

Een gerandomiseerd, dubbelblind, fase 3-onderzoek naar tucatinib of placebo in combinatie met trastuzumab en pertuzumab als onderhoudsbehandeling voor gemetastaseerde HER2+ borstkanker

Gepubliceerd: 21-12-2022 Laatste bijgewerkt: 02-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503826-37-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van tucatinib in combinatie met trastuzumab en pertuzumab als onderhoudsbehandeling...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56309

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HER2CLIMB-05

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Inoperabele lokaal gevorderde of gemetastaseerde HER2+ borstkanker; Gevorderde of gemetastaseerde borstkanker

Aandoening

breast disorders

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Seagen B.V.
Overige ondersteuning: Seagen;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: HER2+ borstkanker, Pertuzumab, Trastuzumab, Tucatinib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling:

Vergelijken van progressievrije overleving (PFS) door de onderzoeker volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 tussen de behandelingsgroepen

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire doelstelling:

- Vergelijken van de totale overleving (OS) tussen de behandelingsgroepen

Andere secundaire doelstellingen:

- Beoordelen van PFS door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) volgens RECIST v1.1
- Beoordelen van de verandering in gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL)

- Het beoordelen van PFS in de hersenen
- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van tucatinib in combinatie met trastuzumab en pertuzumab
- Beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van tucatinib

Verkennde doelstellingen:

- Identificeren van somatische veranderingen die verband houden met resistentie tegen tucatinib
- Beoordelen van gezondheidsvoorzieningen
- Beoordelen van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Zie Protocol Sectie 1. INLEIDING.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503826-37-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Beoordelen van de werkzaamheid en veiligheid van tucatinib in combinatie met trastuzumab en pertuzumab als onderhoudsbehandeling bij proefpersonen met gevorderde HER2+ borstkanker die eerder zijn behandeld met een taxaan, trastuzumab en pertuzumab.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, internationaal, multicentrisch fase 3-onderzoek dat is opgezet om de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van tucatinib in combinatie met trastuzumab en pertuzumab als onderhoudsbehandeling bij proefpersonen met gevorderde HER2+ borstkanker die eerder zijn behandeld met een taxaan, trastuzumab en pertuzumab. Na ondertekening van de geïnformeerde toestemming en voldoen aan alle

geschiktheidscriteria, worden proefpersonen gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om cycli van 21 dagen van ofwel tucatinib of placebo in combinatie met trastuzumab en pertuzumab te ontvangen. De randomisatie wordt gestratificeerd volgens diagnose (de-novo versus recidiverend), hormoonreceptorstatus (positief versus negatief) en aanwezigheid of voorgeschiedenis van hersenmetastasen (ja versus nee).

Dosisverlagingen van tucatinib of placebo zijn toegestaan. Tijdelijk stoppen van de dosis of stopzetting van de dosis tucatinib of placebo, trastuzumab en/of pertuzumab wordt ook toegestaan indien nodig voor de veiligheid van de proefpersoon. Bij afwezigheid van progressie kunnen proefpersonen die stoppen met trastuzumab en pertuzumab vanwege geneesmiddelgerelateerde toxiciteit, alleen tucatinib/placebo blijven ontvangen, en proefpersonen die stoppen met tucatinib/placebo kunnen doorgaan met trastuzumab en pertuzumab. Als een proefpersoon met trastuzumab of pertuzumab stopt, moet hij/zij beide stopzetten. Elk onderzoeksmiddel waarvoor een vertraging van ≥ 6 weken tussen opeenvolgende doses nodig is, moet worden stopgezet. Deze proefpersonen zullen nog steeds alle beoordelingen moeten voltooien zoals beschreven in het schema van gebeurtenissen.

