

Een multicentrisch gerandomiseerd fase III-onderzoek ter vergelijking van de combinatie trastuzumab en capecitabine, met of zonder pertuzumab, bij patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker bij wie de ziekte is voortgeschreden na één lijn van op trastuzumab gebaseerde behandeling binnen de gemetastaseerde setting (PHEREXA)

Gepubliceerd: 04-02-2010 Laatste bijgewerkt: 02-05-2024

Vergelijking van de progressievrije overleving (PFS) tussen de beide behandelarmen op basis van beoordelingen door een onafhankelijk beoordelingscentrum (IRF).

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41586

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pherexa

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Covance

Overige ondersteuning: Hoffmann- la Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: capecitabine, gemetastaseerde borstkanker trastuzumab, pertuzumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling

* Vergelijking van de progressievrije overleving (PFS) tussen de beide behandelarmen op basis van beoordelingen door een onafhankelijk beoordelingscentrum (IRF).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelstellingen:

* Beoordeling van:

o totale overleving (OS)

o PFS gebaseerd op tumorbeoordelingen door de onderzoekers

o tijd tot progressie (TTP)

o tijd tot therapiefalen (TTF)

o algeheel objectief responspercentage (ORR) en percentage klinisch voordeel

(CBR), gebaseerd op beoordelingen door onderzoeker en IRF

o duur van objectieve respons

o veiligheid en verdraagbaarheid van trastuzumab plus capecitabine in

combinatie met pertuzumab

o correlatie tussen van tumorweefsels afkomstige biomarkers en klinische uitkomsten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het is nu vast komen te staan dat voortzetting van HER2 therapie, specifiek met trastuzumab, zeer gunstig is voor patiënten met gemetastaseerde borstkanker. Echter, het is nog onbekend hoe het beste de verschillende medicijnen gecombineerd kunnen worden om het voordeel voor de patiënt te maximaliseren, de toxiciteit te minimaliseren en de verdraagbaarheid te verhogen. Zie ook pagina 43 van het studieprotocol.

Doel van het onderzoek

Vergelijking van de progressievrije overleving (PFS) tussen de beide behandelarmen op basis van beoordelingen door een onafhankelijk beoordelingscentrum (IRF).

Onderzoeksopzet

Multicentrisch, gerandomiseerd, openlabel klinisch fase II-onderzoek. Patiënten worden gerandomiseerd in een 1:1 verhouding naar een van de volgende twee armen:

* Arm A: capecitabine + trastuzumab

* Arm B: capecitabine + trastuzumab + pertuzumab

Stratificatiefactoren zijn onder meer eerdere aandoening van het centrale zenuwstelsel (klinisch aan-/afwezig), meetbare vs. niet-meetbare ziekte bij baseline en respons op eerstelijnsbehandeling met trastuzumab (ja/nee, met respons gedefinieerd als PR of CR en geen respons als SD of PD).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten worden in een 1:1 verhouding gerandomiseerd in een van beide onderzoeksarmen: Arm A: trastuzumab + capecitabine Arm B: pertuzumab + trastuzumab +

capecitabine De onderzoeksmiddelen worden toegediend in cycli van 3 weken. Pertuzumab Naar arm B gerandomiseerde patiënten krijgen pertuzumab toegediend als een intraveneuze (IV) oplaaddosis van 840 mg voor cyclus 1 en 420 mg voor de daaropvolgende cycli. Pertuzumab wordt elke 3 weken toegediend tot er volgens de onderzoeker sprake is van radiologisch of klinisch aangetoonde ziekteprogressie, onbehandelbare toxiciteit of een verzoek van de patiënt om stopzetting. Trastuzumab: De patiënten in beide groepen krijgen over een periode van 90 minuten een IV oplaaddosis trastuzumab toegediend van 8 mg/kg gevolgd door doses van 6 mg/kg die elke 3 weken over een periode van 90 minuten worden toegediend. Capecitabine: Patiënten in arm A krijgen gedurende 14 dagen capecitabine 1250 mg/m² tweemaal daags ('s morgens en 's avonds, equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 2500 mg/m²) toegediend, gevolgd door een rustperiode van 7 dagen, wat elke 3 weken wordt herhaald. Patiënten in arm B krijgen gedurende 14 dagen capecitabine 1000 mg/m² tweemaal daags ('s morgens en 's avonds, equivalent aan een totale dagelijkse dosis van 2000 mg/m²) toegediend gevolgd door een rustperiode van 7 dagen, wat elke 3 weken wordt herhaald.

