

Een open-label, gerandomiseerd, fase 3-onderzoek naar tucatinib in combinatie met trastuzumab en mFOLFOX6 versus mFOLFOX6 toegediend met of zonder ofwel cetuximab of bevacizumab als eerstelijnsbehandeling voor proefpersonen met HER2+ gemetastaseerde colorectale kanker

Gepubliceerd: 08-12-2022 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514180-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van tucatinib in combinatie met trastuzumab en mFOLFOX6 in vergelijking met mFOLFOX6...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55981

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MOUNTAINEER-03

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

HER2+ gemetastaseerde colorectale kanker, HER2+ mCRC

Aandoening

Gastrointestinal disorders: Colorectal Cancer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Seagen, Inc.

Overige ondersteuning: Seagen;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HER2+ gemetastaseerde colorectale kanker, mFOLFOX6, Trastuzumab, Tucatinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling:

Het vergelijken van progressievrije overleving (PFS) aan de hand van de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors 1.1 (RECIST v1.1) volgens de geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) tussen de behandelingsgroepen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

- Het vergelijken van de totale overleving (OS) tussen de behandelingsgroepen
- Het vergelijken van de bevestigde objectieve responsrate (cORR) aan de hand van RECIST v1.1 volgens BICR-beoordeling tussen behandelingsgroepen
- Het beoordelen van PFS aan de hand van RECIST v1.1 volgens beoordeling door de onderzoeker (INV)

- Het evalueren van cORR aan de hand van RECIST v1.1 volgens de INV-beoordeling
- Het evalueren van de duur van respons (DOR) aan de hand van RECIST v1.1 volgens BICR-beoordeling
- Het evalueren van DOR volgens de INV-beoordeling
- Het evalueren van de tijd vanaf randomisatie tot ziekteprogressie bij de behandeling van volgende lijn, of overlijden door gelijk welke oorzaak (PFS2)
- Het beoordelen van de algemene veiligheidsprofielen per behandelingsgroep
- Het beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van tucatinib
- Het beoordelen van de verandering ten opzichte van de baseline in geselecteerde items van de algemene gezondheidsstatus/kwaliteit van leven (QoL), lichamelijk functioneren en verlies van eetlust per behandelingsgroep aan de hand van de kernvragenlijst van de European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life met 30 items (EORTC QLQ-C30)
- Het beoordelen van de tijd tot betekenisvolle verandering in algemene gezondheidsstatus/QoL, lichamelijk functioneren en verlies van eetlust per behandelingsgroep met behulp van de EORTC QLQ-C30

Verkennde doelstellingen:

- Het evalueren van de incidentie en/of progressie van metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS)
- Het bepalen van de overeenstemming tussen HER2-versterking zoals gedetecteerd door weefsel- en bloedgedbaseerde testmethodologieën
- Het identificeren van somatische veranderingen die verband houden met resistentie tegen tucatinib

- Het beoordelen van correlaties tussen HER2-, RAS en andere biomarkers met klinisch resultaat
- Het beoordelen van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL) aan de hand van de EORTC QLQ-C30 (alle items die niet in de secundaire doelstelling worden behandeld)
- Het beoordelen van de HRQoL aan de hand van de Europese kwaliteit van leven 5 dimensies 5 niveaus (European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels, EQ-5D-5L)
- Het beoordelen van de PK van trastuzumab

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie Protocol Sectie 5. INLEIDING.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514180-25-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van tucatinib in combinatie met trastuzumab en mFOLFOX6 in vergelijking met mFOLFOX6, toegediend met of zonder bevacizumab of cetuximab als eerstelijsbehandeling (1L) bij volwassenen met HER2-positieve (HER2+) gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC).