De veiligheid zal gedurende het hele onderzoek door de sponsor worden gecontroleerd op een lopende, geblindeerde basis. Een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (IDMC) zal regelmatig alle relevante ongeblindeerde veiligheidsgegevens controleren zoals beschreven in een afzonderlijk IDMC-handvest. Nadat er ongeveer 30 proefpersonen gerandomiseerd zijn, zal de IDMC bijeenkomen om de veiligheidsgegevens te beoordelen. De registratie zal doorgaan tijdens de initiële veiligheidsbeoordeling van deze 30 proefpersonen. Op verzoek van de sponsor of IDMC kunnen ad-hocvergaderingen van de IDMC worden gehouden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Onderzoeksbehandeling, dosering en toedieningsweg: Tucatinib wordt om de 21 dagen oraal toegediend met 300 mg tweemaal daags (PO b.i.d.). Placebo voor tucatinib wordt om de 21 dagen PO b.i.d. toegediend. Trastuzumab en pertuzumab worden als volgt toegediend: - Trastuzumab wordt intraveneus (i.v.) toegediend in een dosis van 6 mg/kg of subcutaan (s.c.) in een vaste dosis van 600 mg, eenmaal om de 21 dagen. EN - Pertuzumab wordt om de 21 dagen i.v. toegediend met 420 mg. OF - Een vaste dosiscombinatie van 600 mg pertuzumab, 600 mg trastuzumab en 20.000 eenheden hyaluronidase wordt s.c. toegediend, eenmaal om de 21 dagen, in plaats van trastuzumab en pertuzumab afzonderlijk. Farmacokinetische beoordelingen: Bloedmonsters voor PK-beoordeling van dalwaarden van tucatinib worden bij alle proefpersonen afgenomen op dag 1 van cyclus 2 tot 6, voorafgaand aan toediening van tucatinib. Op dag 1 van cyclus 3 worden er na de dosis ook bloedstalen afgenomen voor PK-beoordelingen van piekwaarden van tucatinib 1 tot 4 uur na toediening van tucatinib. Plasmaconcentraties van tucatinib worden bepaald met behulp van gevalideerde vloeistofchromatografie (LC) massaspectrometrie (MS)/MS-methoden. De PK-parameters zullen samengevat worden door middel van beschrijvende statistiek. Beoordelingen van

biomarkers: HER2-status wordt centraal bevestigd. Raadpleeg inclusie criterium 1 voor meer details. Perifeer bloed en tumorweefsel worden afgenomen bij de screening/baseline. Verkennende, voorspellende en prognostische biomarkers geassocieerd met respons op of resistentie tegen tucatinib kunnen worden beoordeeld in perifeer bloed en weefsel. Biomarkerbeoordelingen in perifeer bloed en weefsel kunnen het meten omvatten van somatische mutaties bij de baseline in verband met kanker en ziektemarkers. Zie bijlage G voor meer informatie.

Inschatting van belasting en risico

Risico's en bijwerkingen van tucatinib

Vaak gemelde bijwerkingen (> 10% - bij 1 of meer op de 10 patiënten)

We hebben tucatinib getest bij bijna 1800 volwassenen. De meeste mensen die tucatinib

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

In totaal werden 80 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.

Veel mensen die dit medicijn gebruiken, kunnen deze bijwerkingen krijgen. Bij elke 100 mensen kunnen 10 of meer mensen deze bijwerkingen krijgen.

- Gevoel van misselijkheid
- Waterige ontlasting (diarree)
- Zich moe voelen (vermoeidheid)
- Overgeven (braken)
- Huiduitslag
- Moeite met poepen (constipatie)
- Hoesten
- Pijn in uw armen of benen (pijn in de ledematen)
- Rugpijn
- Hoofdpijn
- Infectie die kan leiden tot vaak en pijnlijk urineren (urine­weginfectie)
- Spierpijn (myalgie)
- Spier- en botpijn in uw borst (musculoskeletale pijn op de borst)
- Buikpijn (abdominale pijn)
- Hoge niveaus van leverenzymen (verhoogde leverfunctietesten). Dit kan betekenen dat u een probleem heeft met uw lever.
- Niet willen eten (anorexie)
- Zich duizelig voelen (duizeligheid)
- Zich buiten adem voelen (kortademigheid)

- Lage magnesiumgehalten in uw bloed (hypomagnesiëmie). U kan zich zwak voelen, een abnormale hartslag, spierkrampen of aanvallen hebben.
- Erg zweten tijdens het slapen (nachtelijk zweten)
- Infectie in de neus, sinussen of keel (infectie van de bovenste luchtwegen).

