

Gerandomiseerd fase III onderzoek ter vergelijking van trastuzumab + alpelisib +/- fulvestrant met trastuzumab + chemotherapie bij patiënten met tevoren behandelde HER2+ gevorderde borstkanker met de PIK3CA mutatie: de *ALPHABET studie*

Gepubliceerd: 27-06-2022 Laatste bijgewerkt: 06-04-2024

De veiligheid en effectiviteit van de combinatie van de middelen trastuzumab en alpelisib onderzoeken bij uitgezaaide Her2+ borstkanker met een PIK3CA mutatie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53690

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALPHABET

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

tevoren behandelde HER2+ gevorderde borstkanker met PIK3CA mutatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GEICAM (Fundación Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama)

Overige ondersteuning: GEICAM/BIG, Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, HER2 positief, PIK3CA mutatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS: tijd van randomisatie tot objectieve ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook

Secundaire uitkomstmaten

OS: tijd van randomisatie tot overlijden door welke oorzaak dan ook.

OR: volledige of gedeeltelijke respons als beste algehele respons.

Veiligheid en verdraagbaarheid: graderingen van ongewenste bijwerkingen.

QoL

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

HER2 is een eiwit dat betrokken is bij de deling van cellen. HER2+ borstkanker is vaak een agressieve tumor die hard groeit. Er zijn speciale medicijnen die het HER2 eiwit remmen (*blokkeren*). Patiënten die mee gaan doen aan de ALPHABET studie moeten eerder behandeld zijn met dit soort middelen, bijvoorbeeld trastuzumab of trastuzumab-emtansine. Deze middelen zijn door de Nederlandse overheid goedgekeurd (*geregistreerd*) voor de behandeling van HER2+ borstkanker. Artsen mogen de middelen voorschrijven aan patiënten. Hun werking en bijwerkingen zijn bekend, al kunnen er altijd nu nog onbekende bijwerkingen aan het licht komen.

De ontwikkeling van ongevoeligheid voor (*resistentie tegen*) HER2 blokkerende middelen als trastuzumab is een bekend probleem bij uitgezaaide HER2+

borstkanker. Deze resistentie leidt tot vermindering of verlies van werkzaamheid van trastuzumab, waardoor de tumor weer kan gaan groeien. Alpelisib (handelsnaam Piqray) is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van diverse vormen van kanker, maar niet voor Her2+ borstkanker. De ALPHABET studie onderzoekt of alpelisib ook voor deze vorm van uitgezaaide borstkanker een zinvolle behandeling is.

Alpelisib remt de werking van het PI3K eiwit. Dit eiwit wordt gemaakt door een veranderd (*gemuteerd*) gen (het PIK3CA gen). Dit gen is in sommige tumoren aanwezig en speelt een rol bij de groei van tumoren. Mogelijk komt dit doordat PIK3CA mutaties bijdragen aan het ontstaan van resistentie tegen HER2 blokkerende middelen als trastuzumab. Gelijktijdige behandeling met een PI3K remmer als alpelisib zou de resistentie tegen deze middelen tegen kunnen gaan. In de ALPHABET studie worden alleen patiënten toegelaten met een PIK3CA mutatie. Als een dergelijke mutatie aanwezig is en als er resistentie tegen trastuzumab ontstaat, zou het zinvol kunnen zijn om met alpelisib te behandelen om de resistentie te bestrijden.

De effecten van de combinatie van trastuzumab en alpelisib worden onderzocht. Als de tumor hormoongevoelig is, wordt fulvestrant aan de experimentele behandeling toegevoegd. Fulvestrant remt het oestrogeen, waardoor de groei van de tumor geremd of gestopt kan worden.

Bij vrouwelijke patiënten die nog niet in de menopauze zijn en bij mannelijke patiënten wordt voor de start van de onderzoeksbehandeling nog een andere hormonale behandeling met een zogenoemde GnRH agonist toegediend.

De effecten van de experimentele behandeling worden in de ALPHABET studie vergeleken met die van controle behandeling: trastuzumab plus chemotherapie. De chemotherapie die in dit onderzoek wordt toegepast is vinorelbine, capecitabine of eribuline. Alle drie de middelen zijn in Nederland geregistreerd.

Doel van het onderzoek

De veiligheid en effectiviteit van de combinatie van de middelen trastuzumab en alpelisib onderzoeken bij uitgezaaide Her2+ borstkanker met een PIK3CA mutatie.