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijd, open-label, gerandomiseerd, fase 3-onderzoek in meerdere centra ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van tucatinib in combinatie met trastuzumab en mFOLFOX6 in vergelijking met mFOLFOX6, toegediend met of zonder bevacizumab of cetuximab als eerstelijsbehandeling (1L) bij volwassenen met HER2-positieve (HER2+) gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC). In aanmerking komende proefpersonen moeten lokaal gevorderde, niet-reseceerbare of metastatische CRC hebben die HER2+, RAS wild-type (WT) is, en mogen geen systemische behandeling voor CRC hebben ontvangen met betrekking tot de metastasen, met uitzondering van maximaal 2 doses mFOLFOX6 in de lokaal gevorderde/niet-reseceerbare of gemetastaseerde setting, voorafgaand aan de

randomisatie. De HER2-status wordt bepaald via centraal laboratoriumonderzoek tijdens de screeningperiode, met behulp van experimentele HER2-IHC- en in situ hybridisatietests (ISH), ter ondersteuning van de begeleidende diagnostische ontwikkeling. De richtlijnen van de American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists (ASCO/CAP) voor maag- en gastro-oesofageale kanker worden gebruikt om proefpersonen te identificeren die HER2+ zijn met een IHC 3+ of IHC 2+/ISH+ resultaat. Proefpersonen moeten de RAS WT-status hebben zoals bepaald door lokaal onderzoek; als lokaal onderzoek niet beschikbaar is of niet de voorkeur heeft, wordt weefsel ingediend bij een centraal laboratorium voor de RAS-status voorafgaand aan registratie in het onderzoek.

Het onderzoek omvat 2 groepen. Er worden ongeveer 400 proefpersonen gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar ofwel de experimentele groep met tucatinib, ofwel de controlegroep met de standaardzorg (SOC). De randomisatie wordt gestratificeerd volgens de volgende factoren: primaire tumorlocatie (links versus alle andere [rechts, dwars, overlappend]), aan- of afwezigheid van levermetastasen en het aantal doses mFOLFOX6-chemotherapie voorafgaand aan de randomisatie (0, 1 of 2). Proefpersonen in de experimentele groep met tucatinib krijgen tucatinib in combinatie met trastuzumab en mFOLFOX6. Proefpersonen in de SOC-controlegroep krijgen mFOLFOX6 toegediend met of zonder bevacizumab of cetuximab volgens de beslissing van de onderzoeker. Het regime dat wordt gebruikt in de SOC-controlegroep moet vóór randomisatie worden gekozen, en alle SOC-regimes moeten starten met doses die in het protocol zijn vastgelegd. Proefpersonen moeten op hun oorspronkelijk toegewezen behandelingsregime blijven. Afzonderlijke onderdelen binnen een regime kunnen echter naar het oordeel van de onderzoeker worden stopgezet als dit in het beste belang van de proefpersoon is. Overstappen van de SOC-controlegroep naar de experimentele groep met tucatinib is niet toegestaan. Proefpersonen kunnen eenmaal opnieuw gescreend worden, nadat ze aanvankelijk niet aan de inclusie-/exclusiecriteria hebben voldaan.

Er is een hoger dan verwacht incidentiecijfer van bijwerkingen van diarree waargenomen bij proefpersonen met gevorderde GI-kanker die de combinatie van tucatinib, trastuzumab en FOLFOX kregen in een lopend fase 1b/2-onderzoek. In het huidige fase 3-onderzoek zal antidiarree profylaxe met loperamide nodig zijn voor alle proefpersonen in de experimentele groep met tucatinib, alleen voor cyclus 1 van de onderzoeksbehandeling. De dosering van loperamide zal indien van toepassing voor alle volgende cycli door de onderzoeker worden aangepast.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het onderzoek omvat 2 groepen. Er worden ongeveer 400 proefpersonen gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar ofwel de experimentele groep met tucatinib, ofwel de controlegroep met de standaardzorg (SOC). Proefpersonen in de experimentele groep met tucatinib krijgen orale (p.o.) toediening van tucatinib aan een dosis van 300 mg tweemaal daags (b.i.d.), trastuzumab 8 mg/kg oplaaddosis, daarna 6 mg/kg intraveneus (i.v.) (Q3W) en mFOLFOX6 (Q2W). mFOLFOX6 bestaat uit oxaliplatine 85 mg/m² i.v., leucovorine 400 mg/m²