Inschatting van belasting en risico

* Belasting: Bij patiëntes die deelnemen aan dit onderzoek zal er vaker een MUGAscan, CT-scan en/of MRI scan worden gemaakt dan bij de standaard medische behandeling.

Verder zal de patiëntes worden gevraagd de gedragswijzen en invasieve procedures zoals beschreven bij E4 te ondergaan

* Risico's: De meest voorkomende gemelde bijwerkingen van pertuzumab zijn: diarree bij ongeveer 50% van de patiënten, allergische reacties, zoals koorts, koude rillingen, hypotensie (lage bloeddruk), kortademigheid, hoofdpijn, misselijkheid en/of braken bij ongeveer 40% van de patiënten, misselijkheid en vermoeidheid bij ongeveer 20% van de patiënten, huiduitslag bij 17% van de patiënten, braken en buikpijn bij ongeveer 10% van de patiënten, gebrek aan eetlust, roodheid en pijnlijke plekken in de mond, lichamelijke zwakte en gebrek aan kracht en jeuk bij 5 tot 10% van de patiënten.

De meest voorkomende gemelde bijwerkingen van trastuzumab (Herceptin®) zijn: diarree bij ongeveer 25% van de patiënten, allergische reacties, zoals koorts, koude rillingen, hypotensie (lage bloeddruk), kortademigheid, hoofdpijn, misselijkheid en/of braken bij ongeveer 40% van de patiënten, misselijkheid, vermoeidheid, braken en buikpijn bij meer dan 10% van de patiënten.

De meest voorkomende gemelde bijwerkingen van capecitabine (Xeloda®) zijn: hand-voetsyndroom, diarree, misselijkheid en/of braken, roodheid en pijnlijke plekken in de mond, koorts, verminderde hoeveelheid vocht in het lichaam, pijn op de borst, afname van het aantal rode en witte bloedcellen, mogelijk veranderingen in de leverfunctiewaarden, haaruitval, huiduitslag, vermoeidheid, zwakte, verlies van eetlust en gewichtsverlies, buikpijn, oogirritatie, hoofdpijn, duizeligheid, depressie en slapeloosheid.

Bij patiënten die worden behandeld met capecitabine zijn zeer zeldzame,

ernstige huidreacties (Syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse) geconstateerd.

Contactpersonen

Publiek

Covance

Avenue Marcel Thiry 77
Brussels 1200
BE

Wetenschappelijk

Covance

Avenue Marcel Thiry 77
Brussels 1200
BE

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)

Ziektespecifiek:

- 1.Pathologisch bevestigde borstkanker en gedocumenteerde gemetastaseerde ziekte.
- 2.HER2-positieve (FISH/CISH-positief of IHC 3+) gemetastaseerde borstkanker bevestigd door

een door de sponsor aangewezen centraal laboratorium. Beschikbaarheid van een in formaline gefixeerd, in paraffine ingebed tumorweefselmonster van de primaire tumor voor onderzoek naar geschiktheid (HER2-status) is verplicht (minimaal 6 objectglaasjes). Er wordt (indien beschikbaar) om extra tumorweefselmateriaal voor biomarkerbeoordeling verzocht.

3. Ziekteprogressie tijdens of na een op trastuzumab gebaseerde behandeling voor gemetastaseerde borstkanker in de eerste lijn.

4. Trastuzumab moet deel hebben uitgemaakt van de laatste voorgaande behandelkuur.

5. Eerdere behandeling volgens een behandelingschema met daarin opgenomen een taxaan.; Algemeen:

6. Vrouwelijke patiënten, leeftijd ≥ 18 jaar.

7. LVEF $\geq 50\%$ bij baseline (beoordeeld binnen 42 dagen voorafgaand aan randomisatie) zoals vastgesteld aan de hand van een 2D echocardiogram (ECHO) of MUGA (ECHO heeft de voorkeur). Als de patiënt is gerandomiseerd, moet tijdens het gehele onderzoek de LVEF volgens dezelfde methode, ECHO of MUGA, worden beoordeeld en, voor zover mogelijk, in dezelfde instelling.

