

MA

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER2-negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) gen.

Sponsor:

Professor, ph.D. Bent Ejlersen, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet

Forsøgsansvarlig, koordinerende investigator:

Professor, dr. med. Dorte Nielsen, Onkologisk Afdeling ¹⁾

Investigatorer:

Læge Iben Kümler, Onkologisk Afdeling ¹⁾

Professor, overlæge, dr.med. Marianne Ewertz. Onkologisk Afdeling ³⁾

Ledende overlæge Peter Michael Vestlev, Klinisk Onkologisk Klinik ⁴⁾

Overlæge Eva Harder, Onkologisk-Palliativ Afdeling ⁵⁾

Overlæge Erik Hugger Jakobsen, Onkologisk Afdeling ⁶⁾

Overlæge Adam Luczak, Onkologisk Afdeling ⁷⁾

Professor, dr.med. Nils Brünner, Afdelingen for Patobiology, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet²⁾

Overlæge Eva Balslev, Patologisk Afdeling¹⁾

Ledende projektsygeplejerske Birgitte Christiansen, Onkologisk Afdeling¹⁾

¹⁾ Herlev Hospital, 2730 Herlev, Danmark.

- 2) Københavns Universitet, 1870 Frederiksberg C.
3) Odense Universitetshospital, 5000 Odense C
4) Roskilde Sygehus, 4000 Roskilde
5) Hillerød Hospital, 3400 Hillerød
6) Vejle Sygehus, 7100 Vejle
7) Aalborg Universitets Hospital, 9000 Aalborg

”Trial Office”

DBCG

Strandboulevarden 47

Bygning C, st

2100 Kbh. Ø

Monitor:

Koordinerende: Københavns Universitets GCP-enhed

Øvrige GCP enheder

Underskriftside

Undersøgelsen vil blive udført i overensstemmelse med ICH-GCP (E6). Alt personale som er ansvarlige for undersøgelsens udformning og gennemførelse har gennemgået GCP-kursus.

Underskriften nedenfor godkender protokollen og dens bilag og har til formål at sikre at forsøget gennemføres i overensstemmelse med protokollen.

Idet jeg har læst og forstået de i protokollen indeholdte krav og forpligtigelser, indvilliger jeg i at gennemføre det kliniske forsøg i henhold til nationale love og internationale retningslinier for god klinisk praksis.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Sponsor

Bent Ejlersen, professor, pd.D.

Onkologisk Klinik

Rigshospitalet

Blegdamsvej 9

2100 Kbh. Ø

e-mail: bent.ejlertsen@rh.regionh.dk

Dato

Underskrift

Principal investigator

Dorte Nielsen, professor, overlæge, dr. med.

Onkologisk afdeling

Herlev Hospital

Herlev Ringvej 75

2730 Herlev

E-mail: Dorte.Nielsen.01@regionh.dk

Tlf.: 38 68 23 44

Dato

Underskrift

Investigator

Iben Kümler, læge, Ph.d stud.

Onkologisk afdeling

Herlev Hospital

Herlev Ringvej 75

2730 Herlev

E-mail: iben.kumler@regionh.dk

Tlf.: 38 68 95 98

Dato

Underskrift

Investigator

Marianne Ewertz, professor, overlæge, dr.med

Onkologisk afdeling

Odense Universitet Hospital

Sdr. Boulevard 29

5000 Odense C

E-mail: marianne.ewertz@ouh.regionsyddanmark.dk

Tlf.: 65 41 29 65

Dato

Underskrift

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Investigator

Peter Michael Vestlev, ledende overlæge
 Klinisk Onkologisk afdeling
 Roskilde Sygehus
 Køgevej 7-13
 4000 Roskilde
 E-mail: pmv@regionsjaelland.dk
 Tlf: 47 32 49 01

Dato

Underskrift

Investigator

Eva Harder, overlæge
 Onkologisk-Palliativ afdeling
 Hillerød Hospital
 Dyrehavevej 29
 3400 Hillerød
 E-mail: ehfr@top.local
 Tlf.: 48 29 73 09

Dato

Underskrift

Investigator

Erik Hugger Jakobsen, overlæge
 Onkologisk afdeling
 Vejle Sygehus
 Kabbeltoft 25
 7100 Vejle
 E-mail: erik.hugger.jakobsen@slb.regionsyddanmark.dk
 Tlf.: 79 40 60 15

Dato

Underskrift

Investigator

Adam Luczak, overlæge
 Onkologisk afdeling
 Aalborg Universitets Hospital
 Hobrovej 18-22
 9000 Aalborg
 E-mail: adal@rn.dk
 Tlf.: 99 32 34 75

Dato

Underskrift

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2
 Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og
 Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Protokol synopsis

Titel	En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER2-negativ brystkræft og øget antal kopinummer af topoisomerase 1 (<i>TOP1</i>) gen
Studiedesign	Fase II-undersøgelse
Primært formål	Tumorrespons i henhold til RECIST kriterier version 1.1
Sekundære mål	<ul style="list-style-type: none"> a) Tid til progression b) Overlevelse c) Toksicitet
Parakliniske effektmål	Korrelationen mellem kendte markører i væv (hormonreceptor status, Ki67, HER2 og top II α) og øget antal kopinummer af <i>TOP1</i> samt <i>TOP1</i> mutationsstatus og <i>TOP1</i> mRNA expression og kliniske parametre i væv fra primær tumor (respons, tid til progression, overlevelse)

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1(*TOP1*) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

<p>Patientpopulation</p>	<p>Inklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informeret skriftligt og mundtligt samtykke • Alder over 18 år • Performance status 0-2 og forventet levetid ≥ 3 måneder • Histologisk eller cytologisk dokumenteret adenokarcinom i mamma • Lokal avanceret eller metastatisk sygdom • HER2- negativ sygdom • <i>TOP1</i> gen kopiantal i maligne celler i primærtumor eller metastase(r) ≥ 4 • Progressiv sygdom • Målelig sygdom iht. RECIST kriterier version 1.1 • Al tidligere endokrin behandling er tilladt • Maximalt 3 tidligere kemoterapi- regimer for lokal avanceret eller metastatisk sygdom • Neutrofil antal (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$ • Normal leverfunktion med bilirubin $< 1,5 \times \text{UNL}$ (øvre normal grænse) og ASAT/ALAT $< 5 \times \text{UNL}$ <p>Eksklusionskriterier:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Samtidig eller anden malign sygdom bortset fra basalcellekarcinom og carcinoma in situ cervicis uteri • Cytotoksisk behandling eller eksperimentel behandling inden for 14 dage før inklusion • Gravide eller ammende kvinder. Hos fertile kvinder sikres dette med negativ graviditetstest • Fertile kvinder der ikke bruger antikonception (ikke hormonel) eller ammer. Lægemiddelstyrelsen anser spiral for adækvat antikonception • Tegn på aktive CNS-metastaser • Patienter som af sproglige, intellektuelle eller kulturelle grunde ikke fuldt ud vil kunne forstå behandlingskonceptet og reagere på evt. komplikationer • Enhver tilstand eller terapi som efter investigators mening udsætter patienten for en risiko eller påvirker forsøgets formål • Patienter med aktive infektioner eller andre alvorlige samtidige medicinske tilstande, der kan hindre patientens mulighed for at modtage den protokollerede behandling • Kendt hypersensitivitet overfor behandlingen
---------------------------------	---

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Antal patienter	Patient antallet i forsøget er baseret på Simon's two-stage Minimax design. Der udføres intention-to-treat analyse. Ved anvendelse af et signifikans niveau på 0,05 ($\alpha = 0,05$) og en styrke på 80% ($\beta = 0,20$) skal der inkluderes 19 patienter i første trin, idet der ønskes at finde en sand respons rate på mindst 30%. Hvis mindre end 7/19 patienter har et partielt respons skal yderligere inklusion ophøre. Hvis 7 eller flere har partielt respons skal der inkluderes endnu 20 patienter. Hvis flere end 16 patienter har opnået partielt respons er hypotesen opfyldt. Op til 40 evaluerbare patienter i løbet af 2 år. Initieres juli 2012. Sidste patient inkluderes juli 2014.
Deltagende centre	Herlev Hospital Rigshospitalet Odense Universitets Hospital Hillerød Hospital Roskilde Sygehus Andre afdelinger i Danmark kan henvise med henblik på behandling i protokollen.
Behandling	Patienterne modtager 100 mg/m ² irinotecan ugentlig i 4 uger, efterfulgt af 2 ugers pause.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Evaluering	Klinisk, CT-scan hver 6. uge. Såfremt der er fokus i knoglerne kan der suppleres med MR-scan (afhængig af vurdering ved baseline). Hæmatologisk / biokemisk status (hæmoglobin, leukocytaltal, neutrofilantal, trombocytaltal, natrium, kalium, creatinin, ASAT, LDH, basisk fosfatase, bilirubin) ved baseline og i forbindelse med evaluering.
Før hver serie	Evaluering af bivirkninger
Tumorbiopsier	Tumorstof fra primærtumor undersøges med FISH <i>TOP 1</i> analyse samt <i>TOP1</i> mutationsstatus, mRNA, Ki67, HER2, hormonreceptor, <i>TOP 1</i> la. Såfremt der tages biopsi gemmes væv fra metastaser, hvor de samme undersøgelser vil blive foretaget. Disse prøver opbevares i biobanken. Der opbevares ikke blodprøver
Varighed af behandlingen	Til sygdomsprogression Til uacceptabel toksicitet Til patienten ønsker behandlingen ophørt