i.v. (of levoleucovorine 200 mg/m² i.v.; leucovorine of levoleucovorine wordt gelijktijdig toegediend met oxaliplatine via afzonderlijke i.v. lijnen), 5-fluorouracil 400 mg/m² (i.v. bolus), en daarna 5-fluorouracil 2400 mg/m² (i.v. toegediend gedurende 46-48 uur). Vanaf cyclus 1 dag 1 wordt loperamide voor alle proefpersonen in de experimentele groep met tucatinib toegediend in een dosis van 4 mg driemaal daags gedurende de eerste 14 dagen (dag 1-14), gevolgd door 4 mg tweemaal daags gedurende dag 15-42. Proefpersonen in de standaardzorg controlegroep krijgen mFOLFOX6 (Q2W) toegediend met of zonder bevacizumab 5 mg/kg (Q2W) of cetuximab (400 mg/m² gedurende 2 uur op cyclus 1 dag 1, gevolgd door 250 mg/m² gedurende 1 uur voor elke volgende wekelijkse dosis) (QW) naar het oordeel van de onderzoeker. mFOLFOX6 bestaat uit oxaliplatine 85 mg/m² i.v., leucovorine 400 mg/m² i.v. (of levoleucovorine 200 mg/m² i.v.; leucovorine of levoleucovorine wordt gelijktijdig toegediend met oxaliplatine via afzonderlijke i.v. lijnen), 5-fluorouracil 400 mg/m² (i.v. bolus), en daarna 5-fluorouracil 2400 mg/m² (i.v. toegediend gedurende 46-48 uur). Alle proefpersonen zullen een radiografische beoordeling voor progressieve ziekte krijgen volgens geblindeerde centrale beoordeling (BICR). Ze zullen onderworpen worden aan een opvolging voor veiligheid en overleving (opvolging omvat de beoordeling van PFS2). Proefpersonen kunnen de behandeling voortzetten tot ziekteprogressie aan de hand van RECIST v1.1 volgens BICR, onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van toestemming, of beëindiging van het onderzoek, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Inschatting van belasting en risico

VAAK GEMELDE RISICO's EN BIJWERKINGEN VAN TUCTATINIB:

De meeste mensen die tucatinib namen, waren kankerpatiënten. Sommige mensen die tucatinib namen, waren gezonde vrijwilligers die geen kanker hadden.

In totaal werden 50 patiënten met kanker met tucatinib alleen behandeld. Deze patiënten hadden de onderstaande bijwerkingen.

Deze bijwerkingen kunnen al dan niet rechtstreeks verband houden met tucatinib.

Ze kunnen verband houden met kanker of andere medische problemen.

- Gevoel van misselijkheid (nausea)
- Waterige ontlasting (diarree)
- Zich moe voelen (vermoeidheid)
- Overgeven (braken)
- Uitslag
- Moeite met stoelgang (constipatie)
- Hoesten
- Pijn in de armen of benen (pijn in de ledematen)
- Rugpijn
- Hoofdpijn
- Infectie die kan leiden tot vaak plassen en pijn bij het plassen (urinegeweginfectie)
- Spierpijn (myalgie)
- Spier- en botpijn in de borst (musculoskeletale pijn op de borst)
- Buikpijn

- Hoge niveaus van leverenzymen (verhoogde leverfunctietesten). Dit kan betekenen dat de patiënt een probleem heeft met zijn/haar lever.
- Niet willen eten (anorexie)
- Zich duizelig voelen (duizeligheid)
- Zich buiten adem voelen (kortademigheid)
- Roodheid van de huid (erytheem)
- Een laag magnesiumgehalte in uw bloed (hypomagnesiëmie). Patiënten kunnen zich zwak voelen, een abnormale hartslag, spierkrampen of toevallen hebben.
- Erg zweten tijdens het slapen (nachtelijk zweten)
- Infectie in de neus, sinussen of keel (infectie van de bovenste luchtwegen). Patiënten kunnen koorts, pijn of moeite met ademen hebben.

Ook zijn leverfunctieproblemen, ernstige diarree en verhoogde creatininespiegels gemeld.

De andere geneesmiddelen die in dit onderzoek worden gebruikt (trastuzumab, mFOLFOX6 (bestaande uit oxaliplatine, leucovorine of levoleucovorine en fluorouracil), cetuximab en bevacizumab) kunnen ook bijwerkingen hebben. Aangezien dit geneesmiddelen op de markt zijn, verwijzen wij u naar de patiëntenbijsluiter.