8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performancestatus 0 of 1.

9. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten er mee instemmen gedurende de gehele onderzoeksbehandeling en 7 maanden na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling een zeer effectieve vorm van anticonceptie (patiënt en/of partner, bv. operatieve sterilisatie of volledige onthouding) toe te passen of twee effectieve vormen van anticonceptie, te weten een betrouwbare barrièremethode * condoom of afsluitend kapje (pessarium of portiokapje) met een zaaddodende schuim/gel/pasta/crème/zetpil * en een spiraaltje (IUD) of intra-uterien systeem (IUS). Periodieke onthouding (bijv. symptothermale methode, kalender- en post ovulatiemethode) en terugtrekken zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden. Postmenopauzaal wordt gedefinieerd als ≥ 12 maanden amenorroe.

10. Schriftelijke en ondertekende geïnformeerde toestemming (goedgekeurd door de onafhankelijke medisch-ethische toetsingscommissie) verkregen vóór aanvang van een van de protocolspecifieke procedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Gerelateerd aan kanker:

1. Eerdere behandeling met pertuzumab of capecitabine.
2. Gelijktijdige immuuntherapie of hormonale antikankertherapie.
3. Bestaande acute reversibele effecten door eerdere behandeling. Dit houdt in het algemeen in dat ten minste 3 weken moeten zijn verstreken sinds de vorige chemotherapeutische behandeling en ten minste 4 weken sinds eerdere (radicale) radiotherapie of een zware operatieve ingreep.
4. Voorgeschiedenis van een andere maligniteit die van invloed zou kunnen zijn op de naleving van het protocol of de interpretatie van de resultaten. Patiënten die met curatieve intentie zijn behandeld en ten minste 5 jaar ziektevrij zijn, komen in het algemeen wel in aanmerking, evenals patiënten die curatief zijn behandeld voor carcinoma in situ van de cervix of non-melanoma huidkanker.
5. Metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS-metastasen) die niet goed onder controle zijn

gebracht. In aanmerking komende patiënten moeten asymptomatisch zijn, mogen geen steroïden toegediend krijgen en mogen op zijn vroegst 1 maand na beëindiging van de radiotherapie in het onderzoek worden opgenomen. NB. In geval van een klinisch vermoeden van CZS-metastasen is een CT- of MRI-hersenscan verplicht (binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie).

6. Voorgeschiedenis van blootstelling aan ten minste een van de volgende cumulatieve doses antracyclinen:

- *doxorubicine of liposomale doxorubicine > 360 mg/m²

- *epirubicine > 720 mg/m²

- *mitoxantron > 120 mg/m²

- *idarubicine > 90 mg/m²

- *anders (bijv. liposomale doxorubicine of andere antracycline > het equivalent van 360 mg/m² doxorubicine)

- *als meer dan 1 antracycline is gebruikt, dan mag de cumulatieve dosis niet hoger zijn dan het equivalent van 360 mg/m² doxorubicine.

Hematologische functie, biochemische functie en orgaanfunctie:

7. Op het moment van rekrutering onbehandelde hypertensie (systolisch > 150 mmHg en/of diastolisch > 100 mmHg) of instabiele angina pectoris.

8. Voorgeschiedenis van CHF volgens een van de criteria van de New York Heart Association (NYHA) of ernstige hartritmestoornissen met de noodzaak van behandeling (met uitzondering van atriumfibrillatie en/of paroxismale supraventriculaire tachycardie).

9. Voorgeschiedenis van myocardinfarct in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.

10. Voorgeschiedenis van LVEF-afname tot minder dan 50% tijdens of na eerdere behandeling met trastuzumab of andere cardiale toxiciteit tijdens voorgaande behandeling met trastuzumab die staken van het gebruik van trastuzumab noodzakelijk maakte.