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Protokol synopsis	5	
Inklusionskriterier:		6
1. Introduktion	11	
1.1 Baggrund		11
2. Irinotecan	12	
2.1 Irinotecan ved brystkræft		13
3. Tumorbologi	13	
3.1 Top 1		13
3.2 Andre tumormarkører		14
4. Rationale for undersøgelsen	14	
5. Formål	15	
5.1 Kliniske effektmål		15
5.1.1 Primære mål		15
5.2 Parakliniske effektmål		15
6. Forsøgsdesign	15	
6.1 Forventet antal patienter		15
6.2 Varighed af behandling		16
7. Udvælgelse af patienter	16	
7.1 Inklusionskriterier:		16
7.2 Eksklusionskriterier:		16
8. Undersøgellesplan	18	
8.1 Bestemmelse af top 1		18
8.2 Registrering		19
8.2.1 Før hver behandlingsserie		19
8.3 Vurdering af respons		19
8.3.1 Definition af respons		19
8.4 Anden samtidig medicinering		19
8.5 Follow-up		20
9. Opbevaring, blanding og udlevering af medicin	20	
9.1 Irinotecan		20
9.1.1 Administration af irinotecan		20
9.1.2 Præ-medicinering		20
9.1.3 Irinotecan behandling		20
10. Dosisreduktioner	21	
10.1 Behandlingsudskydelse		21
10.2 Dosisreduktion		21
10.3 Behandling af komplikationer		23
10.4 Varighed af behandling		23
10.5 Afslutning af studiet før planlagt tid		23
11. Patientsikkerhed	24	
11.1 Utilsigtede hændelser		24
11.1.1 Definition		24
11.1.2 IKKE SAE		24
11.1.3 Formodet alvorlige uventede bivirkninger (suspected, unexpected, serious adverse reaktion – SUSAR)		25
11.1.4 Registrering af utilsigtede hændelser		26
11.1.5 Rapportering af alvorlige utilsigtede hændelser (SAE/SAR/SUSAR)		26
11.2 Tidlig udgang af undersøgelsen		27

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

12	Dataanalyse og statistik	27	
12.1	Definition af populationer		27
12.2	Effektvurdering		27
12.2.1	Primær analyse (responsrate)		27
12.2.2	Sekundær analyse (tid til progression)		28
12.3	Stikprøvestørrelse		28
12.4	Statistiske metoder		28
12.5	Bivirkninger		28
12.6	Datahåndtering og – arkivering		28
13	Etik	29	
13.1	Etiske overvejelser		29
13.2	Patient sikkerhed, etik		29
14	Identificering af forsøgsperson		30
15	Informeret samtykke		30
16	Forsikring		30
17	Tidshorisont		31
18	Sponsor og økonomi		31
19	Publikation		31
20	Protokolresumé		32
21	Referencer		39
	APPENDIKS 1		42
	APPENDIKS 2		43
	Referencer		45

1. Introduktion

1.1 Baggrund

Brystkræft er den mest almindelige kræftform hos kvinder. Hyppigheden er steget jævnt i de sidste 50 år. I Europa vil en ud af ti kvinder få brystkræft i løbet af deres liv. Trods fremskridt med hensyn til diagnose og behandling er brystkræft den næsthøypigste dødsårsag hos kvinder. Skønt der er gjort betydelige fremskridt indenfor den adjuverende behandling af tidlig brystkræft, vil godt 20 % af patienterne, som initialt diagnosticeres med regional sygdom, senere udvikle et systemisk recidiv.

Ved fremskreden sygdom, hvor sygdommen har spredt sig uden for det regionale område, er helbredelse meget sjældent muligt. Den mediane overlevelse for patienter, der behandles med kemoterapi, er omkring 20 – 24 måneder - dog meget afhængig af det sygdomsfrie interval, almentilstand og metastasernes lokalisation, (patienter med lymfeknude- og knoglemetastaser har ofte en betydelig længere median overlevelse end patienter med metastaser lokaliseret i viscera). Formålet med behandlingen er derfor primært at lindre symptomer betinget af cancersygdommen, at bevare og forbedre patientens livskvalitet og i nogle tilfælde at forlænge livet.

Første linie behandling af metastaserende sygdom omfatter endokrin terapi eller kemoterapi ved hormonreceptor positiv tumor afhængigt af lokalisation af metastaser, og kemoterapi ved hormonreceptor negativ eller endokrint ikke-responderende sygdom. Patientallokeringen til endokrin og cytotoxisk behandling er kompleks, idet den bl.a. afhænger af, om patienten ved recidiv har modtaget (eller evt. er i gang) med adjuverende behandling, hvilken adjuverende behandling, der er givet, og hvor længe der er gået, siden denne er afsluttet.

Ved bivirkningsfyldt behandling spiller patientens almentilstand, den forventede restlevetid, symptomerne og udsigten til gunstig behandlingseffekt også en vigtig rolle for behandlingsvalg. Endelig er patientens præference selvsagt også en vigtig faktor i behandlingsvalget. Der er relativt få effektive behandlingsmuligheder til kvinder med metastatisk brystkræft, som har progression eller recidiv efter at have modtaget både antracykliner og taxaner. Adskillige stoffer herunder capecitabine, vinorelbine, gemcitabine og platinderivater såvel som kombinationer af disse har været undersøgt.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Af disse stoffer er capecitabine det mest anvendte medikament, idet det er den bedst dokumenterede behandling m.h.t. effektivitet, sikkerhed og patientvenlighed.

Enkeltstof capecitabine resulterer i responsrater på ca. 25 %. 1. linie behandling med capecitabine til metastatisk brystkræft har vist sig at give signifikant højere overall survival end det klassiske cyklofosamid, fluorouracil, methotrexat regime.

Der er dog ingen af de ovennævnte stoffer, der er optimale. Der er således brug for at finde nye behandlingsalternativer til disse patienter.

2 Irinotecan

Irinotecan er et semi-syntetisk derivat af camptothecin, der forekommer naturligt i det kinesiske træ *Camptotheca acuminata*. Irinotecan og dets aktive metabolit SN-38 virker ved at stabilisere det kløvningskompleks, der fremkommer efter virkningen af topoisomerase 1 på DNA, og stoffet hæmmer derved DNA replikationen. Irinotecan er et veletableret og meget aktivt stof ved metastatisk kolorektal cancer. Flere fase III studier har således demonstreret en overlevelsesgevinst, når irinotecan gives enten som monoterapi eller i kombination med 5-FU. Den væsentligste bivirkning af irinotecan, når det gives alene eller med 5-FU, er et akut kolinergt syndrom, der kan behandles med atropin, og en forsinket sekretorisk diarré, der normalt responderer på intensiv behandling med loperamide med omhyggelig rehydrering. Leveren er den primære eliminationsvej (80 %) med direkte biliær ekskretion. Ifølge "Investigators Brochure": Produktbenævnelse RP64174, irinotecan hydrochloride trihydrate – Campto® version nr. 7, May 2004 vil ekskretionen af irinotecan med en bilirubin på 1,5 – 3 x øvre normale koncentrations grænse (UNL) være 40 % lavere og med en bilirubin på > 3 x UNL 55 % lavere. Dosisreduktioner er derfor anbefalet til 60 % for bilirubin mellem 1,5 – 3 X UNL. Der er ingen rekommandationer for bilirubin mellem 3 – 5 x UNL, men en reduktion til 30 % anses for sikker. Omkring 20 % af irinotecan udskilles gennem nyrerne. Med en normal leverfunktion kontraindicerer reduceret nyrefunktion ikke brugen af irinotecan.

Generelt er bivirkningerne i øvrigt beskedne. Irinotecan kan hos mange bevirke hårtab. Irinotecan kan forårsage en behandlingskrævende diarré. I sjældne tilfælde kan Irinotecan forbigående nedsætte knoglemarvens produktion af blodceller.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

2.1 Irinotecan ved brystkræft

Der foreligger kun få undersøgelser af irinotecan til behandling af brystkræft. En fase II undersøgelse inkluderede 18 patienter med HER2- negativ brystkræft, der tidligere havde modtaget enten antracycliner eller taxaner. Det primære endepunkt var "gennemførlighed". Samlet responsrate var lav: 5.6 % men 50 % af patienterne havde stabil sygdom. Median tid til progression var 3.2 måneder og overlevelse 9.6 måneder. 22 % af patienter havde neutropeni grad 3-4, 11 % anoreksi, 11 % diarre og 6 % fatigue. Man konkluderede at behandlingen var gennemførlig. En retrospektiv undersøgelse af 7 patienter, med resistens overfor en række cytostatika (typer ikke angivet) viste et partielt respons ved behandling med irinotecan 80-100 mg/m² ugentlig i 3 uger efterfulgt af 1 uges pause. To patienter udviklede grad 3 neutropeni. Forfatterne konkluderede at behandlingen var velegnet til denne type patienter. Et randomiseret fase II studie af irinotecan (60 mg/m² dag 1-5 hver 3. uge (n = 37) eller 30 mg/m² dag 1-14 hver 3. uge (n = 39)) viste responsrater på henholdsvis 22 og 8% blandt patienter, der var resistente overfor såvel antracycliner, taxaner og capecitabine. Shigeoga et al. gennemførte en fase 2 undersøgelse, der i alt inkluderede 20 patienter, som modtog irinotecan 100 mg/m² ugentligt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause, også her fandtes lav responsrate (5 %). Endelig har Perez et al anvendt samme behandlingsregime og fundet en responsrate på 23 %, en median tid til progression på 3 måneder og en overlevelse på 10 måneder. Samlet for alle patienter gælder, at de er tungt behandlet og resistente overfor antracycliner og taxaner. Ingen af studierne har relateret patienternes respons til status af *TOP1* genet.

3 Tumorbiologi

3.1 *TOP1*

Topoisomeraser er en gruppe enzymer, der kan ændre på DNA-molekyllers topologi. Den vigtigste effekt af dette er regulering af omfanget af DNA-supercoiling. Topoisomeraser kan opdeles i type 1 og type 2 topoisomeraser; type 1 klipper kun den ene DNA-streng, mens type 2 topoisomeraser klipper begge DNA-strengene. Ved kolorektal cancer er der høj ekspression af *TOP1* genet hos ca. 50 % af patienterne og undersøgelser tyder på at

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

høje ekspressionsniveauer er korreleret til respons på irinotecan. Ved brystkræft foreligger der på indeværende tidspunkt ikke publikationer vedr *TOP1* men initiale undersøgelser på Patologi Afdelingen på Herlev Hospital og på Københavns Universitet har vist øget antal kopier af *TOP1* genet hos ca. 30 % af patienterne.

