep patiënten verlaagd tot naar 200 mg per dag. Andere doseringen alpelisib worden niet getest tijdens dit onderzoek.

Deel 2: gerandomiseerd (1:1) dubbelblind placebogecontroleerd. De onderzoeksmedicatie wordt toegediend in kuren van 3 weken. Alpelisib of de placebo worden elke dag gebruikt (1 keer per dag); de infusen met trastuzumab en pertuzumab worden toegediend op dag 1 van elke kuur. Het dagelijkse aantal tabletten alpelisib of placebo is vastgesteld op basis van de resultaten van deel 1 van het onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met trastuzumab en pertuzumab met of zonder alpelisib.

Inschatting van belasting en risico

Risico: bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie.

Belasting:

Voorselectie: Tumorweefsel wordt onderzocht op de PIK3CA mutatie. Mutatie moet aanwezig zijn voor deelname aan deel 2. Als er geen of geen geschikt bestaand tumorweefsel beschikbaar is, moet een nieuwe tumorbiopsie gedaan worden om mee te doen met de voorselectie.

Kuren van 3 weken. Alpelisib of de placebo worden elke dag gebruikt (1 keer per dag); de infusen met trastuzumab en pertuzumab worden toegediend op dag (D) 1 van elke kuur (K).

Lichamelijk onderzoek: Screening, K1D1, K1D8, K1D15, K2D1, K3 en verder, Einde

behandeling.

Er wordt gedurende het onderzoek ongeveer 320 ml bloed afgenomen (gebaseerd op een onderzoekduur van ongeveer 20 maanden): Screening, K1D8, K1D15, K2D1, K2D8, K3 en verder, Einde behandeling.

Biomarker onderzoek: Hiervoor wordt 186 ml extra bloed afgenomen (gebaseerd op een onderzoekduur van ongeveer 20 maanden).

PK van alpelisib: Er wordt ongeveer 15 ml bloed afgenomen voor farmacokinetisch onderzoek.

Zwangerschapstest: Screening, K1D1, K2D1, K3 en verder, Einde behandeling, 4 weken na einde behandeling.

Urineonderzoek: Screening, Einde behandeling.

ECG: Screening, K1D1, Elke 9 weken gedurende de eerste 18 maanden en elke 12 weken daarna, Einde behandeling.

Echocardiografie of MUGA: Screening, K1D1, Elke 9 weken gedurende de eerste 18 maanden en elke 12 weken daarna, Einde behandeling.

CT- of MRI-scan gemaakt van borst, bekken en buik: Deze wordt om de 9 weken herhaald gedurende de eerste 18 maanden en elke 12 weken daarna.

Gedurende de 6 weken voor de start van de onderzoeksmedicatie wordt ook een scan gemaakt van alle botten.

Invullen vragenlijsten (alleen deel 2): Screening en daarna elke 9 weken gedurende de eerste 18 maanden en elke 12 weken daarna 3 vragenlijsten (duur 15 tot 30 minuten). En 3 vragenlijsten nadat progressie is vastgesteld op week 9, 18 en 27.

Contactpersonen

Publiek

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
NL

Wetenschappelijk

Novartis

Haaksbergweg 16
Amsterdam 1101 BX
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)

- Volwassenen ≥ 18 jaar, met gevorderde HER2-positieve borstkanker
- Alleen van toepassing voor deel 2: De proefpersoon heeft een PIK3CA-mutatie(s) in het tumorweefsel bepaald door een Novartis aangewezen centraal laboratorium vóór inclusie.
- De proefpersoon heeft een pre-studie inductietherapie ondergaan met maximaal 6 cycli van een taxaan (docetaxel, paclitaxel of nab-paclitaxel), plus trastuzumab en pertuzumab. Een minimum van 4 cycli van taxaan is toegestaan als de stopzetting te wijten was aan toxiciteit.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status van 0 of 1
- Normaal functionerende beenmerg en andere organen (gebaseerd op centraal lab)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Proefpersoon met inflammatoire borstkanker bij screening.
- De proefpersoon gebruikt tegelijkertijd andere anti-kankertherapie, met uitzondering van de endocriene therapie bij hormoon-gevoelige (HR+) proefpersonen.
- Geen bestraling 4 weken of beperkte bestraling voor pijnbestrijding binnen 2 weken voor randomisatie
- De proefpersoon heeft een andere vorm van kanker gehad binnen 3 jaar voor studie aanvang muv: zie protocol 42 voor details
- Betrokkenheid van het centraal zenuwstelsel
- Proefpersoon met bewijs van ziekteprogressie tijdens de pre-studie inductietherapie en vóór de eerste inname alpelisib (alpelisib-of placebo voor deel 2)

- Diabetes type 1 of ongecontroleerde type 2
- Gastro- intestinale problemen waardoor het geneesmiddel niet meer goed opgenomen kan worden volgens de arts
- Alvleesklierontsteking binnen 1 jaar voor screening
- Ongecontroleerde hoge bloeddruk. Medicatie aanpassingen toegestaan voor screening. Zie excl crit 13, pagina 42.
- Een andere oncontroleerbare ziekte, zoals bv chronische leverontsteking of leverfalen
- Longontsteking, CT scan om long complicaties uit te sluiten
- Oncontroleerbare hartziekte. Zie excl crit 16, pagina 42-43 voor details
- Ernstige huidaandoeningen/reacties. Zie excl crit 17, pagina 43 voor details
- Verboden medicaties. Zie protocol pagina 41-43 voor details.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-07-2020
Aantal proefpersonen:	9
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Parjeta
Generieke naam:	Pertuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Piqray
Generieke naam:	alpelisib
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-03-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-07-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2022
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2019-002741-37-NL

NCT04208178

NL72468.068.20