

Doelgerichte therapie zonder chemotherapie bij HER2-positieve borstkanker: de TRAIN-4 studie

Gepubliceerd: 20-09-2023 Laatst bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518192-61-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Uitzoeken hoe veilig het nieuwe middel tucatinib is wanneer het gecombineerd wordt met de bekende middelen trastuzumab en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53609

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TRAIN-4

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Borstkanker, HER2-positieve borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Seagen Inc. (volledige dochteronderneming van Pfizer Inc.)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, De-escalatie, HER2-positief, Neoadjuvant

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie en ernst van bijwerkingen tot 30 dagen na de laatste toediening van studiemedicatie.

Secundaire uitkomstmaten

- Incidentie van ernstige bijwerkingen tot 30 dagen na de laatste toediening van studiemedicatie
- Incidentie van ziekteprogressie tijdens neoadjuvante behandeling, gedefinieerd als minstens 20% toename in *FTV gemeten met de langste diameter op MRI of duidelijke nieuwe laesies op (18)F-FDG PET
- Incidentie van dosisreducties en stopzetten van de behandeling
- Radiologische complete respons, gedefinieerd als de afwezigheid van pathologische aankleuring op MRI borst
- Pathologische complete respons (ypT0/is N0) bij operatie bij patiënten behandeld zonder chemotherapie, en overall
- Residual Cancer Burden (RCB, 0-III) bij operatie bij patiënten behandeld zonder chemotherapie, en overall
- Event-vrije overleving (EFS), gedefinieerd als de tijd tussen ziekteregistratie en ziekteprogressie resulterend in operabiliteit, recidief of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich als eerst voordoet, na 3, 5 en 10 jaar na registratie
- Totale overleving (OS), gedefinieerd als de tijd tussen registratie en

overlijden door welke oorzaak dan ook, op 3, 5 en 10 jaar na registratie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Borstkanker is in te delen in vier verschillende soorten op basis van de behandelmogelijkheden: hormoongevoelig en HER2-negatief, hormoongevoelig en HER2-positief, hormoonongevoelig en HER2-positief, en hormoonongevoelig en HER2-negatief. Bij u is HER2-positieve borstkanker (hormoongevoelig of -ongevoelig) vastgesteld. Bij HER2-positieve borstkanker zit er veel HER2 op de kankercellen. Daardoor krijgen de kankercellen veel signalen om te groeien en te delen. Bij dit type borstkanker komt u in aanmerking voor doelgerichte therapie. Hierbij wordt gebruikt gemaakt van medicijnen die specifiek gericht zijn op het HER2-eiwit. Voorbeelden van dergelijke doelgerichte middelen zijn trastuzumab en pertuzumab. Sinds de komst van deze geneesmiddelen zijn de uitkomsten van patiënten enorm verbeterd. Daarnaast geven ze minder vaak en minder gevaarlijke bijwerkingen dan chemotherapie omdat ze, in tegenstelling tot chemotherapie, vooral gericht zijn op de tumorcellen, en minder op gezonde cellen. Doelgerichte therapie wordt nu echter nog altijd gecombineerd met chemotherapie. Uit eerdere onderzoeken is gebleken dat sommige patiënten met uitsluitend doelgerichte therapie (met trastuzumab en pertuzumab) behandeld kunnen worden. Dit geldt echter voor een minderheid van de patiënten.

Tucatinib is een relatief nieuw medicijn dat ook doelgericht op het HER2-eiwit werkt. Tucatinib wordt al gebruikt om patiënten met uitgezaaide borstkanker te behandelen. Dit geeft goede resultaten. Een voordeel van tucatinib, net als andere doelgerichte medicijnen, is dat het minder zware bijwerkingen geeft dan chemotherapie. Daarnaast heeft onderzoek aangetoond dat tucatinib ook goede resultaten geeft bij patiënten met uitzaaiingen in de hersenen, iets dat tot nu toe bij trastuzumab en pertuzumab niet het geval was. Door tucatinib te combineren met trastuzumab en pertuzumab én door patiënten te selecteren die een grote kans hebben op een goede reactie van de ziekte op doelgerichte therapie, verwachten we dat nog meer patiënten helemaal zonder chemotherapie behandeld kunnen worden. Aangezien we weten dat chemotherapie veel nadelige effecten op zowel de korte als lange termijn veroorzaakt, zou dit een enorme verbetering zijn in de behandeling van HER2-positieve borstkanker.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-518192-61-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Uitzoeken hoe veilig het nieuwe middel tucatinib is wanneer het gecombineerd

wordt met de bekende middelen trastuzumab en pertuzumab.

Onderzoeksopzet

Fase Ib, single center studie.

Deelnemende patiënten starten met drie kuren met trastuzumab, pertuzumab en tucatinib. Een kuur duurt drie weken waarbij op de eerste dag trastuzumab en pertuzumab via het infuus worden toegediend. Tucatinib is beschikbaar in tabletvorm en wordt dagelijks ingenomen tijdens de gehele kuur.

