

# Het aanzienlijk verbeteren van de genezingskans van patiënten met hoog risico BRCA1-like borstkanker met behulp van gepersonaliseerde therapie. Een internationale fase III studie: De SUBITO-studie

Gepubliceerd: 15-09-2016 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516196-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Onderzoeken of (neo) adjuvante systemische behandeling van geïntensiveerd alkylerende chemotherapie met perifere stamcel rescue...

|                             |                                                               |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <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-OMON56057

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

SUBITO

### Aandoening

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

### Synoniemen aandoening

borstkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Nederlands Kanker Instituut

**Overige ondersteuning:** Astra Zeneca, KWF; ZonMw

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** borst kanker, BRCA-1 like, neo-adjuvant

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt is de totale overleving gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot overlijden door welke oorzaak in de gehele groep

### Secundaire uitkomstmaten

Belangrijk secundair eindpunt:

Totale overleving, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot overlijden door welke ziekte dan ook veroorzaken bij patiënten zonder een BRCA1/2-kiembaanmutatie.

Overige Secundaire eindpunten:

A - recidief-interval gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot invasieve ipsilaterale borsttumor recidief, locoregional- of metastasen op afstand of overlijden door borstkanker cancer, wat het eerst komt, in de gehele groep, ongeacht de BRCA1/2-kiembaanmutatie.

B - recidief-interval gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot invasieve ipsilaterale borsttumor recidief, locoregional- of metastasen op afstand of overlijden door borstkanker, wat het eerst komt, bij patiënten met een HR deficiënte tumor (dwz met een BRCA1-like profiel of een BRCA1 promotor

hypermethylatie, met afwezigheid van een bekende BRCA1/2-kiembaanmutatie.

C - (niet-) hematologische toxiciteit volgens CTCAE v4.03

D - kosteneffectiviteit gemeten door de kosten per quality-adjusted life year (QALY's) en incrementele kosten-batenverhouding (ICER).

E - de patiënt gerapporteerde uitkomsten; met inbegrip van de kwaliteit van leven (KvL) bepaald door een uitgebreide panel van KvL vragenlijsten

F - verschillende potentiële biomarkers, bijv .:

cell-vrij circulerend tumor DNA

tumor educated platelets RNA

cancer immune interaction and reconstitution

XIST expressie door primaire tumor

53BP1 tumor expressie van de primaire tumor

Functionele ex-vivo RAD51 assay

Circulerende tumorcellen in perifeer bloed stamceltransplantatie (PBSC) oogst

G- verschil in overleving tussen patiënten behandeld binnen de SUBITO studie vergeleken met patiënten met dezelfde karakteristieken die buiten de studie zijn behandeld (met gebruik van data van de Nederlandse Kanker Registratie)

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

De prognose van de vrouwen met een hoog risico op borstkanker is nog steeds slecht (stadium III: 10-jaars overleving van 30-40%). De huidige richtlijnen voor adjuvante systemische therapie maken geen onderscheid tussen stadium II of stadium III borstkanker.

Uit gegevens van preklinische en klinische studies is gebleken dat

borstkankercellen die een deficiëntie hebben in homologe recombinitie, dubbelstrengs DNA breuken (DSB's), zoals in BRCA1 / 2-gemuteerde cellen, een doelwit zijn voor DNA DSB-inducerende regimes, zoals alkylerende middelen, platinaverbindingen of poly (ADP) ribose polymerase (PARP) remmers. Recent is een test ontwikkeld, waarmee een specifiek type tumoren herkend kunnen worden (BRCA1-like test). Uit een recente studie is gebleken dat patiënten die een BRCA1-like tumor hadden en na de borstoperatie hoge dosis chemotherapie hadden gekregen een 7-jaars ziektevrije overleving van 78% hadden in vergelijking met 30% met standaard chemotherapie. Deze bevinding is in twee andere, retrospectieve analyses bevestigd.

Daarnaast zijn er sterke aanwijzingen dat een PARP-remmer actief in BRCA1-achtige borstkanker. Momenteel wordt olaparib wordt onderzocht in de adjuvante setting in-BRCA gemuteerde, triple negatieve borstkanker patiënten. Patiënten die standaard adjuvante chemotherapie hebben afgerond worden gerandomiseerd tussen 1-jaar olaparib monotherapie en 1-jaar placebo (Olympia proef: NCT02032823).

Om de voorkomen dat de standard arm over 5 jaar verouderd is zal 1-jaar olaparib monotherapie aan de standaard gedoseerd behandeling arm in de SUBITO studie worden toegevoegd.

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516196-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Onderzoeken of (neo) adjuvante systemische behandeling van geïntensiveerd alkylerende chemotherapie met perifere stamcel rescue (mini-CTC) in vergelijking met AC-CP chemotherapie gevolgd door 1-jaar olaparib monotherapie de algehele overleving (OS) in fase III BRCA1-like borst kankerpatiënten aanzienlijk verbetert .

