

# Verminderen van het aantal kuren chemotherapie bij volledige afname van de tumor op beeldvorming bij HER2-positieve borstkanker: de TRAIN-3 studie.

Gepubliceerd: 08-01-2019 Laatst bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516205-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair:Onderzoeken of de kankervrije-overleving (EFS) even goed is wanneer het aantal kuren neoadjuvante chemotherapie (PTC-Ptz...

|                             |                                                               |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                               |
| <b>Status</b>               | Werving gestart                                               |
| <b>Type aandoening</b>      | Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                         |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON54506

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

TRAIN-3

### Aandoening

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

### Synoniemen aandoening

borstkanker, HER2 positieve borstkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** BOOG Study Center

**Overige ondersteuning:** door BOOG ,Roche

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** borstkanker, de-escalatie, HER2 positief, neoadjuvant

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

-Event-free-survival na drie jaar.

### Secundaire uitkomstmaten

- totale overleving
- pCR in borst en axilla
- rCR
- aantal kuren chemotherapie
- Percentage conservatieve operaties en mammasparende operaties
- Percentage patiënten met graad >2 toxiciteit (CTCAE v5.0)
- Percentage patiënten met graad  $\geq 2$  cardiotoxiciteit of neuropathie
- Incidentie symptomatisch hartfalen, incidentie asymptomatisch LVEF

verslechtering welke behandeling vereist of welke leidt tot stoppen van

pertuzumab en Herceptin of een verslechtering van 10% of meer procent van de baseline tot een LVEF <50%.

- Percentage pCR, 3-jaars EFS en OS gestratificeerd bij de verschillende geïdentificeerde potentiële biomarkers (nevenstudie)

# Toelichting onderzoek

## Achtergrond van het onderzoek

Diverse publicaties tonen hoge percentages pathologische complete response (pCR) bij het gebruik van verschillende neoadjuvante chemotherapie schema's gecombineerd met trastuzumab en pertuzumab in de behandeling van HER2-positieve borstkanker (stadium I en II). Het betreft 64% van de patiënten met hormoonreceptor(HR)-positieve borstkanker en zelfs meer dan 80% in de HR-negatieve groep. Daarnaast is een pCR geassocieerd met betere lange termijn uitkomsten. De drie-jaar kankervrije-overleving ofwel event-free-survival ligt tussen de 85 en 90% in de verschillende onderzoeken.

De neoadjuvante behandeling van HER2-positieve borstkanker bestaat normaal gesproken uit zes tot negen kuren chemotherapie. Een langere behandelduur is geassocieerd met hogere pCR-percentages maar geeft ook meer toxiciteit. Dit terwijl bij een recente studie van Bundred et al bij sommige patiënten al een pCR wordt gezien na 10-12 dagen behandeling. Daarom is het belangrijk om te onderzoeken welke patiënten veilig met minder kuren chemotherapie behandeld kunnen worden. Welke patiënten hebben maar drie, welke zes en welke hebben negen kuren chemotherapie nodig? Patiënten die na neoadjuvante behandeling geen pathologisch complete respons hebben zijn kandidaten voor behandeling met T-DM1. Dit geeft een voorspelde invasieve-ziekte-vrije overleving van 11%.

De radiologische response van een borstkanker tumor na neoadjuvante chemotherapie is een voorspeller voor de pathologische response maar de nauwkeurigheid verschilt per HR-subgroep. Mogelijk profiteren patiënten met een snelle pCR niet van aanvullende kuren chemotherapie en zouden zij verwezen kunnen worden voor vroege chirurgie. Patiënten die na vroege chirurgie toch geen pCR ondanks rCR blijken te hebben zijn kandidaten voor aanvullende adjuvante chemotherapie. Op deze manier blijft de effectiviteit van de behandeling gewaarborgd.

Dit onderzoek zal de effectiviteit van het verminderen van het aantal kuren chemotherapie op geleide van tumor response op beeldvorming bij HER2-positieve borstkanker evalueren.

## Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516205-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

Onderzoeken of de kankervrije-overleving (EFS) even goed is wanneer het aantal kuren neoadjuvante chemotherapie (PTC-Ptz) wordt aangepast aan de tumor response als wanneer patiënten standaard 9 kuren krijgen.

Secundair:

- Evalueren van de 3-jaars overleving

3 - Verminderen van het aantal kuren chemotherapie bij volledige afname van de tumor ... 10-05-2025

- Evalueren van het percentage pCR in borst en axilla
- Evalueren van de 5-en 10-jaars overleving en event-free-survival
- Evalueren van de associatie tussen pCR en lange termijn uitkomsten
- Evalueren van de associatie tussen rCR en pCR
- Korte termijn en lange termijn effectiviteit vergelijken door het cycli chemotherapie
- Vergelijken van het aantal radicale vs. Niet-radical operaties tussen rCR en geen-rCR
- Evalueren van associatie VACBs en pCR
- Evalueren QoL na 3, 6 of 9 kuren chemotherapie

## Onderzoeksopzet

Single-arm multicenter nationaal fase II onderzoek.

Alle patiënten worden behandeld met hetzelfde neoadjuvante chemotherapie schema (PTC-Ptz) maar het aantal kuren is afhankelijk van de tumorresponse.

