

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, equivalentie-, multicentrische, fase III-studie met parallelle groepen ter vergelijking van de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van HD201 ten opzichte van Herceptin® bij patiënten met HER2+ vroege borstkanker

Gepubliceerd: 22-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling van deze studie is om equivalentie aan te tonen inzake het totale pathologische volledige responspercentage (total pathological complete response rate, tpCR) bij patiënten die behandeld werden met HD201 plus chemotherapie in...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46391

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Troika

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

operabele vroege borstkanker in stadium II en III, Patiënten met HER2-positieve

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Archemin

Overige ondersteuning: Prestige Biopharma Pte Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Trastuzumab, Troika, Vroege borstkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

tpCR gedefinieerd als volledige afwezigheid van kankercellen in de borst en in de oksellymfknoten (ypT0/is, ypN0), beoordeeld in een tijdens de operatie afgenomen monster.

Secundaire uitkomstmaten

Werkzaamheid:

* bpCR gedefinieerd als volledig verdwijnen van kankercellen in de borst (ypT0/is) op het moment van de operatie.

* Algemene responspercentage (ORR), gedefinieerd als het aandeel patiënten van wie de beste algemene respons ofwel volledige respons (CR) is ofwel gedeeltelijke respons (PR), zoals beoordeeld via echografie en mammografie en klinisch onderzoek voorafgaand aan de operatie.

* Algehele overleving (OS), gedefinieerd als de tijd vanaf de randomisatie tot overlijden door om het even welke oorzaak

* Voorvalvrije overleving (EFS), gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot ziekteprogressie of overlijden door om het even welke oorzaak.

Veiligheid en verdraagbaarheid:

* Veiligheid en verdraagbaarheid worden beoordeeld aan de hand van de NCI CTCAE en CTC V4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events en Common Terminology Criteria versie 4.03).

* Cardiale disfunctie zal worden gemonitord door een 12-taks ecg en meting van de LVEF via echocardiografie of MUGA-scan.

* Vitale parameters

* Klinische laboratoriumparameters

Immunogeniciteit:

Incidentie van menselijke antilichamen tegen trastuzumab bij de uitgangswaarde voorafgaand aan de operatie, bij het einde van de studie en één jaar na voltooiing van behandeling met trastuzumab.

Farmacokinetiek (en Cdal):

Monsterafname zal plaatsvinden bij alle patiënten. In cyclus 5 (week 12) en cyclus 8 (week 21) zullen monsters afgenomen worden voorafgaand aan de toediening van de behandeling (Cdal).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Trastuzumab is een belangrijke component geworden in de zorg voor patiënten met HER2-positieve borstkanker. Echter, de hoge kosten van Herceptin® therapie is een last voor de gezondheidszorg en in vele landen, patiënten hebben slechts een beperkte toegang tot behandeling met biologics vanwege de hoge kosten van de therapie. Om deze redenen, minder dure alternatieven voor Herceptin® wordt gezocht. Dit doel kan worden bereikt, ten minste gedeeltelijk, door de introductie van nieuwe biosimilars. Biosimilars zijn meestal goedkoper dan hun referentie-producten en kunnen daarom de toegang tot een drug vergroten. In de

TROIKA onderzoek, de voorgestelde biosimilar HD201 zal worden vergeleken met de referentie product Herceptin®. Het doel van het onderzoek is het aantonen van de gelijkwaardigheid van de HD201 en Herceptin® in termen van werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is om equivalentie aan te tonen inzake het totale pathologische volledige responspercentage (total pathological complete response rate, tpCR) bij patiënten die behandeld werden met HD201 plus chemotherapie in vergelijking met dat van patiënten die behandeld werden met Herceptin® plus chemotherapie. Het tpCR zal beoordeeld worden op het ogenblik van operatie, na voltooiing van neoadjuvante behandeling na 24 weken.

