

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: 19-06-2023 Laatste bijgewerkt: 02-05-2025

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 eerstelijnsbehandeling (1L) bij volwassenen met HER2-positieve (...)

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56153

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MOUNTAINEER-03 / CIV-ID PS-22-07-040046

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., a wholly owned subsidiary of Pfizer

Overige ondersteuning: The Pharmaceutical Study Sponsor will be contracting with the collection sites

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HER2+ gemetastaseerde colorectale kanker, mFOLFOX, Trastuzumab, Tucatinab

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

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie Protocol Sectie 5. INLEIDING.

Doel van het onderzoek

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 eerstelijnsbehandeling (1L) bij volwassenen met HER2- positieve (HER2+) gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC).

Onderzoeksopzet

Opzet van het onderzoek:

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 1L-behandeling bij volwassenen met HER2+ mCRC. In aanmerking komende deelnemers moeten lokaal gevorderde, niet-reseceerbare of gemetastaseerde colorectale kanker (mCRC) hebben die HER2+, RAS wild-type (WT) is, en mogen geen systemische behandeling voor mCRC 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 HER2immunohistochemie (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 deelnemers te identificeren die HER2+ zijn met een immunohistochemie (IHC) 3+ of IHC 2+/in situ hybridisatie-positief (ISH+) resultaat. Deelnemers moeten de RAS WT-status hebben zoals bepaald door lokaal of centraal onderzoek; centraal onderzoek mag alleen worden gebruikt na goedkeuring van de medische monitor als lokaal onderzoek niet beschikbaar is of als dit anderszins noodzakelijk wordt geacht (voor centraal RAS-onderzoek moet weefsel voorafgaand aan registratie in het onderzoek worden ingediend en binnen 1 jaar na de biopsiedatum worden geanalyseerd).

Het onderzoek omvat 2 groepen. Er worden ongeveer 400 deelnemers 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). Deelnemers in de experimentele groep met tucatinib krijgen tucatinib in combinatie met trastuzumab en mFOLFOX6. Deelnemers 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. Deelnemers 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 deelnemer is. Overstappen van de SOC-controlegroep naar de experimentele groep met tucatinib is niet toegestaan. Deelnemers kunnen eenmaal opnieuw gescreend worden, nadat ze aanvankelijk niet aan inclusie-/exclusiecriteria hebben voldaan.

Er is een hoger dan verwacht incidentiecijfer van bijwerkingen van diarree waargenomen bij deelnemers met gevorderde gastro-intestinale (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 deelnemers 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). Experimentele groep met tucatinib: Tucatinib wordt oraal (p.o.) toegediend aan een dosis van 300 mg tweemaal daags (b.i.d.) Trastuzumab wordt om de 3 weken (q3w) toegediend, met een oplaaddosis van 8 mg/kg intraveneus (i.v.) alleen op cyclus 1 dag 1, gevolgd door 6 mg/kg i.v. op cyclus 1 dag 22, daarna dag 1 en dag 22 van elke daaropvolgende 6 weken (42 dagen) tijdens cyclus daarna, behalve in specifieke omstandigheden waarin trastuzumab wekelijks kan worden toegediend om wijzigingen in het behandelingsschema te compenseren. mFOLFOX6 wordt om de 2 weken toegediend op dag 1, 15 en 29 van elke cyclus van 6 weken (42 dagen) en 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 deelnemers 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. Controlegroep met de standaardzorg (SOC): Deelnemers die gerandomiseerd zijn naar de SOC-controlegroep krijgen naar het oordeel van de onderzoeker mFOLFOX6 toegediend met of zonder bevacizumab of cetuximab. De keuze van de onderzoeker van het regime van de controlegroep moet voorafgaand aan randomisatie worden gemaakt. Deelnemers 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 deelnemer is. mFOLFOX6 wordt om de 2 weken toegediend op dag 1, 15 en 29 van elke cyclus van 6 weken (42 dagen) en 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). Bevacizumab 5 mg/kg wordt elke 2 weken i.v. toegediend (dag 1, 15 en 29 van elke cyclus van 6 weken [42 dagen]) tijdens elke cyclus van 6 weken (42 dagen). Cetuximab 400 mg/m² wordt i.v. toegediend gedurende 2 uur op cyclus 1 dag 1, gevolgd door 250 mg/m² i.v. toegediend gedurende 1 uur voor elke volgende wekelijkse dosis tijdens elke cyclus van 6 weken (42 dagen). 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 (urineneweginfectie)
- 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). Deelnemers 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).
- Deelnemers 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 deelnemers HER2 aanmaken.