Kun patienter, der har ≥ 4 antal kopier af *TOP1* genet eller **både** en CEN-2 og CEN-20 ratio på > 2 i deres primærtumor eller metastase(r) vil kunne indgå i undersøgelsen.

Da det er essentielt at kunne finde netop de patienter, der vil kunne få gavn af irinotecan, vil der i patienternes primære tumorblok blive udført undersøgelser af eventuelle mutationer i *TOP1* genet. Disse sidste undersøgelser har dog ingen indflydelse på valg af terapi til den enkelte patient, men vil kunne indgå som en parameter i en retrospektiv opgørelse.

Der vil blive oprettet en forskningsbiobank med væv fra primær tumor og evt. metastaser. Vævet vil blive taget fra den forskningsbiobank som er oprettet i forbindelse med screening for *TOP1* (Protokol nr.: H-3-2013-001). Der vil fra primær tumor og eventuelle metastaser blive lavet TMA på 1x2mm hvis der er nok væv.

.Der foretages ikke projektrelaterede analyser på blod og der gemmes ikke blod i biobank. Patienterne vil således kun få taget rutineblodprøver som sædvanligvis tages i forbindelse med kemoterapi. Det biologiske materiale vil kun blive anvendt til et nyt forskningsprojekt efter indhentning af tilladelse fra Videnskabsetisk komite. Materialet vil blive opbevaret i 15 år, hvorefter det vil blive destrueret. Der opbevares kode for identifikation af det biologiske materiale, der derfor er personhenførbart.

3.2 Andre tumormarkører

En række tumormarkører bestemmes som standard ved brystkræft (se appendiks 2)

4 Rationale for undersøgelsen

Der er relativt få effektive behandlingsmuligheder til kvinder med metastatisk brystkræft, som har progression eller recidiv efter at have modtaget både antracykliner og taxaner. Der er derfor brug for at finde nye behandlingsalternativer til disse patienter. Det forventes, at ca 20-30 % af patienter med brystkræft har øget kopi antal af *TOP1* genet og disse kvinder vil potentielt kunne have gavn af behandling med irinotecan.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabsetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Nærværende fase II undersøgelse undersøger effekten af irinotecan monoterapi hos HER2-negative patienter.

5 Formål

5.1 Kliniske effektmål

5.1.1 Primære mål

Responstrate

Fraktion af patienter der opnår clinical benefit defineret som stabil sygdom ≥ 4 måneder, komplet eller partielt respons i henhold til RECIST 1.1.

5.1.2 Sekundære mål

a) Tid til progression

b) Tid til død

c) Toksicitet

5.2 Parakliniske effektmål

Undersøgelse af sammenhængen mellem antal kopier af *TOP1* genet, mutationer i *TOP1* genet, mRNA og relevante kliniske parametre som behandlingseffekt (respons), tid til progression og overlevelse..

6 Forsøgsdesign

Fase II undersøgelse. Behandlingen fortsættes til progression, uacceptabel toksicitet eller til patienten ikke ønsker fortsat behandling.

6.1 Forventet antal patienter

Op til 40 evaluerbare patienter i løbet af 2 år (se statistiske overvejelser).

Initieres juli 2012. Det planlægges at sidste patient vil påbegynde behandling juli 2014.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

6.2 Varighed af behandling

Patienterne ophører behandling ved progressiv sygdom (PD) eller uacceptabel toksicitet eller hvis patienten ikke ønsker at fortsætte behandlingen.

7 Udvælgelse af patienter

7.1 Inklusionskriterier:

- Informeret skriftligt og mundtligt samtykke
- Alder over 18 år
- Performance status 0-2 og forventet levetid ≥ 3 måneder
- Histologisk eller cytologisk dokumenteret adenokarcinom i mamma. Lokal avanceret eller metastatisk sygdom
- HER2-negativ tumor
- Antal *TOP1* gen kopier i væv fra primær tumor eller metastase(r) er ≥ 4 eller CEN-2 **og** CEN-20 ratio på > 2
- Progressiv sygdom
- Målelig sygdom iht. RECIST kriterier version 1.1
- Al tidligere endokrin behandling er tilladt
- Maximalt 3 tidligere kemoterapi- regimer for lokal avanceret eller metastatisk sygdom
- Neutrofil antal (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$
- Normal leverfunktion med bilirubin $< 1,5 \times \text{UNL}$ (øvre normal grænse) og ASAT/ALAT $< 5 \times \text{UNL}$

7.2 Eksklusionskriterier:

- Samtidig eller anden malign sygdom bortset fra basalcellekarcinom og carcinoma in situ cervicis uteri
- Cytotoksisk behandling eller eksperimentel behandling inden for 14 dage før inklusion
- Gravide eller ammende kvinder. Hos fertile kvinder sikres dette med negativ graviditetstest

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

- Fertile kvinder der ikke bruger antikonception (ikke hormonal) eller ammer. Lægemiddelstyrelsen anser spiral for adækvat antikonception
- Tegn på aktive CNS-metastaser. Hvis der er klinisk mistanke om hjernemetastaser, skal der udføres en CT-skanning eller MR-skanning af hjernen inden for 4 uger inden inklusion
- Patienter som af sproglige, intellektuelle eller kulturelle grunde ikke fuldt ud vil kunne forstå behandlingskonceptet og reagere på evt. komplikationer
- Enhver tilstand eller terapi som efter investigators mening udsætter patienten for en risiko eller påvirker forsøgets formål
- Patienter med aktive infektioner eller andre alvorlige samtidige medicinske tilstande, der kan hindre patientens mulighed for at modtage den protokollerede behandling
- Kendt hypersensitivitet overfor behandlingen

8 Undersøgellesplan

	Før terapi	Før hver behandling	Efter hver 6. uge	Efter ophør med behandling	Follow-up ²
Medicinsk anamnese	X				
Objektiv undersøgelse	X		x	X	X
Vægt og performance status	X		X	X	X
Hæmatologi med differentialtælling.	3 dage	x	X	X	X
Kreatinin, Natrium, Kalium,	1 uge	X ⁴	X	X	X
Bilirubin Basisk fosfatase ASAT/ ALAT	1 uge	X ⁴	X	X	X
LDH calcium ⁺⁺ , mg ⁺⁺	1 uge	X ⁴	X	X	X
INR,	1 uge		X	X	X
Graviditetstest ¹	X				
Tumorevaluering ved CT-scanning ³⁾	28 dage		X	X	X
Elektrokardiogram (EKG)	X				
Graduering af symptomer og toksicitet (NCI CTCAE 4.0).	X	X			X
Bestemmelse af TOP1 på væv fra primær tumor og/eller metastase	X				

1. Hos fertile kvinder
2. I tilfælde af progressiv sygdom afsluttes patienten og kun dødsdatoen registreres. Hvis patienten er udgået af behandlingen pga. toksicitet følges vedkommende hver måned indtil toksiciteten er ≤ 1 eller vurderes som stationær.
3. Evt. MR scanning afhængig af tumorlokalisering
4. Før hver anden behandling

8.1 Bestemmelse af *TOP1* gen kopi nummer

Bestemmelse af *TOP1* gen kopi nummer foretages ved anvendelse af FISH på Patologi Afdelingen, Herlev Hospital, hvor undersøgelsen er etableret. Bestemmelse skal foreligge før indgang i protokollen. Bestemmelsen foretages på væv fra primær tumor og/eller metastase og der tages således ikke nye biopsier.

.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2
Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og
Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

8.2 Registrering

Efter optagelse af anamnese udleveres patientinformation. Investigator foretager kliniske, radiologiske og laboratoriemæssige undersøgelser for at bekræfte, at patienten opfylder alle inklusionskriterier. Vedr. patientinformation og procedure se Appendiks 1.

8.2.1 Før hver behandlingsserie

Patienten vurderes for følgende parametre inden for 72 timer før hver behandlingsserie (hver 6. uge).

- Performance status
- Klinisk vurdering
- Vurdering af bivirkninger (NCI CTCAE version 4.0)

Før hver behandling vurderes (72 timer, hvis der påvises neutropeni gentages hæmatologi på behandlingsdagen)

- Hæmatologi
- Bivirkninger

Hver anden uge

- Levertal, væsketal (se skema)

8.3 Vurdering af respons

Evaluering af tumor foretages hver 6. uge

Thoraco-abdominal CT-skanning, klinisk vurdering samt biokemisk status som ved baseline. Endvidere MR-scanning afhængig af tumorlokalisering.

8.3.1 Definition af respons

Foretages i henhold til RECIST version 1.1.

8.4 Anden samtidig medicinering

Profylaktisk antiemetika inklusiv kortikosteroider er tilladt. Profylaktisk antibiotika er tilladt, hvis det skønnes gavnligt for patienten. G-CSF anbefales ikke som profylakse, men kan gives, hvis det findes gavnligt for patienten.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Al anden symptomatisk behandling af patienten for at udføre optimal omsorg er tilladt så længe navn, administrationsvej og varighed af behandlingen dokumenteres i patientens journal.

Ingen anden antineoplastisk behandling er tilladt under behandlingen.

Patienterne må få bisfosfonat.

8.5 Follow-up

For at bestemme eventuelt tidspunkt for progression vil patienter blive fulgt med klinisk vurdering og CT-scanning hver 3. måned efter behandlingsophør indtil progression.

Efter konstatering af progression fortsætter behandling/kontrol efter lokale retningslinier, men efterfølgende behandling og evt. dødsdato skal dokumenteres.