U kan

koorts, pijn of moeite met ademen hebben.

-Lage kaliumspiegels in uw bloed (hypokaliëmie). U kunt zich zwak of moe voelen. U kunt spierkrampen, een abnormale hartslag of moeite hebben met poepen.

-Koorts (pyrexie)

-Zwelling en zweren in de mond (stomatitis). Het kan zijn dat u pijn, zwelling of moeite heeft met slikken.

-Gewichtsverlies

Veelvoorkomende risico's en bijwerkingen

Sommige mensen die dit medicijn gebruiken, kunnen deze bijwerkingen krijgen. Op de 100 mensen kunnen tussen de 1 en 9 mensen deze bijwerkingen krijgen.

-Hoge concentraties bilirubine in het bloed, mogelijk veroorzaakt doordat uw lever niet goed werkt (hyperbilirubinemie). Dit kan gele ogen en huid veroorzaken of uw plas donker maken. Als dit gebeurt, zoek dan onmiddellijk medische hulp.

-Pijn in uw gewrichten (artralgie)

-Bloedneus (epistaxi)

Er werden ook problemen met de leverfunctie, ernstige diarree en verhoogde creatinewaarden gerapporteerd.

De andere geneesmiddelen gebruikt in deze studie zijn trastuzumab en pertuzumab. Deze geneesmiddelen kunnen ook bijwerkingen hebben. Omdat deze geneesmiddelen al op de markt zijn, verwijzen wij naar de bijsluiter.

Risico's en bijwerkingen van tucatinib plus trastuzumab en pertuzumab

Er kunnen ook bijwerkingen zijn van het krijgen van tucatinib, trastuzumab en pertuzumab, die

niet worden gevonden (of niet zo ernstig zijn) bij mensen die slechts één van deze

geneesmiddelen nemen. Dit is het eerste klinisch onderzoek waarin de combinatie van

tucatinib, trastuzumab en pertuzumab wordt bestudeerd. We kennen de bijwerkingen van het

combineren van deze geneesmiddelen nog niet. U kan bijwerkingen krijgen die mensen die

slechts één van de geneesmiddelen nemen niet hebben of die van u kunnen ernstiger zijn.

Risico's van de tumorbiopsie: De risico's van tumorbiopsieën zijn onder andere mogelijke pijn,

ongemak, bloeding, zwelling, littekenvorming, kneuzingen en infectie. Om deze risico's te verminderen zal de plaats van de biopsie verdoofd worden en zullen steriele technieken gebruikt worden.

Verder kunnen patiënten ook ongemakken ervaren van de intraveneuze infusie en bloedafname (irritatie en blauwe plekken); van de CT scans of MRIs (claustrofobisch gevoel, reactie op het contrastmiddel, minimaal stralingsrisico); van de MUGA scan (reactie op de tracer, minimaal stralingsrisico) of van de ECG (huidirritatie, lichte roodheid of branderig gevoel van de huid op de plaats waar de elektroden werden aangebracht).

Contactpersonen

Publiek

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104
Schiphol 1118CL
NL

Wetenschappelijk

Seagen B.V.

Evert van de Beekstraat 1-104
Schiphol 1118CL
NL

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 in aanmerking te komen voor het onderzoek, moeten proefpersonen voldoen aan de volgende criteria:

1. Centraal bevestigd HER2+ borstcarcinoom hebben volgens de 2018 richtlijnen van de American Society of Clinical Oncologists (ASCO)*College of American Pathologists (CAP) voorafgaand aan de randomisatie (gedefinieerd als een 3+-score bij immunohistochemie (IHC) en/of 2+ IHC en parallel positief bij IHC.
a. Weefselblokken of tumorcoupons moeten vóór de randomisatie worden ingediend en bevestigd als HER2+ door een door de sponsor aangewezen centraal laboratorium

2. Niet-reseceerbare lokaal gevorderde of gemetastaseerde (hierna aangeduid als *gevorderde*) ziekte hebben;

indien terugkerend (na [neo]adjuvante behandeling), moet er een minimaal behandelingsvrij interval van 6 maanden zijn van trastuzumab en pertuzumab die is ontvangen in de vroege borstkankersetting tot de diagnose van gevorderde HER2+ ziekte. Eerdere standaardbehandeling voor vroege borstkanker is toegestaan (bijv. eerdere ado*trastuzumab emtansine [T*DM1]); houdt echter rekening met exclusie criterium 1.