Onderzoeksopzet

Screeningsonderzoek op geschiktheid patiënt.

Er wordt behandeld met onderzoeksmedicatie. Diverse middelen worden in zowel de experimentele als de controle behandeling toegediend.

Er zijn 2 groepen:

- Groep 1. De deelnemers in deze groep hebben hormoongevoelige borstkanker.
- Groep 2. De deelnemers in deze groep hebben hormoonongevoelige borstkanker.

Binnen een groep wordt door loting bepaald welke patiënten de experimentele behandeling (trastuzumab + alpelisib en alleen in groep 1: + fulvestrant) krijgen en welke de controlebehandeling (trastuzumab + de door de onderzoeker gekozen chemotherapie). De kans om de experimentele of de controlebehandeling te loten is even groot.

De onderzoeksbehandeling wordt toegediend in kuren van 3 (eventueel 4) weken. Bij ernstige bijwerkingen kan de onderzoeker (een deel van) de behandeling tijdelijk of definitief stoppen of de dosering aanpassen. Moet een deel van de behandeling stoppen, dan kan de patiënt met de rest van de behandeling doorgaan. Als de patiënt in het begin van de behandeling bijwerkingen van de chemotherapie krijgt, kan de onderzoeker een andere chemotherapie voorschrijven. De patiënt kan de onderzoeksbehandeling blijven gebruiken zolang de ziekte niet verslechtert en geen onaanvaardbare bijwerkingen krijgt. De patiënt en de onderzoeker kunnen besluiten om eerder te stoppen met de onderzoeksbehandeling. Tijdens de behandelperiode worden dezelfde onderzoeken die genoemd zijn bij het geschiktheidsonderzoek. Niet alle testen worden tijdens elk bezoek gedaan. Indien gestopt met de onderzoeksmedicatie komt de patiënt binnen 1 maand voor controle. Er wordt een lichamelijk onderzoek gedaan en bloedonderzoek, een ECG en een zwangerschapstest. Ook wordt gevraagd de vragenlijst over kwaliteit van leven in te vullen. Vervolgens komt de patiënt elke 6 maanden voor controle om te vertellen hoe het gaat.

Als er met de onderzoeksmedicatie gestopt is om een andere reden dan verergering van de ziekte (bijvoorbeeld vanwege bijwerkingen), komt de patiënt elke 9 weken voor controle. Er wordt dan een CT- of MRI-scan gedaan. Er wordt bij verergering van de ziekte nog een keer een bloedmonster (34 ml) afgenomen. Als de ziekte verergerd is of als de patiënt met een nieuwe behandeling begint, stoppen deze controles. Vervolgens komt de patiënt elke 6 maanden voor controle om te vertellen hoe het gaat.

Voor het onderzoek is het nodig elke kuur een keer naar het ziekenhuis te komen voor controle en voor toediening van de onderzoeksbehandeling. . Ook tijdens de vervolgperiode blijft de patiënt onder controle.

Alpelisib behoort niet tot de standaardbehandeling van uitgezaaide HER2+ borstkanker.

De patiënt moet tijdens het onderzoek misschien wat vaker voor controle komen dan anders. De bezoeken duren langer dan normaal. De bezoeken die bij dit onderzoek horen, komen in de plaats van de gebruikelijke bezoeken aan de behandelend arts. De meeste onderzoekstesten zouden ook zijn gedaan als de patiënt niet aan het onderzoek had meegedaan. Deze testen gebeuren vanwege uw deelname aan het onderzoek misschien wel vaker. Er wordt niet alleen vaker, maar ook meer bloedonderzoek gedaan. Alleen vanwege deelname aan het onderzoek worden gedaan: de hartonderzoeken en het invullen van vragenlijsten.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Door loting wordt bepaald welke patiënten de experimentele behandeling (trastuzumab + alpelisib en alleen in groep 1: + fulvestrant) krijgen en welke de controlebehandeling (trastuzumab + de door de onderzoeker gekozen chemotherapie).

Inschatting van belasting en risico

Meedoen aan het onderzoek kan voordelen en nadelen hebben. De toevoeging van

alpelisib (plus eventueel fulvestrant) aan trastuzumab kan zorgen dat de ziekte langer onder controle blijft, maar zeker is dat niet. De resultaten van dit onderzoek kunnen van belang zijn voor toekomstige patiënten.