Tijdens behandeling in de TRAIN4-studie wordt om de drie kuren een MRI-scan van de borst gemaakt. Indien de tumor na de derde kuur voldoende is afgenomen, wordt de behandeling voortgezet voor nog eens zes kuren. Indien de tumor echter onvoldoende is afgenomen, wordt gestopt met tucatinib en wordt chemotherapie aan de behandeling toegevoegd. Het schema bestaat dan uit paclitaxel, trastuzumab, carboplatin en pertuzumab (PTC-Ptz). PTC-Ptz kuren behoren tot de standaardbehandeling voor patiënten met HER2-positieve borstkanker.

Hierna worden deelnemende patiënten geopereerd. Na de operatie worden patiënten volgens de landelijke richtlijn behandeld, bijvoorbeeld met chemotherapie, bestraling en/of hormoontherapie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij dit onderzoek is geen sprake van een interventie- of controlegroep. Patiënten zullen behandeld worden aan de hand van bovenstaand schema (zie >Onderzoeksopzet>).

Inschatting van belasting en risico

Belasting

Patiënten moeten wat vaker dan gebruikelijk naar het ziekenhuis komen voor controle/onderzoeken:

- Tijdens de eerste drie kuren één keer per week controle door onderzoeksarts + labcontrole, daarna driewekelijks (zie voor een uitgebreider overzicht de proefpersoneninformatie).
- Er zal twee keer extra een MRI-scan gemaakt worden.
- Er zal één keer extra een PET-scan gemaakt worden.
- Op twee momenten worden er twee buisjes bloed extra afgenomen voor wetenschappelijk onderzoek (ctDNA).
- Bij screening worden er drie extra biopten afgenomen voor translationeel onderzoek.

Risico

Trastuzumab, pertuzumab en de PTC-Ptz kuren zijn al geregistreerd als standaardbehandeling bij HER2-positieve borstkanker en vallen dus onder de reguliere zorg. Tucatinib is echter (nog) geen standaardbehandeling en zal als studiemedicatie worden toegediend. De belangrijkste bijwerkingen hiervan zijn diarree, het ontstaan van aften of zweertjes in de mond, leverproblemen,

huiduitslag en bloedneuzen. Vanwege de verhoogde kans op diarree krijgen patiënten loperamide voorgeschreven zodat zij hiermee snel kunnen beginnen indien nodig. Daarnaast worden patiënten vaker dan gebruikelijk gemonitord en wordt er frequent bloed geprikt, zodat er bij evt. bijwerkingen snel ingegrepen kan worden.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

1. Ondertekend toestemmingsformulier
2. Histologisch bevestigde primaire infiltrerende borstkanker
3. Stadium II-IIIa borstkanker o.b.v. TNM-stadiering
4. HER2 overexpressie, gedefinieerd als >10% van de invasieve tumorcellen (IHC 3+)
5. Bekende oestrogeen- en progesteron receptor expressie van de invasieve tumor
 - a. ER-negatief of PR-negatief is gedefinieerd als <10% van de invasieve tumorcellen
6. WHO performance status 0-1
7. Leeftijd ≥ 18 jaar
7. LVEF $\geq 50\%$, gemeten m.b.v. echocardiografie of MUGA
8. Patiënt komt in aanmerking voor neoadjuvante behandeling
9. Laboratorium vereisten binnen 21 dagen voor inclusie:
 - a. Adequate beenmergfunctie (ANC $\geq 1.5 \times 10^9/l$, trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$)
 - b. Adequate leverfunctie (ALAT, ASAT en bilirubine ≤ 2.5 keer de bovengrens van normaal)
 - c. Adequate nierfunctie: kreatinine klaring $>50\text{ml/min}$ berekend volgens Cockcroft-Gault of MDRD

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zwangerschap of borstvoeding
2. Eerdere of huidige andere maligniteit tenzij behandeld zonder systemische therapie en meer dan vijf jaar geleden
3. Psychologische, familiale, sociologische of geografische omstandigheden die de naleving van het studieprotocol en follow-up schema kunnen belemmeren
4. Gebruik van een sterke CYP3A4 of CYP2C8 remmer binnen vijf halfwaardetijden van de remmer, of gebruik van een sterke CYP3A4 of CYP2C8 inductor binnen vijf dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de studiemedicatie
5. Bekende chronische leverziekte
6. Voorgeschiedenis van inflammatoire darmziekte of darmresectie
7. Contra-indicaties voor het ondergaan van een MRI-scan
8. Inflammatoire borstkanker, cT4 en/of cN3 tumoren
9. Occult primaire borstkanker (cT0)
10. Bilaterale borstkanker

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-12-2023
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Herceptin
Generieke naam:	Trastuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Perjeta
Generieke naam:	Pertuzumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Tukysa
Generieke naam:	Tucatinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2023
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2024
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	CTIS2024-518192-61-00
EudraCT	EUCTR2022-002784-29-NL
CCMO	NL81763.041.22