9 Opbevaring, blanding og udlevering af medicin

Det drejer sig om medicin, som anvendes som standard i afdelingen. Opbevaring og blanding samt håndtering i afdelingen foretages ud fra gældende standard-retningslinier.

9.1 Irinotecan

9.1.1 Administration af irinotecan

Irinotecan er et kommercielt tilgængeligt antineoplastisk stof. Vedrørende detaljer for håndtering, opbevaring, og kendt toksicitet af irinotecan henvises til SPC.

9.1.2 Præ-medicinering

Før irinotecan gives behandles patienten rutinemæssigt med anti-emetika med en 5HT-3 antagonist og corticosteroider. Alle patienter vil profylaktisk blive behandlet med atropin 0.25 – 0,5 mg subcutant før hver infusion.

9.1.3 Irinotecan behandling

Irinotecan 100 mg/m² gives som infusion over 30-90 min. i 250 ml natriumklorid opløsning 9 gram per liter ugentligt i 4 uger efterfulgt af 2 ugers pause..

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

10 Dosisreduktioner

Bivirkninger graderes i henhold til NCI-CTCAE kriterier (version 4.0).

Behandlingsudsættelse bør baseres på dagen for den planlagte behandling og ordinationen bør baseres på den værste toksicitet observeret under den foregående behandling. Hvis hæmatologisk og ikke hæmatologisk toksicitet af samme grad sammenfalder baseres dosisreduktion på de ikke-hæmatologiske regler for dosisreduktion.

10.1 Behandlingsudskydelse

Næste behandling med irinotecan udsættes indtil

- 1: Neutrofile leukocytter (ANC) $> 1,5 \times 10^9/l$ og eller blodplader $> 100 \times 10^9/l$
- 2: Enhver ikke hæmatologisk toksicitet som f.eks. diarre er mindsket til \leq grad 2 eller baseline toksicitetsniveau.

10.2 Dosisreduktion

10.2.1 Dosisreduktion ved ny behandlingsserie

Hæmatologisk toxicitet

1. Ved grad 2-3 neutropeni/ trombocytopeni defineret som ANC under $1,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter under $75 \times 10^9/l$ udsættes behandlingen til toksicitet er reduceret til \leq grad 1 og der gives uændret dosis
2. Hvis der på noget tidspunkt har været ANC under $0,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter under $25 \times 10^9/l$ udsættes behandlingen til toksicitet er reduceret til \leq grad 1 og der reduceres 1 dosistrin
3. Ved grad 3-4 febril neutropeni udsættes behandlingen til toksiciteten er ophørt og behandlingen reduceres med 1 dosistrin.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Ikke hæmatologisk toxicitet

1. Ved grad 2 (undtagen kvalme, opkast og hårtab) udsættes behandlingen til ophør af toksicitet og der gives uændret dosis
2. Hvis der på noget tidspunkt har været grad 3-4 (ikke kvalme grad 3) udsættes behandlingen til toksiciteten er ophørt og der gives behandling i 75% af tidligere dosis

10.2.2 Dosisreduktion i igangværende behandlingsserie

Hæmatologisk toxicitet

1. Hvis ANC $\geq 1.0 \times 10^9/l$ gives 100% dosis
2. Hvis ANC er mindre end $1.0 \times 10^9/l$ gives dosis 0 og næste dosis gives i fuld dosis såfremt ANC $\geq 1.0 \times 10^9/l$
3. Ved start af næste behandlingsserie dosisreduceres i hht. skema såfremt der er givet dosis 0 to gange eller flere i foregående behandlingsserie

Anden toxicitet inklusiv diaré

1. Hvis anden toxicitet \leq grad 2 gives 100% dosis
2. Hvis anden toxicitet er større end grad 2 gives dosis 0
3. Ved næste behandling gives 100% dosis hvis toxicitet ≤ 2 mens der ved grad ≥ 3 foretages dosisreduktion i hht. skema

Ugentlig irinotecan dosis reduktionsskema

Dosisniveau	Dosis (mg/m ²)
-2	50
-1	75
0	100

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

10.3 Behandling af komplikationer

Alle komplikationer vil blive behandlet i henhold til afdelingernes standardprocedurer. Patienterne informeres om at kontakte afdelingerne ved bivirkninger.

10.4 Varighed af behandling

Behandlingen gives til progression eller uacceptable bivirkninger.

Patienterne evalueres efter hver 6. uge med CT-scanning (evt. MR-scanning)

Årsager til afbrydelse af behandlingen:

Sygdomsprogression på hvilket som helst tidspunkt under behandlingen.

Komplikationer til behandlingen ved uventet kraftig toksisk reaktion på kemoterapien eller ved tegn på udvikling af leverinsufficiens.

Patientens eget ønske: Patienten kan til enhver tid, efter eget ønske, ophøre med behandling.

10.5 Afslutning af studiet før planlagt tid

Studiet vil blive stoppet af følgende årsager:

- Hvis opstående uønskede hændelser er af så alvorlig art, at fortsættelse af undersøgelsen bliver uacceptabel
- Hvis rekrutteringsraten er for lav til at forvente gennemførelse af undersøgelsen i dens nuværende form indenfor en acceptabel tidsperiode
- Hvis antallet af dropouts af administrative årsager er for høj, og denne situation ikke kan bedres

11 Patientsikkerhed

11.1 Utilsigtede hændelser

11.1.1 Definition

En utilsigtet hændelse er et hvert symptom, tegn eller sygdom, som opstår eller forværres mens patienten deltager i studiet. Investigator skal vurdere, om der er en sammenhæng imellem bivirkninger/hændelser og forsøgsmedicin.

Alvorlige bivirkninger eller alvorlige hændelser (SAE) vil sige ethvert medicinsk tilfælde uanset dosis som:

- Resulterer i død.
- Enhver livstruende hændelse - patienten var efter investigators skøn i umiddelbar risiko for at dø af den uønskede hændelse, da den forekom.
- Medfører hospitalisering eller forlængelse af eksisterende hospitalisering.
- Resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet/uarbejdsdygtighed.
- Er en medfødt anomali/misdannelse.
- Enhver væsentlig medicinsk hændelse.

11.1.2 IKKE SAE

Følgende vil ikke blive anset for alvorligt mhp. denne undersøgelse: En hændelse, som medfører indlæggelse på hospital eller forlænger en eksisterende indlæggelse, hvis den eneste grund til indlæggelsen eller forlængelse er mhp. følgende:

1. Død som forårsaget af progression af patientens cancer.
2. Indlæggelse er sekundær til forventet morbiditet på grund af kemoterapi:
 - kulderystelser og temperaturforhøjelse
 - kvalme og opkastning
 - knoglemarvssuppression
 - feber
 - anæmi

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

- obstipation
- diarré

3. Indlæggelse er sekundær til forventet morbiditet på grund af cancer:

- væggtab
- træthed
- elektrolytforstyrrelser
- smertebehandling
- uro/angst
- indlæggelse til palliativ behandling
- administrering af kemoterapi
- kateterproblemer
- transfusion med blodprodukter
- administrering af undersøgelsesprocedure
- placering af et permanent intravenøst kateter
- hospiceophold til terminalpleje

Disse hændelser skal registreres i CRF. Endvidere registreres alle hospitalsindlæggelser og det dokumenteres at sponsor har vurderet hændelsen.

Ethvert patientdødsfald skal registreres på CRF.

Vanlige bivirkninger til kemoterapi, progressiv sygdom og hændelser sekundært til progressiv sygdom skal ikke rapporteres.

11.1.3 Formodet alvorlige uventede bivirkninger (suspected, unexpected, serious adverse reaktion – SUSAR)

Alvorlige og uventede bivirkninger, dvs. en reaktion, som ikke er beskrevet tidligere (i Investigators Brochure eller i Produktresumé) og hvor der vurderes en sandsynlig eller mulig sammenhæng med lægemidlet. Der påhviler investigator en særlig forpligtigelse til at afrapportere disse, jvnf. afsnit 11.1.5.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2
 Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og
 Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

11.1.4 Registrering af utilsigtede hændelser

Alle utilsigtede hændelser (AE'er), der opstår i undersøgelsesperioden, skal registreres og dokumenteres i den relevante sektion i CRF.

Det kliniske forløb for hver utilsigtet hændelse skal følges indtil restitution, stabilisering eller indtil det er vist, at undersøgelsesbehandlingen eller deltagelse ikke var årsag. SAE, som stadig pågår på tidspunktet for undersøgelsens ophør, skal følges indtil 60 dage efter behandlingsophør med henblik på at bestemme det endelige udfald.

Hændelserne beskrives, graderes og vurderes ifht. kausalitet.

Graderingen vurderes af investigator ifølge definitionerne i NCI-CTC, version 4.0: grad 1 – 5. såfremt AEén ikke er listet i ovennævnte oversigt, graderes efter flg. beskrivelse:

Grad 1 = mild

Grad 2 = moderat

Grad 3 = alvorligt

Grad 4 = livstruende eller invaliderende

Grad 5 = død relateret til AE

Kausalitet i forhold til forsøgsbehandlingen vurderes af investigator. Den afgørende faktor i dokumentationen er den tidsmæssige afhængige mulige relation mellem AE og protokolmedicinen. De følgende vurderinger af en årsagssammenhæng til protokolmedicinen eller protokolprocedure bør benyttes:

Ikke relateret: Der er ikke en tidsmæssigt relation til administrationen af protokolmedicinen (for tidligt, for sent eller patienten har ikke fået protokolmedicinen), eller der er en rimelig årsagssammenhæng mellem et andet lægemiddel, underliggende sygdom, andre forhold og AE.

Ikke sandsynligt: Der er en tidsmæssig relation til administration af protokolmedicinen, men der er ikke en rimelig årsagssammenhæng mellem protokolmedicinen og AE.