Secundaire doelstelling:

- * Het vergelijken van het totale pathologische volledige responspercentage in de borst (breast pathological complete response rate, bpCR) tussen de twee groepen op het moment van de operatie.
- * Het vergelijken van het algemene responspercentage (overall response rate, ORR) tussen de twee groepen op het moment van de operatie.
- * Het vergelijken van de voorvalvrije overleving (event-free survival, EFS) tussen de twee behandelingsgroepen, 2 jaar na het einde van de behandeling.
- * Het vergelijken van de algehele overleving (overall survival, OS) tussen de twee behandelingsgroepen, 2 jaar na het einde van de behandeling.
- * Het vergelijken van de immunogeniciteit van HD201 en Herceptin®.
- * Het vergelijken van de veiligheid en verdraagbaarheid tussen de twee behandelingsgroepen.
- * Het vergelijken van de FK dalwaarden van HD201 en Herceptin®.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, dubbelblinde, equivalentie-, multicentrische, internationale, fase III-studie met parallele groepen.

500 patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker (early breast cancer, EBC) zullen gerandomiseerd worden (1:1) om ofwel HD201 in combinatie met chemotherapie te krijgen (n=250), ofwel Herceptin® in combinatie met chemotherapie (n=250).

HD201 of Herceptin® wordt elke 3 weken toegediend gedurende 8 cycli (24 weken). Neoadjuvante chemotherapie wordt als volgt toegediend:

Cycli 1-4: Docetaxel IV 75 mg/m² op dag 1 van elke cyclus.

Cycli 5-8: EC op dag 1 van elke cyclus:

- * Epirubicine IV 75 mg/m²
- * Cyclofosfamide IV 500 mg/m²

Na toediening van de laatste dosis neoadjuvant onderzoeksmiddel wordt binnen 3-8 weken een operatie uitgevoerd, gevolgd door een neoadjuvante

behandelingsperiode van 10 cycli.

Na stopzetting van de onderzoeksmedicatie leggen de patiënten 4 weken ($\pm$ 2 dagen) na de laatste toediening van onderzoeksmedicatie een bezoek voor einde van behandeling (End of Treatment, EOD) af, gevolgd door een opvolgingsperiode van 2 jaar.

Monsterafname voor farmacokinetische (FK) analyse (bepaling van C_{dal}-waarden) vindt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

Vergeleken met een standaardbehandeling, zou dit onderzoek niet leiden tot extra lasten/ongemak.

Contactpersonen

Publiek

Archemin

Lange Nieuwstraat 1
Mechelen 2800
BE

Wetenschappelijk

Archemin

Lange Nieuwstraat 1
Mechelen 2800
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)

1. In staat en bereid zijn om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven¹.
2. Vrouwen van ten minste 18 jaar oud.
3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatie-status (PS) < 2.
4. Bekende hormoonreceptorstatus (oestrogeenreceptor en progesteronreceptor).
5. Overexpressie van HER2, zoals beoordeeld door
 - o Immunohistochemie (IHC) of
 - o Fluorescentie-in-situhybridisatie (FISH); FISH-positief wordt gedefinieerd als een FISH versterkingsratio * 2,0/aantal HER2-genkopieën per cel > 2
 - o Chromogene-in-situhybridisatie (CISH-positief)
 - o Patiënten met IHC-score 3+ of positieve FISH/CISH-test
 - o Patiënten met IHC-score 2+ moeten ook een positieve FISH/CISH-test hebben.
6. LVEF * 50% of binnen het normale niveau van de instelling, zoals beoordeeld door echocardiografie of MUGA-scan.
7. Levensverwachting > 12 weken.
8. Voldoende beenmergfunctie, zoals aangetoond door het volgende:
 - o Absoluut aantal neutrofielen * 1500/*l
 - o Hemoglobine * 9 g/dl
 - o Aantal bloedplaatjes * 100.000/*lTot 5% afwijking is aanvaardbaar.
9. Voldoende lever- en nierfunctie, zoals aangetoond door het volgende:
 - o Creatinineklaring * 60 ml/min
 - o Totale bilirubine * 1,5 x de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN)
 - o ASAT (SGOT) en ALAT (SGPT) * 2,5 x ULNTot 10% afwijking is aanvaardbaar.
10. In staat zich te houden aan het studieprotocol.
11. Vrouwelijk patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling, en moeten ermee instemmen om doeltreffende anticonceptie te gebruiken (intra-uterien middel, pessarium, pessarium met zaaddodend middel of een betrouwbare barrièremethode, bijv. condoom, of condoom met zaaddodend middel) in de loop van de hele studieperiode en gedurende 7 maanden na het stopzetten van het onderzoeksmiddel.