RISICO'S EN BIJWERKINGEN VAN TUCTATINIB, TRASTUZUMAB EN mFOLFOX6 SAMEN:

Er kunnen ook bijwerkingen zijn van het krijgen van tucatinib in combinatie met trastuzumab en mFOLFOX6, die niet worden gevonden (of niet zo ernstig zijn) bij mensen die slechts één van deze geneesmiddelen nemen.

RISICO'S VAN DE EXPERIMENTELE HER2-TESTEN:

Deze experimentele testen zullen controleren of de kankercellen van de patiënten HER2 aanmaken.

Deze testen worden nog steeds ontwikkeld. Er is een kans dat de test om patiënten te vinden die het meest waarschijnlijk reageren op de onderzoeksmiddelen, niet werkt.

RISICO'S VAN DE TUMORBIOPSIE:

De risico's van een tumorbiopsie zijn onder andere mogelijke pijn, ongemak, bloeding, zwelling, littekenvorming, blauwe plekken en infectie.

Om deze risico's te verminderen zal de plaats van de biopsie verdoofd worden en zullen er steriele technieken gebruikt worden.

Bovendien kunnen patiënten ongemakken ondervinden van de intraveneuze infusie of bloedafnames (irritatie of blauwe plekken); uit de CT-scans of MRI's (claustrofobisch gevoel, reacties op het contrastmiddel, minimaal stralingsrisico), uit de MUGA-scan (reactie op tracer, minimaal stralingsrisico) of uit het ECG (huidirritatie, lichte roodheid of verbranding van de huid op de plaats waar de kleefpleisters zijn aangebracht).

Contactpersonen

Publiek

Seagen, Inc.

30th Drive SE 21823
Bothell WA 98021
US

Wetenschappelijk

Seagen, Inc.

30th Drive SE 21823
Bothell WA 98021
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)

Om geschikt te zijn voor het onderzoek, moeten proefpersonen voldoen aan de volgende criteria:

1. Histologisch en/of cytologisch gedocumenteerd adenocarcinoom van de dikke darm of het rectum hebben, dat lokaal gevorderd, niet-reseceerbaar of gemetastaseerd is.
2. Proefpersonen moeten bereid en in staat zijn om de meest recent beschikbare

in formaline gefixeerde en in paraffine ingebedde tumorweefselblokken (of vers gesneden objectglaasjes, zie laboratoriumhandleiding voor meer details), verkregen vóór de start van de behandeling, te verstrekken aan een door de sponsor aangewezen centraal laboratorium voor biomarkeranalyse. Als er geen gearriveerd weefsel beschikbaar is, is een nieuw bij de baseline verkregen biopt van een toegankelijke tumorlaesie vereist binnen 35 dagen voorafgaand aan het tijdsvenster van cyclus 1 dag 1. De biopsie moet voldoende weefsel leveren voor analyse. De volgende biopsietypes zijn aanvaardbaar: resectie-, excisie-, pons- (alleen huidlaesies) en naaldbiopsieën.

3. HER2+-ziekte hebben zoals bepaald door op weefsel gebaseerde, experimentele HER2 IHC- en ISH-tests uitgevoerd in een door de sponsor aangewezen centraal laboratorium. HER2-amplificatie wordt bepaald met behulp van ASCO/CAP-richtlijnen voor maag- en gastro-oesofageale kanker met IHC 3+ of IHC 2+/ISH+ resultaat.

4. RAS WT-ziekte hebben zoals bepaald door lokaal of centraal onderzoek (als lokaal onderzoek niet beschikbaar is of niet de voorkeur heeft). Voor de centrale RAS-analyse moet het weefselmonster binnen 1 jaar na de biopsiedatum worden geanalyseerd.

5. ≥ 18 jaar oud zijn op het moment van toestemming en $\geq$ de leeftijd van meerderjarigheid volgens regionale vereisten.

6. Radiografisch meetbare ziekte hebben aan de hand van RECIST v1.1 volgens de INV-beoordeling, met ten minste één ziektegebied dat meetbaar is en dat nog niet eerder is bestraald; of, als de proefpersoon eerder bestraling heeft gehad van de doellaesie(s), moet er bewijs zijn van progressie sinds de bestraling.