3. 4-8 cycli van studie-inductietherapie vóór de studie waaronder uitsluitend trastuzumab, pertuzumab en taxaan ontvangen hebben als eerstelijnsbehandeling voor gevorderde borstkanker voorafgaand aan registratie in het onderzoek.

Proefpersonen worden als geschikt beschouwd op voorwaarde dat ze zonder bewijs van ziekteprogressie zijn (naar het oordeel van de onderzoeker, d.w.z. CR, PR of SD) na voltooiing van de inductietherapie

a. Proefpersonen die < 6 cycli (d.w.z. 4*5 cycli) taxaan krijgen, zijn alleen

geschikt als het taxaan vroegtijdig werd stopgezet vanwege onverdraagbare toxiciteit (bijv. gedocumenteerde neuropathie die de functie beïnvloedt).

b. Proefpersonen mogen trastuzumab en pertuzumab krijgen gedurende 2 extra cycli (na voltooiing van chemotherapie) om de screeningsprocedures te kunnen voltooien. De onderzoeksbehandeling moet beginnen binnen 6 weken ($\pm$ 3 dagen) na de start van de laatste cyclus met trastuzumab en pertuzumab.

c. Proefpersonen mogen carboplatine krijgen tijdens de start van de inductietherapie in combinatie met trastuzumab, pertuzumab en taxaan gedurende maximaal 2 extra cycli (bijv. om de bevestiging van de diagnose van gemetastaseerde borstkanker te verkrijgen)

d. Proefpersonen die traditionele medicatie krijgen (bijv. de Chinese traditionele medicatie) en/of supplementen met mogelijke antikankereffecten tijdens de inductietherapie, blijven in aanmerking komen zelfs wanneer zij deze

- behandelingen gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling stopzetten.
4. Gekende hormoonreceptorstatus (volgens lokale richtlijnen; kan hormoonreceptorpositief [HR+] of negatief [HR*]) zijn
 5. Ten minste 18 jaar oud zijn, en wettelijk een volwassene zijn op het moment van toestemming en $\geq$ de leeftijd van meerderjarigheid volgens regionale vereisten
 6. Een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus hebben van 0 of 1.
 7. Voldoende leverfunctie hebben, gedefinieerd door het volgende:
 - a. Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times$ bovengrens van normaal (ULN), behalve voor proefpersonen met gekende ziekte van Gilbert die kunnen worden geregistreerd als het geconjugeerde bilirubine $\leq 1,5 \times$ ULN is
 - b. Transaminasen (aspartaataminotransferase/serum glutamaat oxaloacetic transaminase [AST/SGOT] en alanineaminotransferase/serum glutamaat pyruvaattransaminase [ALT/SGPT]) $\leq 3 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN als er levermetastasen aanwezig zijn)
 8. Adequate hematologische parameters hebben bij de baseline zoals gedefinieerd door:
 - a. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1 \times 10^3/\mu\text{l}$
 - b. Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$
 - c. Hemoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$
 - d. Bij proefpersonen die een transfusie krijgen vóór opname in het onderzoek, moet aan de bovenstaande hematologische parameters worden voldaan bij afwezigheid van een transfusie gedurende ≥ 14 dagen voorafgaand.
 - e. Bij proefpersonen die groeifactoren krijgen vóór opname in het onderzoek, moet aan de bovenstaande hematologische parameters worden voldaan bij afwezigheid van relevant gebruik van groeifactor gedurende ≥ 14 dagen voorafgaand.
 9. Een serum- of plasmacreatinine hebben $\leq 1,5 \times$ institutionele ULN.
 10. Een linkerventrieklejectiefractie (LVEF) $\geq 50\%$ hebben zoals beoordeeld door een echocardiogram (ECHO) of multiple-gated acquisition scan (MUGA) gedocumenteerd binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling.
 11. Voor vruchtbare proefpersonen gelden de volgende bepalingen:
 - a. Moeten een negatieve zwangerschapstest op serum of urine hebben (minimale gevoeligheid van 25 mIU/ml of equivalente eenheden bèta humaan choriongonadotrofine [β *hCG]) binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling. Een proefpersoon met een vals-positief resultaat en gedocumenteerde verificatie dat de proefpersoon niet zwanger is, komt in aanmerking voor deelname. Documentatie moet ofwel een echografie of een herhaalde zwangerschapstest bevatten om de vals-positieve aard van de zwangerschapstest te controleren.
 - 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 en tot ten