Mulig: Der er en rimelig årsagssammenhæng mellem protokolmedicinen og AE.

Sandsynlig: Der er en rimelig årsagssammenhæng mellem protokolmedicin og AE. Ved stop af protokolmedicin ophører hændelsen. Der er ikke behov for genintroduktion af protokolmedicin.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Sikkert/definitivt: Der er en rimelig årsagssammenhæng mellem protokolmedicin og AE. Hændelsen responderer ved ophør af protokolmedicin og genopstår ved genintroduktion af protokolmedicin (når det er klinisk muligt).

11.1.5 Rapportering af alvorlige utilsigtede hændelser (SAE/SAR/SUSAR)

Alle SAE'er skal rapporteres til sponsor på SAE-blanket indenfor 24 timer efter investigator har fået kendskab til hændelsen (se dog afsnit 11.1.2 for undtagelser).

Det påhviler herefter sponsor at vurdere om SAE'en er uventet og formodet relateret og derved = SUSAR og herefter vidererapportere til Lægemiddelstyrelsen.

I tilfælde hvor SUSAR er livstruende orienteres lægemiddelstyrelsen inden 7 dage, ellers indenfor 15 dage.

Det påhviler endvidere sponsor at udarbejde årlige lister over samtlige SAE'er i forsøget til Videnskabsetisk Komité og SARs Lægemiddelstyrelsen, i henhold til gældende regler samt ved undersøgelsens afslutning.

11.2 Tidlig udgang af undersøgelsen

Patienten udgår af undersøgelsen i tilfælde af død, progression, uacceptable bivirkninger, anden svær medicinsk lidelse eller hvis patienten ønsker dette. Dato og årsag angives i journalen og CRF.

12 Dataanalyse og statistik

12.1 Definition af populationer

Intention-to-treat-population: Alle patienter som har modtaget mindst 1 serie kemoterapi. Patienter med manglende og/eller uægte data vil indgå i intent-to-treat populationen.

12.2 Effektvurdering

12.2.1 Primær analyse (responsrate)

Responsraten med konfidensinterval vil blive beregnet på alle evaluerbare patienter.

Responsraten vil blive baseret på RECIST 1.1. kriterier.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabsetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

12.2.2 Sekundær analyse (tid til progression)

Tid til progression eller død vil blive beregnet ud fra datoen for start af kemoterapien til datoen for dokumenteret progression eller død. Median tid til progression eller død med konfidensinterval vil blive beregnet.

12.3 Stikprøvestørrelse

Patient antallet i forsøget er baseret på Simon's two-stage Minimax design. Der udføres intention-to-treat analyse. Ved anvendelse af et signifikans niveau på 0,05 ($\alpha = 0,05$) og en styrke på 80% ($\beta = 0,20$) skal der inkluderes 19 patienter i første trin, idet der ønskes at finde en sand respons rate på mindst 30%. Hvis mindre end 7/19 patienter har et partielt respons skal yderligere inklusion ophøre. Hvis 7 eller flere har partielt respons skal der inkluderes endnu 20 patienter. Hvis flere end 16 patienter har opnået partielt respons er hypotesen opfyldt.

12.4 Statistiske metoder

Tid til progression og overlevelse vil blive estimeret med Kaplan-Meier metoden og sammenlignet med en log-rank test. Kategoriske variable angives med median efterfulgt af spændvidden. Der vil blive benyttet et signifikansniveau på 5 %. Responsraten vurderes i den evaluerbare population.

12.5 Bivirkninger

Bivirkninger registreres blandt patienter der har modtaget mindst én behandling.

12.6 Datahåndtering og – arkivering

Foretages af DBCG.

Monitorering koordineres af Københavns Universitets GCP-enhed.

Forsøget er anmeldt til datatilsynet og forsøgspersonerne beskyttes efter Lov om behandling af personoplysninger og Sundhedsloven.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

13 Etik

Denne undersøgelse udføres i overensstemmelse med de globalt accepterede standarder for GCP (Good Clinical Practice) og i overensstemmelse med den seneste revision af Helsinki deklARATIONEN (version 8) og i henhold til de nationale bestemmelser. Alle patienter vil blive informeret såvel mundtligt som skriftligt om formålet med studiet og efter betænkningstid skal patienterne afgive såvel mundtligt som skriftligt samtykke før inklusion. Patientens samtykkeerklæring vil blive opbevaret i journalen. Undersøgelsen forelægges Videnskabsetisk Komité og Lægemiddelstyrelsen og den skal godkendes før påbegyndelse af undersøgelsen. Ved afslutningen af undersøgelsen udarbejdes forløbsrapport. Forsøget vil blive anmeldt til Clinical.trial.com.

13.1 Etiske overvejelser

I denne undersøgelse behandles uhelbredelige patienter med brystkræft. Irinotecan har hidtil kun været meget sparsomt undersøgt til behandling af brystkræft. Forsøgene viser meget varierende ofte lave responsrater. Alle tidligere forsøg er dog gennemført blandt uselekterede, meget tungt behandlede patienter.

Det primære formål ved denne undersøgelse er, at undersøge effekten af irinotecan blandt patienter der har øget kopiantal af *TOP1* genet. De mulige bivirkninger, der tidligere har været rapporteret fra lignende undersøgelser er moderate og tolerable.

13.2 Patient sikkerhed, etik

Den ansvarlige investigator vil sørge for, at studiet bliver udført i overensstemmelse med Helsinki-deklARATIONEN og landets love og vedtægter. Protokollen vil blive godkendt af den lokale Videnskabsetiske Komité, Lægemiddelstyrelsen og Datatilsynet. Folderen ”*Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt*” udleveres til hver deltagende patient. Retningslinjer for afgivelse af mundtlig information og indhentning af samtykke, se Appendiks 1. Idet det af dette appendiks også fremgår, hvordan første kontakt til forsøgspersonen vil ske. Patientens samtykke erklæring vil blive opbevaret i journalen. Såfremt en patient ikke ønsker at deltage i undersøgelsen, vil hun blive behandlet efter afdelingernes sædvanlige principper (systemisk kemoterapi).

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabsetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

14 Identificering af forsøgsperson

Patientens navn skal ikke oplyses og vil heller ikke blive noteret på datacentret. Hver patient vil automatisk få tildelt et identifikationsnummer, når patienten inkluderes i studiet. Dette nummer vil identificere patienten, og nummeret skal noteres på alle Case Report Forms. For at undgå identifikations problemer vil patientens initialer (maksimum 4 bogstaver), fødselsdato samt hospitalsnummer også blive noteret på hver Case Report Form.

15 Informeret samtykke

Alle patienter vil blive informeret mundtligt og skriftligt om formålet med dette studie, mulige bivirkninger, hvilke metoder og mulige risici, som hun vil blive udsat for. Patienterne vil blive informeret om den strenge sikkerhed omkring deres data, men de vil også få oplyst, at deres medicinske oplysninger muligvis vil blive set af andre autoriserede personer ud over den behandlende læge.

Det vil blive understreget, at det er frivilligt at deltage i studiet, samt at patienten når som helst kan nægte videre behandling i protokollen. Dette vil ikke påvirke patientens videre behandling. Såfremt patienten ikke ønsker behandling i henhold til protokollen vil hun modtage behandling efter afdelingens sædvanlige retningslinjer. Undersøgelsen findes derfor etisk forsvarlig.

Der skal modtages underskrevet informeret samtykkeerklæring fra alle patienter, der inkluderes i studiet, og samtykket skal være modtaget før registrering på datacentret.

16 Forsikring

Patienter, der deltager i undersøgelsen, er dækket af hospitalets ansvarsforsikring.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2
Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og
Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

17 Tidshorisont

Inklusion af den første patient er planlagt til juli 2012. Rekrutteringsperioden er 2 år. Sidste patient vil blive inkluderet juli 2014.

18 Sponsor og økonomi

Undersøgelsen er initieret af investigatorene. Kræftens Bekæmpelse har støttet projektet med kr. 1.0 mio. til projektsygeplejerske, indsamling og analyse af vævsprøver, database og databearbejdning. Der er ikke i forbindelse med dette forsøg nogen økonomisk gevinst for afdelingerne, den forsøgsansvarlige eller personalet i øvrigt.

19 Publikation

Efter afslutning af undersøgelsen udfærdiges publikation vedr. studiet, som vil blive publiceret i internationale tidsskrifter. Såvel positive som negative og nonkonklusive resultater vil blive offentliggjort. Iben Kümler udarbejder manuskript og er 1. forfatter på den primære publikation. Medforfatterskab samt forfatterrækkefølge bestemmes i henhold til Vancouver-reglerne.

20 Protokolresumé

Titel:

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER2- negativ brystkræft og øget kopiantal af *TOP1* gen

Forsøget vedrører behandling med kemoterapi (irinotecan) til patienter med spredt (metastaserende) brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 gen.

Baggrund

Brystkræft er den mest almindelige kræftform hos kvinder. I Europa vil en ud af ti kvinder få brystkræft i løbet af deres liv. Trods fremskridt med hensyn til diagnose og behandling er brystkræft den næsthyppigste dødsårsag hos kvinder. Skønt der er gjort betydelige fremskridt indenfor den forebyggende (adjuverende) behandling af tidlig brystkræft, vil godt 20 % af patienterne, som initialt diagnosticeres med sygdommen senere få genvækst og udvikle spredt (metastaserende) brystkræft.

Ved fremskreden sygdom er helbredelse meget sjældent muligt. Den mediane overlevelse for patienter, der behandles med kemoterapi, er omkring 20 – 24 måneder - dog meget afhængig af det sygdomsfrie interval, almentilstand og metastasernes lokalisering. Formålet med behandlingen er derfor primært at lindre symptomer betinget af cancersygdommen, at bevare og forbedre patientens livskvalitet og i nogle tilfælde at forlænge livet.

