

Functionele selectie van vergevorderde borstkanker patiënten voor Talazoparib behandeling door middel van REpair CAPacity (RECAP) test: De FUTURE studie

Gepubliceerd: 17-07-2019 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518036-36-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deze studie wordt gedaan om te bewijzen dat de RECAP test de potentie heeft om patiënten met gevorderde borstkanker te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54538

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

de FUTURE studie

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Borstkanker, mammacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Pfizer

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, Homologe recombinație deficiëntie, PARP inhibitor, Predictieve test

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het doel van de huidige studie is om de voorspellende waarde van de RECAP test te beoordelen op de in vivo respons op behandeling met PARP inhibitor talazoparib. Dit wordt gedaan door naar het percentage patiënten met HRD borst tumoren te kijken, waarbij de PFS na talazoparib monotherapie van 4 maanden wordt bekeken. Het primaire eindpunt is dus het percentage patiënten dat na 4 maanden geen progressieve ziekte vertoont.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn overall response rate en overall survival bij HRD patiënten behandeld met talazoparib, de negatieve voorspellende waarde van de RECAP test bij HRP patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het is van groot klinisch belang om patiënten te kunnen selecteren die baat hebben bij behandeling met poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase (PARP) inhibitors (PARPi) en DNA dubbel strengs breuken (DSB) inducerende chemotherapie. Steeds meer bewijs impliceert dat deze groep medicijnen kunnen worden toegepast bij een bredere patiëntengroep dan alleen die patiënten met germline BRCA1/2 mutaties. Om deze patiënten te selecteren is er nog geen gouden standaard. Wel is bekend dat deze middelen een groter effect hebben bij mensen die een defect in homologe recombinație (HR) hebben. Recentelijk hebben wij een test ontwikkeld die kijkt naar REpair CAPacity (RECAP). Dit is een functionele test die door middel van RAD51 (een eiwit betrokken bij DSB reparatie) foci formatie na ex vivo bestraling van vers tumor weefsel een oordeel kan geven over de mogelijkheid van cellen om HR te

gebruiken als schade response. Het voordeel van deze test is dat deze dus de huidige HR schade response test. Binnen een cohort van 148 primaire borst tumoren vonden wij dat 16% (n=24) van deze tumoren HR deficient (HRD) waren (Meijer et al). Tevens hebben we bewezen dat de test ook uitvoerbaar is op een kleinere hoeveelheid weefsel, namelijk op biopsies van metastasen, waarbij we bij ongeveer 93% van de biopsies een uitspraak kunnen doen (ongepubliceerde data). Binnen een cohort van gemetastaseerde borstkanker was 32% (13 van de 41 biopsies) HRD volgens de RECAP test. Moleculaire analyse van deze HRD tumoren toonde germline BRCA1/2 mutaties, somatische mutaties, deleties en promotor methylering. Onverwachts was dat 31% van de primaire HRDs en 46% van de gemetastaseerde HRD borstkankers niet verklaard konden worden door een vorm van BRCA deficiëntie. Eén van de niet door BRCA mutaties verklaarde tumoren had een PALB2 mutatie. Als we kijken naar het HR fenotype in plaats van naar BRCA germline status, zouden er meer mensen geselecteerd kunnen worden die baat kunnen hebben bij behandeling met PARPi. Daarnaast zou de RECAP test ook gebruikt kunnen worden in de selectie van BRCA deficiënte patiënten met een reversie in het HRD fenotype. Deze reversie kan zijn ontstaan tijdens eerdere behandeling met DNA schade inducerende therapieën en kan daardoor voorkomen dat deze patiënten onnodig worden behandeld met een middel dat geen effect zal hebben. Derhalve is het van groot belang dat de voorspellende waarde van de RECAP test op de in vivo respons met PARPi te testen. Talazoparib is een van de meest veelbelovende PARPi door zijn krachtige PARP-trapping, vergeleken met andere PARPi.