minste 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel

d. Indien seksueel actief op een manier die kan leiden tot zwangerschap, moeten consequent ten minste 2 aanvaardbare anticonceptiemethoden worden gebruikt (contraceptie). Minstens 1 moet zeer effectief zijn zoals gedefinieerd in bijlage C, te beginnen op het moment van geïnformeerde toestemming en gedurende het hele onderzoek en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel

12. Voor mannelijke proefpersonen gelden de volgende bepalingen:

a. Moeten ermee akkoord gaan om geen sperma te doneren, te beginnen op het moment van de geïnformeerde toestemming en gedurende de onderzoeksperiode en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel

b. Indien in staat kinderen te verwekken en seksueel actief met iemand in de vruchtbare leeftijd op een manier die kan leiden tot zwangerschap, moeten consequent ten minste 2 aanvaardbare anticonceptiemethoden worden gebruikt (contraceptie). Minstens 1 moet zeer effectief zijn zoals gedefinieerd in bijlage C, te beginnen op het moment van geïnformeerde toestemming en gedurende het hele onderzoek en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

c. Mannelijke proefpersonen die seksueel actief zijn met een persoon die zwanger is of borstvoeding geeft, moeten consequent een mannencondoom gebruiken, te beginnen op het moment van geïnformeerde toestemming en gedurende het hele onderzoek en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel

13. Ondertekende geïnformeerde toestemming geven volgens een toestemmingsdocument dat is goedgekeurd door een institutionele beoordelingscommissie of onafhankelijke ethische commissie (IRB/IEC) voorafgaand aan de start van onderzoeksgelateerde tests of procedures die geen deel uitmaken van de standaardzorg voor de ziekte van de proefpersoon

14. Bereid en in staat zijn om de onderzoeksprocedures na te leven

15. CZS Inclusie - Op basis van met contrastvloeistof versterkte magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) van de hersenen bij de screening, kunnen proefpersonen een van de volgende hebben:

a. Geen bewijs van hersenmetastasen

b. Onbehandelde hersenmetastasen die asymptomatisch zijn en geen onmiddellijke lokale behandeling vereisen en, indien geïdentificeerd op eerdere beeldvorming van de hersenen, zonder bewijs van progressie sinds de start van de eerstelijns inductietherapie met trastuzumab, pertuzumab en taxaan