7. Een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus (PS) hebben van 0 of 1

8. Levensverwachting hebben van ≥ 3 maanden, naar het oordeel van de onderzoeker

9. Voldoende hematologische, hepatische, renale, coagulatie- en hartfunctie hebben, zoals hieronder gedefinieerd, verkregen ≤ 7 dagen voorafgaand aan registratie (cyclus 1 dag 1):

a. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^3/\mu\text{l}$

b. Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$

c. Hemoglobine $\geq 9,0$ g/dl

d. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) Proefpersonen met gekende voorgeschiedenis van syndroom van Gilbert kunnen worden geregistreerd als direct bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN is

e. Aspartaataminotransferase en alanine-aminotransferase $\leq 3 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN als er levermetastasen zijn)

f. Creatininewaarde $\leq 1,5 \times$ ULN volgens de instelling of geschatte creatinineklaring ≥ 60 ml/min voor proefpersonen met creatininewaarden $> 1,5 \times$ ULN volgens de instelling

g. Internationale genormaliseerde ratio (INR) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) $\leq 1,5 \times$ ULN tenzij proefpersoon geneesmiddelen gebruikt waarvan bekend is dat deze de INR en/of aPTT verandert

h. Een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) $\geq 50\%$ hebben zoals beoordeeld door een echocardiogram (echo) of multiple-gated acquisition scan (MUGA), gedocumenteerd binnen ≤ 28 dagen voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling

10. Voor vruchtbare proefpersonen gelden de volgende bepalingen:

- a. Moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben (minimale gevoeligheid van 25 mIE/ml of equivalente eenheden bèta humaan choriongonadotrofine [β *hCG]) binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling. Een proefpersoon met een valspositief resultaat en gedocumenteerde verificatie dat de proefpersoon niet zwanger is, is geschikt voor deelname.
- b. Moeten ermee akkoord gaan om niet zwanger te worden tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel.
- c. Moeten ermee akkoord gaan om geen borstvoeding te geven of eicellen te doneren, te beginnen op het moment van de geïnformeerde toestemming voor het hoofdonderzoek en tot ten minste 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.
- d. Kunnen ervoor kiezen om volledige onthouding toe te passen, indien in overeenstemming met de gewenste levensstijl van de proefpersoon, als een aanvaardbare vorm van anticonceptie.
- e. Indien seksueel actief op een manier die kan leiden tot zwangerschap, moeten consequent 2 zeer effectieve anticonceptiemethoden worden gebruikt, zoals gedefinieerd in Bijlage B., te beginnen op het moment van geïnformeerde toestemming voor het hoofdonderzoek en gedurende het hele onderzoek en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel

11. Voor proefpersonen die een kind kunnen verwekken, gelden de volgende bepalingen:

- a. Moeten ermee akkoord gaan om geen sperma te doneren, te beginnen op het moment van de geïnformeerde toestemming voor het hoofdonderzoek, gedurende de onderzoeksperiode en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste toediening van de onderzoeksbehandeling
- b. Indien seksueel actief met iemand in de vruchtbare leeftijd op een manier die kan leiden tot zwangerschap, moeten consequent 2 zeer effectieve anticonceptiemethoden worden gebruikt, zoals gedefinieerd in Bijlage B., te beginnen op het moment van geïnformeerde toestemming voor het hoofdonderzoek, gedurende het hele onderzoek en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste toediening van de onderzoeksbehandeling.
- c. Indien seksueel actief met een persoon die zwanger is of borstvoeding geeft, moeten consequent 2 zeer effectieve anticonceptiemethoden worden gebruikt, zoals gedefinieerd in Bijlage B, te beginnen op het moment van geïnformeerde toestemming, gedurende het hele onderzoek en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste toediening van de onderzoeksbehandeling.
- d. Er kan worden gekozen om volledige onthouding te handhaven, indien dit in overeenstemming is met de voorkeurslevensstijl van de proefpersoon, als een aanvaardbare vorm van anticonceptie.

12. De proefpersoon moet ondertekende geïnformeerde toestemming geven volgens een toestemmingsdocument dat is goedgekeurd door een institutionele beoordelingscommissie/onafhankelijk ethisch comité (IRB/IEC) voorafgaand aan de start van onderzoeksgelateerde tests of procedures.