Tevens zal door het vervolgen van patiënten met een HRP uitslag de negatief voorspellende waarde van de RECAP test worden bepaald.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518036-36-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deze studie wordt gedaan om te bewijzen dat de RECAP test de potentie heeft om patiënten met gevorderde borstkanker te selecteren welke gevoelig zijn voor behandeling met PARP inhibitor talazoparib. Deze gevoeligheid wordt gemeten middels de *progression free survival* op 4 maanden.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-arm, prospectief multicenter onderzoek bij patiënten met gemetastaseerd borstkanker en een bewezen HRD fenotype die behandeld zullen worden met talazoparib, een potente PARP inhibitor. Na het tekenen van een informed consent formulier zullen patiënten een echo- (of CT-) geleid biopsie ondergaan om de HR status vast te kunnen stellen middels de RECAP test. Tevens zal er bloed worden afgenomen om circulating tumour DNA (ctDNA) te isoleren. HR proficiënte patiënten zullen geen talazoparib ontvangen maar behandeld worden volgens de richtlijnen van de behandelaar. Response op die therapie zal worden

vervolgt. Ongeveer 30% van de gescreende patiënten zal een HRD tumor hebben en kunnen starten met behandeling met talazoparib, tot progressieve ziekte of onacceptabele bijwerkingen. Primaire en secundaire eindpunten worden beoordeeld.

Bij progressie van de ziekte zullen patiënten wederom worden benaderd en gevraagd worden om een nieuwe biopsie en bloedafname. Dit om reversibiliteit van de RECAP test aan te tonen (van HRD naar HRP) en mogelijke mechanismes van resistentie te onderzoeken (veranderingen in het ctDNA). BRCA reversie mutaties zijn mogelijk gelinkt aan talazoparib resistentie en kunnen geïdentificeerd worden middels ctDNA.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Talazoparib, 1 maal daags 1 mg oraal

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico voor de patiënt zullen minimaal zijn, aangezien er alleen biopten verkregen zullen worden van relatief makkelijk benaderbare laesies en er veel ervaring is met deze procedure. Zowel bot- als longmetastasen worden uitgezonderd voor deze studie vanwege de risico's op bijwerkingen. Bijwerkingen die te verwachten, doch beperkt zijn, zijn milde pijn en hematoom vorming. Talazoparib is een oraal toedienbaar middel dat dagelijks ingenomen wordt en kan leiden tot bijwerkingen. Eerdere studies wezen uit dat deze bijwerkingen meestal mild zijn en bijna nooit resulteren in het vervroegd stoppen met de studie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molenwaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molenwaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- * WHO performance status 0 of 1
- * Lokaal gevorderde borstkanker zonder curatieve mogelijkheden of gemetastaseerd borstkanker
- * De borstkanker moet hooggradig zijn (Bloom&Richardson graad 3), ER positief (>10%) en HER2 negatief of trippel negatief (ER<10%, PR<10%, HER2 negatief). of een andere B&R stage hebben met een HRD RECAP test waarna nog niet behandeld is met andere anti-kanker therapie ofwel een bewezen germline of somatische BRCA mutatie hebben. De gradering is altijd gebaseerd op de primaire tumor. De receptorstatus kan zowel op de primaire of op metastases gebaseerd worden, afhankelijk van welke de meest recente is. Patiënten met een bekende BRCA1 en/of BRCA2 germline mutatie zijn includeerbaar onafhankelijk van de Bloom & Richardson gradiëring en receptor status.
- * De plek van de tumor/metastase moet goed benaderbaar zijn voor het afnemen van een biopt. NB: long metastasen (hoog risico op hematothorax) en botmetastasen (niet bruikbaar voor ex vivo HRD test vanwege de verkalking) worden ge-excludeerd. Gebruik van low molecular weight heparin (LMWH) moet kort voor de biopsie worden gestaakt, tenzij dit niet nodig is ivm de locatie van het biopt. In het geval van een leverbiopt moet de bilirubine <1.5 ULN zijn en zowel AST als ALT <5x ULN
- * De tumor moet HRD zijn, gebaseerd op de definitie van HRD geïdentificeerd door de RECAP test, vlak voor er potentieel gestart zou worden met Talazoparib behandeling binnen deze studie (dit geldt ook voor patiënten met een BRCA1/2 mutatie).
- * Maximaal 4 eerdere lijnen van chemotherapie ontvangen. Patiënten die eerder platinum bevattende middelen hebben gehad zijn includeerbaar als zij hiermee ten minste een progressie vrij interval hadden van 4 maanden
- * De ziekte moet meetbaar of evalueerbaar zijn met de RECIST 1.1 criteria
- * Levensverwachting van 3 maanden of meer
- * Hemoglobine ≥ 10 g/dL (6,2 mmol/L) en ANC van $\geq 1.5 \times 10^9$ /L
- * Bloedplaatjes $> 100 \times 10^9$ /L
- * Leverfunctie wordt gedefinieerd aan de hand van het totale serum bilirubine,