c. Eerder behandelde hersenmetastasen die asymptomatisch zijn

i. Hersenmetastasen die eerder zijn

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

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

1. Eerder zijn behandeld met een tyrosinekinase-remmer die zich richt op HER2-en/of epidermale groeifactorreceptor (EGFR) waaronder pyrotinib, lapatinib, tucatinib, neratinib en afatinib (behalve neratinib indien gegeven in de uitgebreide adjuvante setting en ten minste 12 maanden zijn verstreken vanaf de laatste dosis neratinib tot de start van het onderzoeksmiddel) of momenteel deelnemen aan een ander interventioneel klinisch onderzoek
2. Kan om welke reden dan ook geen contrast-MRI van de hersenen ondergaan
3. Voorgeschiedenis van allergische reacties op trastuzumab, pertuzumab of verbindingen die chemisch of biologisch gelijkaardig zijn aan tucatinib, met uitzondering van infusiegerelateerde reacties van graad 1 of 2 op trastuzumab of pertuzumab die met succes werden behandeld, gekende allergie voor een van de hulpstoffen in de onderzoeksmiddelen, of overgevoeligheid voor muriene eiwitten
4. Positief zijn voor hepatitis B door expressie van oppervlakte-antigeen, positief voor actieve hepatitis C-infectie of de aanwezigheid van gekende chronische leverziekte. Proefpersonen die zijn behandeld voor hepatitis C-infectie zijn toegestaan als ze een gedocumenteerde aanhoudende virologische respons van ten minste 12 weken hebben, zoals gedocumenteerd volgens de lokale richtlijnen. De meest recente lokale richtlijnen moeten worden gevolgd met betrekking tot het testen van hepatitis B-DNA-niveaus door polymerasekettingreactie (PCR). Proefpersonen met hepatitis B DNA-niveaus volgens PCR die nucleosideanaloog of andere behandelingen vereisen, komen niet in aanmerking voor het klinische onderzoek.
5. Proefpersonen waarvan bekend is dat ze positief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) worden uitgesloten als ze aan een van de volgende criteria voldoen:
 - a. Aantal CD4+ T-cellen < 350 cellen/ μ l
 - b. Detecteerbare hiv-virale belasting
 - c. Voorgeschiedenis van een opportunistische infectie in de afgelopen 12 maanden
 - d. Gebruik van stabiele antiretrovirale therapie gedurende < 4 weken
6. Zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden vanaf het moment van geïnformeerde toestemming tot 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel
7. Niet in staat zijn om pillen te slikken of een belangrijke gastro-intestinale ziekte of operatie hebben die de adequate orale absorptie van geneesmiddelen zou uitsluiten
8. Een sterke CYP2C8-remmer hebben gebruikt binnen 5 halfwaardetijden van de remmer, of een sterke CYP3A4- of CYP2C8-inductor hebben gebruikt binnen 5 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling (zie bijlage D en bijlage E)
9. Huidige aandoeningen hebben van symptomatisch congestief hartfalen, onstabiele angina pectoris, ongecontroleerde hypertensie, of hartritmestoornissen of voorgeschiedenis van myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie
10. Andere medische, sociale of psychosociale factoren hebben die, naar het oordeel van de onderzoeker, de veiligheid of naleving van de onderzoeksprocedures kunnen beïnvloeden
11. Bewijs binnen 2 jaar voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling

- van een andere maligniteit waarvoor systemische behandeling nodig was
12. Aanhoudende toxiciteit $\geq$ graad 2 van eerstelijns inductietherapie (d.w.z. trastuzumab, pertuzumab en taxaan) met uitzondering van alopecie, neuropathie en nageltoxiciteit
13. Aanhoudende diarree $\geq$ graad 2 hebben
14. CZS Exclusie - Op basis van de MRI van de hersenen bij de screening en klinische beoordeling, mogen proefpersonen geen van de volgende voorbeelden hebben:
- a. Symptomatische hersenmetastase na CZS-gerichte lokale therapie
 - b. Progressie van hersenmetastasen sinds de start van de eerstelijnsbehandeling met trastuzumab, pertuzumab en taxaan
 - c. Aanhoudend gebruik van systemische corticosteroïden in een totale dagelijkse dosis van > 2 mg dexamethason (of equivalent). Voor proefpersonen die systemische steroïden nodig hebben voor het onder controle houden van comorbiditeiten (bijv. astma of auto-immuunziekten), mag de dagelijkse dosis niet hoger zijn dan 2 mg dexamethason (of equivalent).
 - d. Een onbehandelde hersenlaesie op een anatomische plaats die een risico kan vormen voor de proefpersoon (bijv. hersenstamlaesies). Proefpersonen die met succes een lokale behandeling voor dergelijke laesies ondergaan, kunnen, indien anderszins geschikt, na overleg met en goedkeuring door de medische monitor, de mogelijkheid krijgen om opnieuw te screenen.
 - e. Gekende of vermoede leptomeningeale ziekte (LMD) zoals gedocumenteerd door de onderzoeker
 - f. Slecht gecontroleerde aanvallen (> 1 /week) of andere persistente neurologische symptomen ondanks CZS-gerichte behandeling voor hersenmetastasen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-11-2023
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Phesgo
Generieke naam:	Trastuzumab and Pertuzumab
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:	21-12-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2024
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	CTIS2023-503826-37-00
EudraCT	EUCTR2021-002491-39-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05132582
CCMO	NL82490.041.22