13. Proefpersoon moet bereid en in staat zijn om de onderzoeksprocedures na te leven.

14. De proefpersoon moet bereid en in staat zijn zich te houden aan de verplichte antidiarree profylaxe.
15. CZS inclusie - Op basis van magnetische resonantiebeeldvorming van de hersenen met contrastvloeistof bij de screening (of CT met contrast als MRI gecontra-indiceerd is), kunnen proefpersonen een van de volgende hebben:
- Geen bewijs van hersenmetastasen
 - Eerder behandelde hersenmetastasen die asymptomatisch zijn
 - Hersenmetastasen die eerder zijn behandeld met lokale behandeling mogen geen progressie vertonen sinds de behandeling
- * Tijd sinds radiotherapie van de hele hersenen (WBRT) is ≥ 14 dagen voorafgaand aan registratie, tijd sinds stereotactische radiochirurgie (SRS) is ≥ 7 dagen voorafgaand aan registratie, of tijd sinds chirurgische resectie is ≥ 28 dagen voorafgaand aan registratie
- Relevante dossiers van elke behandeling van het CZS moeten beschikbaar zijn om classificatie van doellaesies en niet-doellaesies mogelijk te maken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen worden uitgesloten van het onderzoek om een van de volgende redenen:

- Eerder een systemische kankerbehandeling hebben ontvangen voor CRC met betrekking tot metastasen of hebben deelgenomen aan een interventioneel klinisch onderzoek voor CRC met betrekking tot metastasen.
Let op: proefpersonen mogen voorafgaand aan de randomisatie maximaal 2 doses mFOLFOX6 in de lokaal gevorderde/niet-reseceerbare of gemetastaseerde setting hebben ontvangen.
Let op: Proefpersonen mogen eerdere chemotherapie voor CRC hebben ontvangen in de adjuvante setting, op voorwaarde dat ze > 6 maanden voorafgaand aan de registratie werd voltooid.
- Eerder radiotherapie hebben ontvangen binnen 14 dagen voorafgaand aan registratie (of binnen 7 dagen in de setting van SRS). Proefpersonen die eerder radiotherapie hebben ondergaan, moeten aan de baseline hersteld zijn van gelijk welke behandelingsgerelateerde bijwerkingen (AE*s). Proefpersonen die palliatieve radiotherapie hebben ontvangen voor symptomatische metastasen kunnen aan het onderzoek deelnemen zonder een uitwasperiode, op voorwaarde dat de proefpersoon hersteld is van behandelingsgerelateerde AE*s.
- Eerder behandeld zijn met HER2-therapie.
- Een toxiciteit hebben in verband met eerdere kankerbehandelingen die niet is verdwenen tot $\leq$ graad 1, met de volgende uitzonderingen:
 - Neuropathie, die moet zijn verdwenen tot $\leq$ graad 2
 - Alopecie
 - Congestief hartfalen (CHF), dat $\leq$ graad 1 in ernst moet zijn op het moment van optreden, en volledig moet zijn verdwenen