Meedoen aan het onderzoek kan deze nadelen hebben:

- Last krijgen van bijwerkingen
- Last hebben van de onderzoekstesten tijdens het onderzoek. Bijvoorbeeld: bloedafnames.
- Meedoen aan het onderzoek kost extra tijd.
- Zich moeten houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

GEICAM (Fundación Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama)

Avenida de los Pirineos nº 7, 1ª Planta, oficina 1-14 7
San Sebastián de los Reyes (Madrid) 28703
ES

Wetenschappelijk

GEICAM (Fundación Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama)

Avenida de los Pirineos nº 7, 1ª Planta, oficina 1-14 7
San Sebastián de los Reyes (Madrid) 28703
ES

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. Schriftelijk Informed Consent
2. Gedocumenteerde HER2+-status
3. Gedocumenteerde HR-status
4. PIK3CA-tumor mutatie bepaald door het centrale laboratorium (FFPE blok of eventueel ctDNA)
5. Ten minste 1 eerdere lijn van anti-HER2 gebaseerde therapie voor gemetastaseerde borstkanker (MBC)
6. Ten minste 1 eerdere lijn trastuzumab in gemetastaseerde setting, of in (neo)adjuvante setting (op voorwaarde dat de patiënt een recidief kreeg tijdens de behandeling of binnen 6 maanden na voltooiing van de adjuvante trastuzumab).
7. Patiënt is minstens 18 jaar oud
8. ECOG Performance Status 0-1
9. In het HR+-cohort moeten mannen en vrouwen die niet postmenopauzaal zijn, een gonadotropine-releasing hormoon (GnRH)-agonist hebben gebruikt
10. Meetbare ziekte of ten minste één evalueerbare botlaesie
11. Levensverwachting ≥ 12 weken
12. Adequate orgaan- en mergfunctie zoals gedefinieerd in het protocol
13. Geen acute toxische effecten van eerdere antikankertherapie of chirurgische procedures ≤ 1
14. Adequate hartfunctie zoals gedefinieerd in het protocol

Raadpleeg de volledige criteria in het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Chemotherapie met vinorelbine, capecitabine and eribulin voor MBC of eerdere fulvestrant in de 12 maanden voorafgaand aan studiebehandeling.
2. Symptomatische viscerale ziekte
3. Symptomatische metastasen van het centrale zenuwstelsel.
4. Leptomeningeale carcinomatose.
5. invasieve maligniteit of diagnose van maligniteit binnen 3 jaar voorafgaand aan randomisatie
6. Diabetes mellitus type I of niet onder controle gebrachte type II
7. Eerdere behandeling met een mTOR-, AKT- of PI3K-remmer
8. 7 dagen voorafgaand aan de start van de behandeling behandeld zijn met sterke CYP3A4 inducers of BCRP remmers.
9. Gespecificeerde behandelingen 4 weken vóór randomisatie, zoals gedefinieerd in het protocol.
10. Klinisch significante, ongecontroleerde hartziekte en/of recente hartaandoeningen

11. Bloedingsdiathese of langdurige antistollingstherapie
12. Voorgeschiedenis met klinisch significante darmaandoeningen
13. Moeilijkheden om tabletten door te slikken, ziekte die de gastro-intestinale functie significant beïnvloedt, resectie van de maag of dunne darm, of actieve inflammatoire darmziekte
14. Bekende overgevoeligheid voor trastuzumab, alpelisib of fulvestrant of een van hun hulpstoffen.
15. Actieve infectie voor hepatitis B of hepatitis C
16. Andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening of afwijking die naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt ongeschikt maakt voor deelname.
17. Pneumonitis/interstitiële longziekte
18. Lever ziekte met Child Pugh score B of C
19. Voorgeschiedenis met acute pancreatitis binnen 1 jaar na screening of chronische pancreatitis.
20. Voorgeschiedenis met Steven-Johnson-Syndrome (SJS), Erythema Multiforme (EM), Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) of Toxic Epidermal Necrolysis (TEN).
21. Patiënt geeft borstvoeding of is zwanger
22. Indien vruchtbaar, niet willen overeenkomen om zich te onthouden of anticonceptiemethoden te gebruiken zoals beschreven in het protocol.

Raadpleeg de volledige criteria in het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	24

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Piqray
Generieke naam: Alpelisib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-06-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-02-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-05-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-12-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC academisch ziekenhuis Maastricht/Universiteit Maastricht, METC azM/UM (Maastricht)

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-01-2024

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	EUCTR2020-005639-65-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05063786
CCMO	NL81153.068.22