dit moet $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (Behalve als deze verhoging wordt veroorzaakt door de ziekte van Gilbert of een soortgelijk syndroom welke er voor zorgt dat er een langzame conjugatie van bilirubine is), ASAT en ALAT $< 3 \times \text{ULN}$

* Nierfunctie wordt gedefinieerd aan de hand van het serum kreatinine, dit moet $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ zijn, of een kreatinine klaring van $\geq 50 \text{ mL/min}$ (berekend door Cockcroft-Gault formule);

* Bij vrouwelijke patiënten van vruchtbare leeftijd moet er een negatieve zwangerschapstest zijn (urine/serum)

* Geschreven informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een psychologische conditie waarvan ingeschat wordt dat participatie of compliance aan dit onderzoek niet haalbaar is
- Experimentele behandeling binnen 28 dagen voor de start met deze experimentele behandeling; behandeling met standaard chemotherapie in de laatste 21 dagen of chemotherapie of endocriene therapie in de laatste 14 dagen
- Radiotherapie in de laatste 4 weken voor start met de experimentele behandeling, behalve als deze bestaat uit 1 of 2 x 8 Gy als pijn bestrijding, waarbij er een termijn van 7 dagen moet worden aangehouden.
- Eerdere aanhoudende (>4 weken) $\geq$ graad 2 toxiciteit van eerdere anti-kanker therapie (waarbij alopecia graad 2 is uitgesloten).
- Symptomatische hersen of leptomeningeale metastasen. Indien deze adequaat zijn behandeld door middel van resectie of bestraling kunnen patiënten toch geïnccludeerd worden mits deze meer dan 4 weken symptoom vrij zijn zonder gebruik van corticosteroiden.
- Vrouwen met een positieve zwangerschapstest of welke momenteel borstvoeding geven
- Het gebruik van onbetrouwbare voorbehoedsmiddelen gedurende de studie (betrouwbare voorbehoedsmiddelen zijn: intra-uterine systemen , condooms of andere barrière middelen, sterilisatie of abstinentie).
- Gelijktijdig gebruik van een P-gp inhibitor of inducers of BCRP inhibitoren.
- Bekend met het myelodysplastisch syndroom (MDS) of acute myeloïde leukemie (AML)
- Infectieziekte met Humaan immunodeficiëncie virus HIV-1 of HIV2 die onvoldoende onder controle is, of een actieve hepatitis B of C.
- Recent doorgemaakt myocard infarct (< 6 maanden) of onstabiele agina pectoris

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 20-09-2019

Aantal proefpersonen: 78

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Talzene

Generieke naam: Talazoparib

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-07-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	CTIS2024-518036-36-01
CTIS	CTIS2024-518036-36-02

Register

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2018-002914-10-NL

NL66856.078.18