- Anemie, hemoglobine moet zijn verdwenen tot een niveau van $\geq 9,0$ g/dl
5. Klinisch significante cardiopulmonale ziekte hebben zoals:
- Ventriculaire aritmie waarvoor behandeling nodig is
 - Symptomatische hypertensie of ongecontroleerde asymptomatische hypertensie, zoals bepaald door de onderzoeker
 - Een voorgeschiedenis van symptomatische CHF (graad 2 of hoger), symptomatische systolische linkerventrikeldisfunctie of symptomatische daling in ejectiefractie
 - Ernstige dyspneu in rust (graad 3 of hoger) als gevolg van complicaties van gevorderde maligniteit of hypoxie waarvoor aanvullende zuurstoftherapie nodig is
 - Aanwezigheid van $\geq$ graad 2 gecorrigeerd QT-interval (QTc) verlenging (> 480 ms) op het elektrocardiogram (ecg) bij screening
 - Interstitiële longziekte of pneumonitis
 - Een voorgeschiedenis hebben van transiënte ischemische aanval, beroerte, myocardinfarct, instabiele angina pectoris, cardiale of andere vasculaire stenting, angioplastie of hartchirurgie binnen 6 maanden voorafgaand aan registratie (cyclus 1 dag 1).
6. Een voorgeschiedenis hebben van belangrijke bloedingsvoorvallen binnen 6 maanden na registratie, tenzij de oorzaak van bloeding definitief is behandeld.
7. Een voorgeschiedenis hebben van gastro-intestinale (GI) perforatie binnen 12 maanden voor registratie.
8. Aanhoudende $\geq$ graad 2 diarree van gelijk welke etiologie.
9. Zware chirurgische ingreep of significant traumatisch letsel ≤ 28 dagen voorafgaand aan registratie (≤ 56 dagen voor hepatectomie, open thoracotomie, of ernstige neurochirurgie) of verwachte noodzaak van een grote chirurgische ingreep in de loop van het onderzoek.
10. Ernstige, niet-genezende wond, zweer of botbreuk.
11. Positief zijn voor hepatitis B door expressie van oppervlakte-antigeen of de aanwezigheid van een gekende chronische leverziekte.
12. Actieve hepatitis C-infectie hebben (positief aan de hand van PCR of antivirale behandeling voor hepatitis C krijgen in de afgelopen 6 maanden). Proefpersonen die zijn behandeld voor hepatitis C-infectie zijn toegestaan als ze een gedocumenteerde aanhoudende virologische respons van ten minste 12 weken hebben.
13. Proefpersonen waarvan bekend is dat ze positief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) worden uitgesloten als ze aan een van de volgende criteria voldoen:
- Aantal CD4+ T-cellen < 350 cellen/ μ l
 - Detecteerbare hiv-virale belasting
 - Voorgeschiedenis van een opportunistische infectie in de afgelopen 12 maanden
 - Gebruik van stabiele antiretrovirale therapie gedurende < 4 weken
14. Proefpersonen die zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn om zwanger te worden.
15. Niet in staat zijn om pillen te slikken of een belangrijke GI-ziekte of operatie hebben die de adequate orale absorptie van geneesmiddelen zou uitsluiten.

16. Een sterke cytochroom p450 (CYP) 2C8-remmer hebben gebruikt binnen 5 halfwaardetijden van de remmer, of een sterke CYP2C8- of CYP3A4-inductor hebben gebruikt binnen 5 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling.
17. Andere medische, sociale of psychosociale factoren hebben die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid of naleving van de onderzoeksprocedures kunnen beïnvloeden.
18. Voorgeschiedenis van een andere maligniteit binnen 3 jaar vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling, of enig bewijs van residuele ziekte van een eerder gediagnosticeerde maligniteit. Uitzonderingen zijn maligniteiten met een verwaarloosbaar risico op metastase of overlijden (bijv. 5 jaar OS $\geq$ 90%), zoals adequaat behandeld carcinoom in situ van de baarmoederhals, niet-melanoom huidcarcinoom, gelokaliseerde prostaatkanker, ductaal carcinoom in situ of baarmoederkanker in stadium I.
19. Proefpersonen met actieve CZS-metastasen (bestraalde of gereseceerde laesies zijn toegestaan, zie de inclusiecriteria voor details). Proefpersonen met carcinomateuze meningitis worden zonder uitzondering uitgesloten.
20. Een bekende overgevoeligheid of allergie hebben voor een van de onderzoeksbehandelingen of een van de hulpstoffen ervan, of voor de vereiste concomitante medicatie, of voor muriene eiwitten, met uitzondering van infusiegerelateerde reacties (IRR*s) van graad 1 of 2 op oxaliplatine die met succes werden behandeld.
21. Een levend vaccin hebben gekregen < 30 dagen voorafgaand aan registratie.
22. Bekende dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD)-deficiëntie hebben.

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 gestart
(Verwachte) startdatum:	15-01-2024

Aantal proefpersonen: 16
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: HER-2/neu (4B5) IUO Assay + HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail
Registratie: Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Avastin
Generieke naam: Bevacizumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Erbitux
Generieke naam: Cetuximab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Herceptin
Generieke naam: Trastuzumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tukysa
Generieke naam: Tucatinib
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 08-12-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 19-06-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2024
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	CTIS2024-514180-25-00
EudraCT	EUCTR2021-002672-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05253651
CCMO	NL81046.041.22