Der er relativt få effektive behandlingsmuligheder til kvinder med metastatisk brystkræft, Der er derfor brug for at finde nye behandlingsalternativer til disse patienter.

Irinotecan

Irinotecan er et velkendt kemoterapeutika som er meget aktivt stof ved tyk- og endetarmskræft. Undersøgelser af patienter med brystkræft har vist mindre lovende resultater, men alle undersøgelser har inkluderet patienter, der tidligere er tungt behandlede og der er ikke foretaget nogen udvælgelse af patienterne (se nedenfor).

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Topoisomerase 1 (*TOP1*)

TOP1 er et enzym i cellekernen, der er involveret i funktionen af DNA (arvemassen). Ved tyk- og endetarmskræft har man fundet, at virkningen af irinotecan er afhængig af øget udtryk af *TOP1* genet. Ved foreløbige undersøgelser har vi på Patologi Afdeling på Herlev fundet at ca. 20 % af patienter med brystkræft har øget antal kopier af *TOP1*genet

Rationale for forsøget

Der er relativt få effektive behandlingsmuligheder til kvinder med metastatisk brystkræft, Der er derfor brug for at finde nye behandlingsalternativer til disse patienter. Ca 20 % af patienter med brystkræft har øget antal gen kopier af *TOP1* genet og disse kvinder vil potentielt kunne have gavn af behandling med irinotecan. Nærværende fase II undersøgelse undersøger effekten af irinotecan monoterapi hos HER2 -negative patienter.

Sponsor

Bent Ejlersen, Danish Breast Cancer Group
Blegdamsvej 9
2100 Kbh. Ø

Forsøgsansvarlig

Professor, Overlæge, dr. med Dorte Nielsen
Herlev Universitets Hospital
Herlev Ringvej 75
2730 Herlev

Deltagende afdelinger

Onkologisk afdeling, Herlev Hospital
Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
Onkologisk afdeling, Odense Universitets Hospital
Klinisk Onkologisk afdeling, Roskilde Sygehus
Onkologisk-Palliativ afdeling, Hillerød Hospital

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1(*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2
Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og
Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Onkologisk afdeling, Vejle Sygehus

Onkologisk afdeling, Aalborg Universitets Hospital

Afdelingen for patobiologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns
Universitet

Formål med forsøget

Primære mål

Responstrate.

Fraktion af patienter der opnår tumorsvind eller stabil sygdom ≥ 6 måneder

Sekundære mål

a) Tid til forværring af sygdommen (progression)

b) Tid til død

c) Bivirkninger (toksicitet)

Endvidere ønsker man at undersøge sammenhængen mellem antallet af *TOP1* gen kopier og behandlingseffekt samt betydningen af eventuelle mutationer i *TOP1* genet (punktændringer) og behandlingseffekt.

Udvælgelse af patienter:

Mulige deltagere i forsøget vil være patienter på Onkologisk Afdeling i Herlev, Rigshospitalet, Hillerød, Roskilde, Odense, Vejle eller Aalborg som under behandling for metastaserende brystkræft får konstateret forværring af deres sygdom. Herefter vil de, hvis de opfylder nedenstående kriterier blive tilbudt deltagelse i forsøget. For at kunne indgå i forsøget skal følgende kriterier være opfyldt:

Inklusionskriterier:

- Informeret skriftligt og mundtligt samtykke.
- Alder over 18 år.
- Performance status 0-2 og forventet levetid ≥ 3 måneder.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

- Histologisk eller cytologisk dokumenteret adenokarcinom i mamma. Lokal avanceret eller metastatisk sygdom.
- Antal *TOP1* gen kopier i væv fra primær tumor eller metastase ≥ 4
- Progressiv sygdom
- Tidligere maksimalt 3 kemoterapi-regimer for metastatisk sygdom
- Målelig sygdom iht. RECIST kriterier version 1.1
- Al tidligere endokrin behandling er tilladt
- Maksimalt 3 tidligere kemoterapi- regimer for lokal avanceret eller metastatisk sygdom
- Neutrofil antal (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$
- Normal leverfunktion med bilirubin $< 1,5 \times \text{UNL}$ (øvre normal grænse) og ASAT/ALAT $< 5 \times \text{UNL}$

Eksklusionskriterier:

- Samtidig eller anden malign sygdom bortset fra basalcellekarcinom og carcinoma in situ cervicis uteri.
- Kemoterapeutisk behandling eller eksperimentel behandling inden for 14 dage før inklusion.
- Gravide eller ammende kvinder. Hos fertile kvinder sikres dette med negativ graviditetstest.
- Fertile kvinder der ikke bruger prævention (ikke hormonel) eller ammer. Lægemiddelstyrelsen anser spiral for adækvat antikonception.
- Tegn på aktive metastaser i centralnerve systemet. Hvis der er klinisk mistanke om hjernemetastaser, skal der udføres en CT-skanning eller MR-skanning af hjernen inden for 4 uger inden inklusion.
- Patienter som af sproglige, intellektuelle eller kulturelle grunde ikke fuldt ud vil kunne forstå behandlingskonceptet og reagere på evt. komplikationer.
- Enhver tilstand eller anden behandling som efter investigators mening udsætter patienten for en risiko eller påvirker forsøgets formål
- Patienter med aktive infektioner eller andre alvorlige samtidige medicinske tilstande, der kan hindre patientens mulighed for at modtage den protokollerede behandling

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

- Kendt allergi overfor behandlingen

Behandling og undersøgelser

Før Behandling:

Før behandling vil der blive foretaget CT- scanning og evt. MR- scanning afhængig af lokaliseringerne af patientens metastaser. Dette er rutineundersøgelser i forbindelse med skift af behandling og vil ikke påføre patienterne yderligere scanninger

Prøver af det allerede fjernede kræftvæv (den oprindelige brystkræfttumor) bliver forud for inklusion undersøgt med henblik på at bestemme antallet af genkopier af *TOP1* genet og en række andre rutine biomarkører ved brystkræft (østrogen receptor, progesteron receptor status, TOP 1a og HER2 status).

Der vil blive oprettet en biobank med snit og TMA fra primær tumor og evt. metastase således, at der ikke er behov for fornyede biopsier. Vævet herfra vil blive taget fra den biobank der er oprettet i forbindelse med TOP1 screening (jvf protokol nr.: H-3-2013-001). Der foretages ikke projekt relaterede analyser på blod, og der gemmes ikke blod i biobank. Patienterne vil således kun få taget rutineblodprøver som sædvanligvis tages i forbindelse med kemoterapi. Det biologiske materiale vil kun blive anvendt til et nyt forskningsprojekt efter indhentning af tilladelse fra Videnskabsetisk Komité. Materialet vil blive opbevaret i 15 år, hvorefter det vil blive destrueret. Der opbevares kode for identifikation af det biologiske materiale der derfor er personhenførbart.

Alle oplysninger fra disse videnskabelige undersøgelser vil blive behandlet fortroligt. Patienternes anonymitet vil blive sikret således, at ingen oplysninger vil kunne føres tilbage til den enkelte ved offentliggørelse af resultaterne.

Forsøgsbehandlingen vil være:

Irinotecan

Behandlingen gives ind i en blodåre over 30 – 90 minutter hver. uge i 4 uger, herefter 2 ugers behandlingspause

Hvilke bivirkninger kan optræde

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabsetiske Komité, nr.: H-1-2012-066

Generelt er bivirkningerne til irinotecan beskedne. Irinotecan kan hos mange bevirke hårtab. Irinotecan kan forårsage en behandlingskrævende diarré. I sjældne tilfælde kan Irinotecan forbigående nedsætte knoglemarvens produktion af blodceller. Dette kan give blodmangel (træthed, hovedpine), infektion (feber) og blødning (blå mærker og røde prikker i huden). Der kan optræde kvalme og opkastninger, som kan behandles med kvalmestillende medicin. Irinotecan kan give tåreflod og nysen som ofte kan forebygges ved behandling med atropin.

Der tages ikke projekt relaterede blodprøver, men i forbindelse med rutine blodprøver kan der opstå blå mærker, let ømhed og rødme omkring indstikstedet.

Undersøgelser

Kun patienter med øget antal gen kopier af *TOP1* genet kan deltage i undersøgelsen. *TOP1* gen kopi antal er forud for inklusion blevet bestemt i væv fra patientens primærtumor og evt. metastase. Der vil ikke blive foretaget yderligere biopsier. Før indgang i undersøgelsen udføres almindelig lægeundersøgelse, blodprøver og scanninger. Før hver behandling med kemoterapi tages nye blodprøver. Der er tale om standard blodprøver som almindeligvis tages i forbindelse med behandling med kemoterapi. Sygdommen følges med scanning hver 6. uge. Dette er standard i forbindelse med kemoterapi, og vil således ikke involvere ekstra scanninger for patienten.

Statistiske overvejelser

Patient antallet i forsøget er baseret på Simon's two-stage Minimax design. Der udføres intention-to-treat analyse. Ved anvendelse af et signifikans niveau på 0,05 ($\alpha = 0,05$) og en styrke på 80% ($\beta = 0,20$) skal der inkluderes 19 patienter i første trin, idet der ønskes at finde en sand respons rate på mindst 30%. Hvis mindre end 7/19 patienter har et partielt respons skal yderligere inklusion ophøre. Hvis 7 eller flere har partielt respons skal der inkluderes endnu 20 patienter. Hvis flere end 16 patienter har opnået partielt respons er hypotesen opfyldt.

Etiske overvejelser

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2
Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og
Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

I denne undersøgelse behandles uhelbredelige patienter med brystkræft. Irinotecan har hidtil kun været meget sparsomt undersøgt til behandling af brystkræft. Forsøgene viser meget varierende ofte lav effekt. Alle tidligere forsøg er dog gennemført blandt uselektede, meget tungt behandlede patienter.