11. Dyspnoe in rust op het moment van rekrutering met de noodzaak van ondersteunende zuurstoftherapie of met aanzienlijke pleura-effusie.

Algemene exclusiecriteria

12. Ontoereikende orgaanfunctie, aangetoond door de volgende laboratoriumresultaten in de 28 dagen voorafgaand aan randomisatie:

- *absolute neutrofielentelling (ANC) < 1,5 x 10⁹/l

- *bloedplaatjestelling < 100 x 10⁹/l

- *hemoglobine < 5,6 mmol/l

- *serum (totaal) bilirubine > 1,5 x de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) (behalve in geval van gedocumenteerd syndroom van Gilbert bij de patiënt)

- *ASAT/SGOT of ALAT/SGPT > 2,5 x ULN (> 5 x ULN bij patiënten met levermetastasen)

- *spiegels van alkalische fosfatase > 2,5 maal de ULN bij screening/baseline (> 5 x ULN bij patiënten met levermetastasen of > 10 x ULN bij patiënten met botmetastasen)

- *matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis [creatinineklaring gelijk aan of lager dan 50 ml/min (berekend volgens Cockcroft en Gault, zie bijlage 2)] of serumcreatinine > bovengrens van de normaalwaarde (ULN)

- *internationale genormaliseerde ratio (INR) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) > 1,5 x ULN (tenzij bij therapeutische stolling)

13. Op moment van rekrutering ernstige, onbehandelde systemische ziekte (bijv. klinisch aanzienlijke cardiovasculaire, pulmonale of metabole ziekte, wondgenezingsaandoeningen, zweren of botfracturen).

14. Aanwijzingen voor een andere ziekte, metabole of psychische functiestoornis, een

bevinding bij lichamelijk onderzoek of klinisch laboratoriumonderzoek waardoor redelijkerwijs een vermoeden ontstaat van een ziekte of aandoening die het gebruik van een onderzoeksmiddel contra-indiceert of die van invloed kan zijn op het naleven van de onderzoeksprocedures door de patiënt of waardoor bij de patiënt een hoog risico ontstaat van complicaties door de behandeling.

15. Patiënten met insulineafhankelijke diabetes.

16. Een zware operatieve ingreep of aanzienlijk traumatisch letsel in de 28 dagen voorafgaand aan het begin van de onderzoeksbehandeling of een mogelijke noodzaak van een zware operatieve ingreep tijdens toepassing van de onderzoeksbehandeling met volledig herstel.

17. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

18. Gelijktijdige behandeling met andere experimentele geneesmiddelen. Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksgeneesmiddel in de 30 dagen voorafgaand aan de screening voor het onderzoek.

19. Op het moment van rekrutering bekende infectie met hiv, HBV of HCV.

20. Actieve infectie in de 14 dagen na randomisatie die het gebruik van antibiotica noodzakelijk maakt.

21. Op het moment van rekrutering langdurige dagelijkse behandeling met corticosteroïden (dosis equivalent aan > 10 mg/dag methylprednison) (met uitzondering van inhalatiesteroïden).

22. Bekende overgevoeligheid voor een van de onderzoeksmiddelen of hulpstoffen daarin. Voorgeschiedenis van ernstige en onverwachte reacties op behandeling met fluoropyrimidines.

23. Malabsorptiesyndroom, ziekte die de maag-darmfunctie aanzienlijk aantast, maag- of dunne darmresectie of colitis ulcerosa.

24. Psychiatrische handicap die volgens de onderzoeker van invloed is op de therapietrouw ten aanzien van het gebruik van orale geneesmiddelen.

25. Bekende deficiëntie of familiale voorgeschiedenis van deficiëntie van dihydropyrimidinedehydrogenase.

26. Noodzaak van gelijktijdig gebruik van het antivirale middel sorivudine of chemisch verwante analoge, zoals brivudine.

27. Levensverwachting <12 weken.

28. Onbereikbaar voor behandeling en/of follow-up of niet bereid de voorwaarden van het protocol na te komen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-09-2011
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Herceptin
Generieke naam:	Trastuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	Pertuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeloda
Generieke naam:	Capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2010

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2013

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2008-006801-17-NL
CCMO	NL29687.029.10