Het PTC-Ptz schema duurt drie weken en ziet er als volgt uit:

Op dag 1 van een kuur van drie weken:

- Trastuzumab (6mg/kg in 250ml fysiologisch zout, loading dose 8mg/kg)
- Pertuzumab (420mg, loading dose 840mg)
- Carboplatin (AUC = 6 in 250ml fysiologisch zout)
- Paclitaxel (80mg/m<sup>2</sup> in 250ml fysiologisch zout of dextrose 5%)

Op dag 8 van een kuur van drie weken:

- Paclitaxel (80mg/m<sup>2</sup> in 250ml fysiologisch zout of dextrose 5%)

Om de drie kuren zal er een MRI-scan en eventueel een echo van de oksel gemaakt worden. Afhankelijk daarvan gaan patiënten door met de chemotherapie tot maximaal 9 kuren of worden ze vervroegd geopereerd. Als bij de operatie nog tumorcellen gevonden worden, zullen de resterende chemotherapie kuren na de operatie alsnog gegeven worden. Alle patiënten zonder pathologisch bevestigde complete response zullen dus 9 kuren PTC-Ptz krijgen. Patiënten met een HR-positieve borstkanker en een radiologisch complete respons na 3 of 6 kuren krijgen 9-12 stereotactische vacuumbiopsies.

Alle patiënten met pCR gaan na de operatie door met Herceptin® (trastuzumab) en pertuzumab tot ze in totaal 12 maanden behandeld zijn.

Patiënten die geen pCR hebben krijgen 14 cycli adjuvant TDM1

Afhankelijk van de indicatie zullen de patiënten aanvullend radiotherapie, hormonale therapie en bisfosfonaten krijgen volgens de Nederlandse richtlijnen.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Aantal neoadjuvante kuren PTC-Ptz is afhankelijk van de radiologische response tijdens de tumorevaluatie om de 3 kuren. Het totaal aantal chemotherapie kuren is afhankelijk van de uiteindelijke pathologische complete response. Daarnaast wordt naast trastuzumab in de adjuvante setting ook pertuzumab in totaal een jaar gegeven.

## Inschatting van belasting en risico

Alle gebruikte onderzoeksmedicatie is geregistreerd voor de neoadjuvante behandeling van HER2-positieve borstkanker en vallen onder reguliere zorg. Adjuvant pertuzumab is geen reguliere zorg en zo als onderzoeksmedicatie worden toegediend in deze studie. Patienten lopen hierbij adjuvant iets meer het risico op behandeling gerelateerde toxiciteit. Dit zal worden gemonitord net als tijdens de neoadjuvante behandeling.

Belasting:

- Maximaal één tot twee keer vaker een MRI-scan van de borst en eventueel een echografie van de oksel.
- Maximaal één tot twee keer vaker dan gebruikelijk een punctie/biopt te nemen van een lymfeklier van de oksel (dit geldt alleen voor patiënten met een bewezen lymfeklier uitzaaiing bij de diagnose of bij twijfel op nieuw ontstane verdachte lymfeklieren)
- Behandeling met pertuzumab tot één jaar na de start van de behandeling
- Bij deelname aan biomarkeronderzoek: drie extra tumor bipten na drie kuren therapie.\*
- Bij deelname aan biomarkeronderzoek: op vier momenten worden er extra buizen bloed afgenomen tegelijk met de reguliere bloedafname (voor de behandeling, na één kuur, na drie kuren en voor de operatie)\*
- Bij HR-positieve patienten worden vacuum bipten verricht van het originele tumorgebied indien er een rCR is op de MRI. Vacuum bipten geven een risico op een blauwe plek of een bloeding.
- We vragen patienten om 4x een kwaliteit van leven vragenlijst in te vullen\*

\*Indien hier apart toestemming voor is gegeven

## Contactpersonen

### Publiek

BOOG Study Center

Moreelsepark 1  
Utrecht 3511 EP  
NL

### Wetenschappelijk

BOOG Study Center

Moreelsepark 1  
Utrecht 3511 EP

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Histologisch bevestigde primaire infiltrerende borstkanker
2. Stadium II of III ziekte
3. Overexpressie en/of amplificatie van HER2 in een invasieve component van de core biopsie.
4. Leeftijd 18 jaar en ouder
5. ECOG performrance status
6. LVEF > 50% gemeten met echocardiografie, MUGA of MRI
7. Bekende HR-status (ook percentages)

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere chemotherapie
2. Zwangerschap, borstvoeding
3. Teken van metastasen op afstand
4. Teken van bilaterale infiltrerende borstkanker
5. Gelijktijdige anti-kankerbehandeling of een ander onderzoeksgeneesmiddel

## Onderzoekopzet

## Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Diagnostiek             |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 09-04-2019            |
| Aantal proefpersonen:   | 462                   |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Carboplatin                                            |
| Generieke naam: | Carboplatine                                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering       |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Herceptin                                              |
| Generieke naam: | trastuzumab                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Kadcyla                                                |
| Generieke naam: | Trastuzumab-emtansine                                  |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Perjeta                                                |
| Generieke naam: | pertuzumab                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Taxol                                                  |
| Generieke naam: | paclitaxel                                             |

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-02-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-06-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-02-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 18-03-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 28-05-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 08-06-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 13-01-2023  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 21-01-2023  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 04-01-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 09-01-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 09-04-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 17-04-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Datum:              | 09-08-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 24-09-2024  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

### In overige registers

| Register           | ID                     |
|--------------------|------------------------|
| CTIS               | CTIS2024-516205-23-00  |
| EudraCT            | EUCTR2018-003275-35-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT03820063            |
| CCMO               | NL66887.031.18         |