Det primære formål ved denne undersøgelse er, at undersøge effekten af irinotecan blandt patienter der har øget kopiantal af af *TOP1* genet (øget udtryk). De mulige bivirkninger, der tidligere har været rapporteret fra lignende undersøgelser er moderate og tolerable.

De ansvarlige investigatorer vil sørge for, at studiet bliver udført i overensstemmelse med Helsinki-deklarationen og landets love og vedtægter. Protokollen vil blive godkendt af den lokale Videnskabetiske Komité, Lægemiddelstyrelsen og Datatilsynet.

Patienter og projektperiode

Op til 40 patienter i løbet af 2 år. Forsøget starter juli 2012.

Sponsor og økonomi

Undersøgelsen er initieret af investigatorerne. Kræftens Bekæmpelse har støttet projektet med kr. 1.0 mio. til projektsygeplejerske, indsamling og analyse af vævsprøver, database og databearbejdning. Der er ikke i forbindelse med dette forsøg nogen økonomisk gevinst for afdelingerne, forsøgsansvarlige eller personalet i øvrigt.

Publikation

Efter afslutning af undersøgelsen udfærdiges publikation vedr. studiet, som vil blive publiceret i internationale tidsskrifter. Såvel positive som negative og nonkonklusive resultater vil blive offentliggjort. Iben Kümler udarbejder manuskript og er 1. forfatter på den primære publikation. Medforfatterskab samt forfatterrækkefølge bestemmes i henhold til Vancouver-reglerne.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

21 Referencer

Baggrund vedr. brystkræft

Bajetta E, Procopio G, Celio L et al. Safty and efficacy of two different doses of Capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2155-61.

Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: Cancer registry data and estimates of National incidence. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1075-107.

Brewster AM, Hortobagyl GN, Broglio KR et al. Residual risk of breast cancer Recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 1179-83.

Ershler WB. Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. *Oncologisk* 2006; 11: 325-335.

Oshaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capacitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-flourouracil) as first-line therapy for Advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1247-54.

Overmoyer B. Options for the treatment of patients with taxane-refractory Metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8 (Supl 2): S61-S70.

Smigal C, Jemal A, Ward E et al. Trends in breast cancer by race and ethnicity: Update 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 168-83.

Solomayer EF, Diel IJ, Meyberg GC et al. Metastatic breast cancer: clinical course, prognosis and therapy related to the first site of metastasis. *Breast Cancer Research Treat* 2000; 59: 271-8.

Wilcken N, Dear R, Chemotherapy in metastatic breast cancer: A summery of all randomised trials reported 2000 – 2007. *Eur J Cancer* 2008; 44:2218-25.

Irinotecan

Gilbert DC, Chalmers AJ, El-Khamisy SF. Topoisomerase I inhibition in colorectal cancer: biomarkers and therapeutic targets. *Br J Cancer* 2011 Nov 22. doi: 10.1038/bjc.2011.498. [Epub ahead of print]

Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Vanhoefer U, Harstrick A, Achterrath W et al. Irinotecan in the treatment of colorectal cancer: clinical overview. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1501-8.

Irinotecan ved brystkræft

Cobleigh MA. Other options in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 2011; 38 Suppl 2: S11-6.

Fushimi K, Nakano S, Kumagai K et al [Utility of CPT-11 as salvage chemotherapy for progressive or recurrent breast cancer patients with multiple drug resistance]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010; 37: 1095-9. [Article in Japanese]

Hayashi H, Tsurutani J, Satoh T et al. Phase II study of bi-weekly irinotecan for patients with previously treated HER2-negative metastatic breast cancer: KMBOG0610B. *Breast Cancer* 2011 Nov 29. [Epub ahead of print]

Perez EA, Hillman DW, Mailliard JA et al. Randomized phase II study of two irinotecan schedules for patients with metastatic breast cancer refractory to an anthracycline, a taxane, or both. *Clin Oncol* 2004; 22: 2849-55.

Rivera E. Management of metastatic breast cancer: monotherapy options for patients resistant to anthracyclines and taxanes. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 176-85.

Shigeoka Y, Itoh K, Igarashi T et al. Clinical effect of irinotecan in advanced and metastatic breast cancer patients previously treated with doxorubicin- and docetaxel-containing regimens. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 370-4.

Topoisomerase I

Boonsong A, Curran S, McKay JA et al. Topoisomerase I protein expression in primary colorectal cancer and lymph node metastases. *Hum Pathol* 2002; 33: 1114-9.

Braun MS, Richman SD, Quirke P, Daly C, Adlard JW, Elliott F, Barrett JH, Selby P, Meade AM, Stephens RJ, Parmar MK, Seymour MT. Predictive biomarkers of chemotherapy efficacy in colorectal cancer: results from the UK MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2690-8.

Gilbert DC, Chalmers AJ, El-Khamisy SF. Topoisomerase I inhibition in colorectal cancer: biomarkers and therapeutic targets. *Br J Cancer* 2011 Nov 22. doi: 10.1038/bjc.2011.498. [Epub ahead of print]

Giovanella BC, Stehlin JS, Wall ME et al. DNA topoisomerase I--targeted chemotherapy of human colon cancer in xenografts. *Science* 1989; 246: 1046-8.

Gongora C, Vezzio-Vie N, Tuduri S et al. New Topoisomerase I mutations are associated with resistance to camptothecin. *Mol Cancer* 2011; 10: 64.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Horisberger K, Erben P, Muessle B et al. Topoisomerase I expression correlates to response to neoadjuvant irinotecan-based chemoradiation in rectal cancer. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 519-24.

Recist

Therasse, P., et al. "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada." *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-16.

Eisenhaue EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Appendiks 1

Første kontakt til forsøgspersonen og retningslinjer for afgivelse af mundtlig information og indhentning af samtykke

Første kontakt

Patienten vil være tilknyttet en onkologisk afdeling og få påvist progression i forbindelse med kontrol på afdelingen.

Kun patienter med top 1 amplifikation kan deltage i undersøgelsen. Denne undersøgelse foretages på Patologisk Afdeling, Herlev Hospital. Undersøgelsen tager 4 dage. Dette betyder at patienten allerede inden informationssamtalen er informeret om behandlingen og såfremt patienten har øget antal kopier af *TOP1* genet, vil der blive informeret i detaljer om undersøgelsen.

Informationssamtale

1. Inden informationssamtalen

- skal der træffes aftale om tid og sted for samtalen
- skal der oplyses om, at der er tale om en forespørgsel om deltagelse i et videnskabeligt forsøg
- skal der oplyses om retten til betænkningstid efter information og muligheden for at medbringe bisidder til samtalen

2. Informationssamtalen

- skal være nøje planlagt
- skal foregå i uforstyrrede rammer
- deltageren skal gives tilstrækkelig tid til at læse den skriftlige information, lytte til den mundtlige information og stille spørgsmål (den skriftlige information udleveres efter at den mundtlige information er givet)
- investigator skal oplyse deltageren om retten til at frasige sig viden om egne helbredsforhold
- informationen gives af den studieansvarlige læge eller af den dertil bemyndigede person (subinvestigator = læge) med tilknytning til forsøget

3. Indhentelse af samtykke

- patientens samtykke til forsøgsdeltagelse afgives snarest efter informations- samtalen dog under hensyntagen til fornøden betænkningstid, som er mindst et døgn

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

APPENDIKS 2

Følgende tumormarkører er i dag etableret ved cancer mammae:

Østrogenreceptor: Ekspresion af denne steroidhormonreceptor forudsiger respons på endokrin terapi og er en veletableret prædiktiv og prognostisk markør, der i dag anvendes rutinemæssigt. Undersøgelser har vist, at ekspresionen kan ændres således, at primærtumor og metastase ikke har samme ekspresion og det anbefales i dag internationalt at gentage undersøgelsen hos patienter, der har udviklet recidiv og har et fokus, der er tilgængeligt for biopsi (standard).

HER2 (Human epithelial growth factor receptor, Neu, c-erbB2) er et transmembranøst glykoprotein med et ekstracellulært ligandbindende domæne, en transmembranøs del og et intracellulært domæne med tyrosin-kinase aktivitet. Er en Tyrosine kinase receptor, der tilhører IGF familien. Disse receptorer er en integreret del af de signalveje, der regulerer celledeling, og de er nært forbundet til udviklingen af cancer. Ekspresionen af HER2 i bryst cancer væv bruges i dag rutinemæssigt som en prædiktiv og prognostisk markør, og kan forudsige respons på behandling med trastuzumab. Ekspresionen af HER2 i brystcancer væv kan ændres således, at primærtumor og metastase ikke har samme ekspresion og det anbefales i dag internationalt at gentage undersøgelsen hos patienter, der har udviklet recidiv og har et fokus, der er tilgængeligt for biopsi (standard). Yderligere synes der at være et samspil mellem HER2 og hormonreceptorerne, således at receptorerne interagerer (cross talk).

Topo IIa: Topoisomerase II, et kerneenzym, der er involveret i celledeling. Overekspresion af enzymet medfører øget følsomhed overfor antracykliner. Enzymet er lokaliseret på samme amplicon som HER2 og er ofte overeksprimeret i celler med overekspresion af HER2.

Ki67: Proliferationsmarkøren Ki67 er et mål for proliferationsraten i de neoplastiske celler. Fraktionen af Ki-67-positive tumorceller (Ki-67 mærkning index) er forbundet med det kliniske forløb af flere kræftsygdomme. De bedst undersøgte eksempler er carcinomer i prostata, hjerne og bryst. For disse typer af tumorer, har Ki67 prognostisk værdi for overlevelse og recidiv.