12. Niet-metastatische, unilaterale, pas gediagnosticeerde, operabele vroege borstkanker (EBC) van klinisch stadium II en III waaronder inflammatoire borstkanker.
- o Histologisch bevestigd primair invasief carcinoom van de borst

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Metastatische (stadium IV) met uitzondering van supraclaviculaire lymfomen.
2. Bilaterale borstkanker
3. Multicentrische borstkanker
4. Voorgeschiedenis van eender welke eerdere invasieve borstcarcinomen, behalve voor proefpersonen met een voorgeschiedenis van ductaal carcinoom in situ (DCIS) dat operatief behandeld werd.
5. Voorgeschiedenis van maligne neoplasmen binnen 5 jaar voorafgaand aan randomisatie, behalve voor curatief behandeld carcinoom in situ van de baarmoederhals, basaalceldcarcinoom van de huid of plaveiselcelcarcinoom van de huid (maligne neoplasmen die zich meer dan 5 jaar voorafgaand aan randomisatie hebben voorgedaan, zijn toegestaan indien ze enkel op operatieve wijze curatief behandeld werden).
6. Eerdere voorgeschiedenis van bestralingstherapie, antineoplastische immunotherapie, antineoplastische chemotherapie of biotherapie (waaronder eerdere op HER2 gerichte therapie).
7. Ingrijpende operatie binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie.
8. Ernstige hartziekte die gebruik van trastuzumab uit zou sluiten, zoals:
 - o voorgeschiedenis van gedocumenteerd congestief hartfalen (CHF) (New York Heart Association, NYHA, hartziekte van klasse III of hoger)
 - o LVEF < 50% via echocardiografie of MUGA-scan
 - o angina pectoris die medicatie vereist
 - o bewijs van transmuraal infarct op een elektrocardiogram (ecg)
 - o niet onder controle zijnde hypertensie (systolisch > 180 mmHg en/of diastolisch > 100 mmHg)
 - o klinisch significante valvulaire hartziekte
 - o niet-gecontroleerde aritmieën met hoog risico.
9. Ernstige longziekte, voldoende om dyspneu te veroorzaken in rust of die bijkomende zuurstofbehandeling vereist.
10. Bekende voorgeschiedenis van actieve infectie met het hepatitis B-virus (HBV) en het hepatitis C-virus (HCV).
11. Bekende hiv-infectie, zoals gemeld door de patiënt.
12. Een andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening, of een afwijking in laboratoriumwaarden waarvan het risico kan toenemen bij deelname aan de studie of door de toediening van het onderzoeksmiddel, of die de interpretatie van de onderzoeksresultaten kan bemoeilijken en die, naar het oordeel van de onderzoeker, de patiënt ongeschikt zou maken voor opname in deze studie.
13. Bekende overgevoeligheid voor de onderzoeksmiddelen, niet-onderzoeksmiddelen of eender welke van de bestanddelen of hulpstoffen van de onderzoeksmiddelen of niet-onderzoeksmiddelen.

14. Bekende overgevoeligheid voor muriene eiwitten.
15. Reeds aanwezige perifere sensorische of motorische neuropathie * graad 2 (zoals gedefinieerd volgens NCI-CTCAE v4.03).
16. Zwangere vrouw of vrouw die borstvoeding geeft. Een zwangerschapstest is vereist voor alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd, waaronder vrouwen bij wie de menopauze begon binnen 2 jaar voorafgaand aan randomisatie. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten ermee instemmen anticonceptie te gebruiken tijdens de studie en gedurende 7 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel.
17. Deelname aan gelijk welke klinische studie of het ondergaan van gelijk welk experimentele therapie tijdens de 1 maand durende periode onmiddellijk voorafgaand aan de toediening van de eerste dosis.
18. Patiënten die niet bereid zijn de studievereisten op te volgen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte 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: Trastuzumab
Generieke naam: Trastuzumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-01-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Afgewezen
Datum: 08-02-2018
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

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	EUCTR2016-004019-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03013504
CCMO	NL64434.028.17