## **Onderzoeksopzet**

Onderzoeker geïnitieerde, internationale, multicenter, gerandomiseerde, open-label, (neo) adjuvante fase III studie in de doelgroep (stadium III, HER2-negatieve, BRCA1-like borstkankerpatiënten) die geoptimaliseerde standaard dosis chemotherapie vergelijkt met geïntensiveerd, alkylerende chemotherapie met stam cel rescue (mini-CTC).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Beide studie-armen: 3 x ddAC q 2 weken doxorubicine 60 mg / m<sup>2</sup> als een intraveneuze bolus en cyclofosfamide 600 mg / m als een i.v. bolus op dag 1 iedere 2 weken ddAC moeten worden ondersteund met profylactische pegfilgrastim 6 mg s.c. gegeven 24-48 uur na voltooiing van de toediening van ELKE chemotherapiecyclus Experimentele arm: 2 x IA CT q

3-4 weken: Stamcelmobilisatie 4e ddAC cyclus met G-CSF \* 300 ug sc 8-10 dagen volgens lokale protocollen leukaferese op dag 10-14 volgens de lokale protocollen geïntensiveerd alkylerende 'mini' CTC (2x) cyclofosfamide 3000 mg / m<sup>2</sup> dag 1 Mesna 500 mg (push) + 2000 mg in 24 uur dag 1 carboplatine (400 mg / m<sup>2</sup>, (of AUC = 5 bij patiënten met een berekende creatinine-klaring van <100 ml / min)) dagen 1,2 thiotepa 250 mg / m<sup>2</sup> dag 2 AC-CP-olaparib: Patiënten zullen een 4e cyclus van ddAC, gevolgd door carboplatin / paclitaxel (CP) bestaande uit carboplatine (AUC 6) op dag 1 en paclitaxel (80 mg / m<sup>2</sup>) ontvangen op dag 1,8 en 15 van een 21 dagen cyclus. In totaal 4 cycli van de CP zal worden toegediend. Olaparib worden toegediend als monotherapie gedurende één jaar in een dosis van 300 mg BID, beginnend 3 weken na radiotherapie, of, indien bestraling niet wordt gegeven, 3-5 weken na de laatste CP cyclus. Capecitabine: Patiënten in beide armen die geen (bijna) volledige pathologische respons (pCR) bereiken in neoadjuvante setting ontvangen adjuvant capecitabine naast hun toegewezen studiebehandeling. Adjuvant capecitabine met een startdosis van 1000-1250 mg / m<sup>2</sup>, tweemaal daags, op dagen 1-14 om de 3 weken gedurende acht cycli. In geval van DPYD-deficiëntie wordt een dosisverlaging aanbevolen afhankelijk van de DPYD-variant. Na IA CT of AC-CP: Patiënten zullen radiotherapie krijgen, indien geïndiceerd. Endocriene behandeling gedurende ten minste 5 jaar (volgens de meest recente Nederlandse nationale richtlijnen), beginnen 1-6 weken na radiotherapie voor patiënten met positieve oestrogenen en / of progesteron receptoren.

### **Inschatting van belasting en risico**

Bloed zal worden afgenomen voor biomarker onderzoek, hematologie en serum chemie. Patiënten lopen het risico op doxorubicine, cyclophosphamide-, carboplatin-, paclitaxel, thiotepa- en-olaparib en eventueel capecitabine gerelateerde bijwerkingen (afhankelijk van de behandeling die wordt toegediend). Patiënten in de behandelingsarm met leukaferese en stamcel transplantatie hebben een verhoogd risico op veneuze katheter-gerelateerde complicaties, en geïntensiveerd alkylerende chemotherapie met autologe stamceltransplantatie-rescue-gerelateerde complicaties.

## **Contactpersonen**

### **Publiek**

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121  
Amsterdam 1066 CX  
NL

### **Wetenschappelijk**

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121  
Amsterdam 1066 CX  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

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

- Vrouwen en mannen met stadium III adenocarcinoom van de borst met een tumor die kenmerken van homologe recombinitie deficiëntie (HRD) heeft
- Leeftijd 18-65 jaar
- De tumor moet HER2-negatief zijn
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0-1

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

- Metastasen op afstand
- Eerdere radiotherapie
- Eerdere chemotherapie
- Eerdere behandeling met een PARP-remmer, inclusief olaparib
- Bestaande neuropathie van welke oorzaak dan ook, groter dan graad 1
- Chronisch gebruik van sterke of matige CYP3A remmers

## Onderzoeksopzet

## Opzet

|                  |                               |
|------------------|-------------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                             |
| Type:            | Interventie onderzoek         |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                      |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd                |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd       |
| Controle:        | Actieve controle groep        |
| Doel:            | Organisatorisch/zorgonderzoek |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestart       |
| (Verwachte) startdatum: | 25-01-2017            |
| Aantal proefpersonen:   | 94                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Carboplatin Hospira                                    |
| Generieke naam: | Carboplatin                                            |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Doxorubicine                                           |
| Generieke naam: | Doxorubicine                                           |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Endoxan                                                |
| Generieke naam: | Cyclophosphamide                                       |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Lederthepa                                             |
| Generieke naam: | Thiotepa                                               |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Merknaam:       | Paclitaxel Hospira                                     |
| Generieke naam: | paclitaxel                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                  |
|---------------------|------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 15-09-2016       |
| Soort:              | Eerste indiening |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 13-10-2016       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 13-07-2017       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 09-08-2017       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 09-08-2018       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 25-10-2018       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 16-10-2019       |
| Soort:              | Amendement       |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec      |
| Goedgekeurd WMO     |                  |
| Datum:              | 29-10-2019       |

|                     |             |
|---------------------|-------------|
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 14-11-2019  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 24-02-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 04-03-2020  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 21-01-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 04-05-2021  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 04-02-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 24-02-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 09-03-2022  |
| Soort:              | Amendement  |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec |
| Goedgekeurd WMO     |             |
| Datum:              | 31-03-2022  |

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec                                         |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 04-04-2022                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec                                         |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 03-05-2022                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC NedMec                                         |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 19-10-2023                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 30-11-2023                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 06-06-2024                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 04-07-2024                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |

## 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               | CTIS2024-516196-32-00  |
| EudraCT            | EUCTR2016-002493-13-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCTnummervolgt         |
| CCMO               | NL58091.031.16         |