Følgende biomarkører bestemmes i studiet

TOP1 mRNA: En retrospektiv undersøgelse tyder på at moderat til høj ekspresion af TOP 1 kan forudsige respons på irinotecan-holdig kemo-radioterapi ved neoadjuverende behandlet colon cancer. Yderligere har en undersøgelse af 1313 patienter med metastatisk kolorektal cancer vist sammenhæng mellem højt udtryk af TOP 1 (bestemt ved immunhistokemi) og response på irinotecan. Undersøgelsesresultaterne er dog ikke samstemmende og sammenhængen mellem gen kopi nummer og mængden af mRNA/protein er ikke entydig. Endvidere kendes sammenhængen mellem TOP1 kopi nummer i primærtumor og metastase ikke. Der vil derfor blive undersøgt TOP1 på væv fra primær tumor samt tilgængeligt metastatisk væv (der tages alene rutinebiopsier)

Mutationer i TOP1 genet: Prækliniske undersøgelser tyder på at mutationer i TOP1 kan

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

forudsige resistens til *TOP1* hæmmere (camptothecin). Hos patienter, der progredierer på irinotecan trods amplifikation af top 1 vil der derfor blive foretaget gensekventering med henblik på bestemmelse af eventuelle mutationer.

Vævsprøver: Der udtages væv fra primær tumor (tumorklods) og væv fra eventuelle metastaser (formalinfikseret/parafinindstøbt) mhp. ovennævnte undersøgelser. Patienter med recidiv og tumorer, der er tilgængelige for biopsi, vil som standard få foretaget biopsi fra den metastatiske lokalisation da flere undersøgelser har vist, at biomarkører kan ændre sig i forløbet, Det biologiske materiale vil kun blive anvendt til et nyt forskningsprojekt efter indhentning af tilladelse fra Videnskabsetisk komite. Materialet vil blive opbevaret i 15 år.

Metoder

Rutine metoder: Ekspressionen af østrogenreceptor, progesteronreceptor, HER2, TOP2A i tumor biopsier bestemmes med rutine metoder på Patologi Afdelingen, Herlev Hospital.

FISH og gensekventering er ligeledes rutinemetoder på Patologi Afdelingen.

TOP 1 bestemmes ved FISH idet der anvendes probe, der er udviklet og valideret på Patologi Afdelingen, Herlev Hospital.

Gensekvetering og bestemmelse af mRNA (PCR) er ligeledes rutinemetoder på Patologisk Afdeling, Herlev Hospital

Statistiske metoder

De statistiske analyser udføres i samarbejde med professionelle statistikere.

Relevante demografiske, kliniske, histo-patologiske og klinisk kemiske data, metastase lokalisation, samt behandlingsrepons, tid til sygdomsprogression og tid til død vil blive registreret i en databank.

TOP1 kopi antal vil blive relateret til tid til progression af sygdom og overlevelse og vil blive estimeret med Kaplan-Meier metoden og sammenlignet med log-rank test.

Kategoriske variable angives med median efterfulgt af spændvidden. Responsraten vurderes i evaluerbar population. Univariate og multivariate analyser vil foretages.

Risikovurdering

De til projektet nødvendige undersøgelser vil blive foretaget på biopsier som patienten har fået foretaget til bestemmelse af ændringer i konventionelle biomarkører. Der er således ikke nogen selvstændig risiko ved projektet.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (*TOP1*) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabsetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Referencer

Biomarkører, standard

Bullwinkel J, Baron-Lühr B, Lüdemann A et al. "Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells". *J. Cell. Physiol* 2006; 206: 624–35.

Di Leo A, Isola J, Piette F et al. A meta-analysis of phase III trials evaluating the predictive value of HER2 and topoisomerase II alpha i early breast cancer patients treated with CMF or anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *Cancer Res* 2009; 69(suppl 2): 99S. Abstract 705.

Gutierrez M C, Detre S, Johnston S et al. Molecular Changes in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer: Relationship Between Estrogen Receptor, HER-2, and p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2469-76.

Johnston S R, Saccani-Jotti G, Smith I E et al. Changes in estrogen receptor, progesterone receptor, and pS2 expression in tamoxifen-resistant human breast cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 3331-8.

Kuukasjarvi T, Kononen J, Helin H et al. Loss of estrogen receptor in recurrent breast cancer is associated with poor response to endocrine therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2584-9.

Nielsen KV, Ejlersen B, Moller S et al. The value of TOP2A gene copy number variation as a biomarker in breast cancer: update of DBCG trial 89D. *Acta Oncol* 2008; 47: 725-34.

Pritchard KI, Shepherd LE, O'Malley F et al. HER2 and responsiveness of breast cancer to adjuvant chemotherapy. *N Engl Med* 2006; 354: 2103-11.

Rahmanzadeh R, Hüttmann G, Gerdes J et al. Chromophore-assisted light inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis. *Cell Prolif* 2007; 40: 422-30.

Regitnig P, Schippinger W, Lindbauer M et al. Change of HER-2/neu status in a subset of distant metastases from breast carcinomas. *J Pathol* 2004; 203: 918-26.

Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer: prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *Stem Cells* 1998; 16: 413-28.

Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182: 311-22.

Schonk DM, Kuijpers HJ, van Drunen E et al. Assignment of the gene(s) involved in the expression of the proliferation-related Ki-67 antigen to human chromosome 10. *Hum Genet* 1989; 83: 297-9.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Slamon DJ, Press MF. Alterations in the TOP2A and HER2 genes: association with adjuvant anthracycline sensitivity in human breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 615-9.

Tubbs R, Barlow WE, Budd T et al. Outcome of patients with early-stage breast cancer treated with doxorubicin-based adjuvant chemotherapy as a function of HER2 and TOP2A status. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3881-6.

Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C et al. Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br J Cancer* 2005; 93: 552-6.

TOP 1

Boonsong A, Curran S, McKay JA et al. Topoisomerase I protein expression in primary colorectal cancer and lymph node metastases. *Hum Pathol* 2002; 33: 1114-9.

Braun MS, Richman SD, Quirke P, Daly C, Adlard JW, Elliott F, Barrett JH, Selby P, Meade AM, Stephens RJ, Parmar MK, Seymour MT. Predictive biomarkers of chemotherapy efficacy in colorectal cancer: results from the UK MRC FOCUS trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2690-8.

Gilbert DC, Chalmers AJ, El-Khamisy SF. Topoisomerase I inhibition in colorectal cancer: biomarkers and therapeutic targets. *Br J Cancer* 2011 Nov 22. doi: 10.1038/bjc.2011.498. [Epub ahead of print]

Giovanella BC, Stehlin JS, Wall ME et al. DNA topoisomerase I--targeted chemotherapy of human colon cancer in xenografts. *Science* 1989; 246: 1046-8.

Gongora C, Vezzio-Vie N, Tuduri S et al. New Topoisomerase I mutations are associated with resistance to camptothecin. *Mol Cancer* 2011; 10: 64.

Horisberger K, Erben P, Muessle B et al. Topoisomerase I expression correlates to response to neoadjuvant irinotecan-based chemoradiation in rectal cancer. *Anticancer Drugs* 2009; 20: 519-24.

TIMP-1

Birkedal-Hansen H, et al. Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4:197-250.

Clavel C, et al. Immunolocalization of matrix metallo-proteinases and their tissue inhibitor in human mammary pathology. *Bull Cancer* 1992;79:261-70.

Cornelius LA, et al. Matrix metalloproteinases generate antiostatin: effects on neovascularization. *J Immunol* 1998;16:6845-52.

Dien J, et al. Signal transducers and activators of transcription-3 up-regulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression and decreases invasiveness of breast cancer. *Am J Pathol* 2006;169:633-42.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

Hayakawa T, et al. Growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) for a wide range of cells. A possible new growth factor in serum. FEBS Lett 1992;298:29-32.

Holten-Andersen MN, et al. Quantitation of TIMP-1 in plasma of healthy blood donors and patients with advanced cancer. Br J Cancer 1999;80:495-503.

Li G, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 inhibits apoptosis of human breast epithelial cells. Cancer Res 1999;59:6267-75.

Luparello C, et al. Tissue inhibitor of metalloprotease (TIMP)-1 and proliferative behaviour of clonal breast cancer cells. Breast Cancer Res Treat 1999;54:235-44.

Nakopoulou L, et al. The favourable prognostic impact of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 protein overexpression in breast cancer. APMIS 2003;111:1027-36.

Newell KJ, et al. Expression and localization of matrix-degrading metalloproteinases during colorectal tumorigenesis. Mol Carcinog 1994;10:199-206.

Polette M, et al. Detection and localization of mRNAs encoding matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor in human breast pathology. Invasion Metastasis 1993;13:31-7.

Ree AH, et al. High levels of messenger RNAs for tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1) and TIMP-2) in primary breast carcinomas are associated with development of distant metastases. Clin Cancer Res 1997;3:1623-8.

Sieuwerts AM, et al. Concentrations of TIMP1 mRNA splice variants and TIMP-1 protein are differentially associated with prognosis in primary breast cancer. Clin Chem 2007;53:1280-8.

Yoshiji H, et al. Mammary carcinoma cells over-expressing tissue inhibitor of metalloproteinases-1 show enhanced vascular endothelial growth factor expression. Int J Cancer 1998;75:81-7.

Yukawa N, et al. Plasma concentration of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in patients with colorectal carcinoma. Br J Surg 2001;88:1596-601.

Zeng ZS, et al. Distinct pattern of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 mRNA expression in human colorectal cancer and liver metastases. Br J Cancer 1995;72:575-82.

Zeng ZS, et al. Elevated tissue inhibitor of metalloproteinase 1 RNA in colorectal cancer stroma correlates with lymph node and distant metastases. Clin Cancer Res 1995;1:899-906.

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) genet.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066

En fase II-undersøgelse af irinotecan ugentligt til patienter med lokal avanceret eller metastatisk HER 2 negativ brystkræft og øget antal kopier af topoisomerase 1 (TOP1) gen.

Protokol version 16. maj 2013, amendment nr. 2

Forsøget er godkendt af Lægemiddelstyrelsen Eudract nr.: 2012-002348-26 og

Den Videnskabetiske Komite, nr.: H-1-2012-066