Deze testen worden nog steeds ontwikkeld voor uw ziekte. Er is een kans dat de test om deelnemers 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 deelnemers 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., a wholly owned subsidiary of Pfizer

30th Drive SE 21823

Bothell 98021
US

Wetenschappelijk

Seagen Inc., a wholly owned subsidiary of Pfizer

30th Drive SE 21823
Bothell 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)

Inclusiecriteria

Om geschikt te zijn voor het onderzoek, moeten deelnemers voldoen aan de volgende belangrijkste inclusiecriteria:

- Histologisch en/of cytologisch gedocumenteerd adenocarcinoom van de dikke darm of het rectum hebben, dat lokaal gevorderd, niet-reseceerbaar of gemetastaseerd is.
- Deelnemers 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 gearchiveerd 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.

- 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.

- RAS WT-ziekte hebben zoals bepaald door lokaal of centraal onderzoek.

Centraal onderzoek mag alleen

worden gebruikt na goedkeuring van de medische monitor als lokaal onderzoek niet beschikbaar is of als dit

anderszins noodzakelijk wordt geacht. Voor centraal RAS-onderzoek moet weefsel voorafgaand aan

registratie in het onderzoek worden ingediend en binnen 1 jaar na de biopsiedatum worden geanalyseerd.

- 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 deelnemer eerder

bestraling heeft gehad van de doellaesie(s), moet er bewijs zijn van progressie sinds de bestraling.

- Een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus hebben van 0 of 1

- 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 deelnemers een van de volgende hebben:

a. Geen bewijs van hersenmetastasen

b. 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)

Exclusiecriteria

Deelnemers worden uitgesloten van het onderzoek om reden van een van de volgende belangrijkste exclusiecriteria:

- Eerder een systemische kankerbehandeling hebben ontvangen voor CRC in de lokaal gevorderde nietreseceerbare of gemetastaseerde setting of hebben deelgenomen aan een interventioneel klinisch onderzoek voor CRC in de lokaal gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde setting.
- Let op: deelnemers mogen voorafgaand aan de randomisatie maximaal 2 doses mFOLFOX6 in de lokaal gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde setting hebben ontvangen.
- Let op: deelnemers 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). Deelnemers die eerder radiotherapie hebben ondergaan, moeten aan de baseline hersteld zijn van gelijk welke behandelingsgerelateerde bijwerkingen (AE*s). Deelnemers die palliatieve radiotherapie hebben ontvangen voor symptomatische metastasen kunnen aan het onderzoek deelnemen zonder een uitwasperiode, op voorwaarde dat de deelnemer hersteld is van behandelingsgerelateerde AE*s.
- Eerder behandeld zijn met HER2-therapie.
- Aanhoudende $\geq$ graad 2 diarree van gelijk welke etiologie
- 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.
- Deelnemers met actieve CZS-metastasen (bestraalde of gereseceerde laesies zijn toegestaan, zie de inclusiecriteria voor details). Deelnemers met carcinomateuze meningitis worden zonder uitzondering uitgesloten.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	15-01-2024
Aantal proefpersonen:	16
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	VENTANA HER2/neu (4B5) IUO assay and VENTANA 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 (PF-07265792)
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2025
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
EudraCT	EUCTR2021-002672-40-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05253651
CCMO	NL81869.000.23