

Open-label, gerandomiseerde, multicenter, fase 3 studie om de effectiviteit en veiligheid van Trastuzumab Deruxtecan als eerste lijns behandeling te onderzoeken bij niet opereerbare, lokaal uitgebreide of gemetastaseerde NSCLC die een HER2 exon 19 of 20 mutatie hebben (DESTINY Lung 04)

Gepubliceerd: 12-10-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503674-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Het onderzoeken van de werkzaamheid van Trastuzumab deruxtecan ten opzichte van platinum met pemetrexed...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52083

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DESTINY-Lung 04

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Lokaal gevorderde of uitgezaaide niet-kleincellig longkanker met een HER2 mutatie op exon 19 of 20, longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eerste lijns behandeling, HER2, Niet kleincellig longkanker, Trastuzumab Deruxtecan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het onderzoeken van de werkzaamheid van T-DXd ten opzichte van platinum chemotherapie met pemetrexed plus pembrolizumab op basis van de progressievrije overleving zoals beoordeeld door geblindeerde, onafhankelijke centrale review (BICR) bij proefpersonen met niet-opereerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellig longkanker met een HER2 mutatie op exon 19 of 20.

Progressievrije overleving (PFS) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot progressie volgens RECIST 1.1 zoals beoordeeld door BICR, of overlijden door welke oorzaak dan ook. De analyse omvat alle gerandomiseerde deelnemers, ongeacht of de deelnemer zich terugtrekt uit de gerandomiseerde

therapie of een andere antikankertherapie krijgt.

De maatstaf van belang is de Hazard Ratio van PFS.

Secundaire uitkomstmaten

- Het onderzoeken van de werkzaamheid van T-DXd ten opzichte van platinum chemotherapie met pemetrexed plus pembrolizumab op basis van door beoordeling van de totale overleving (OS).
- Het onderzoeken van de werkzaamheid van T-DXd ten opzichte van platinum chemotherapie met pemetrexed plus pembrolizumab op basis van progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door de onderzoeker, objectief responspercentage (ORR), duur van de respons (DoR), tijd tot 2de progressie of dood (PFS2) en analyse van het aantal proefpersonen dat in leven en progressie-vrij is op 12 maanden (PFS12) en de totale overleving op 24 maanden (OS24).
- Het onderzoeken van de werkzaamheid van T-DXd ten opzichte van platinum chemotherapie met pemetrexed plus pembrolizumab op basis van progressie-vrije overleving van het centrale zenuwstelsel (CNS-PFS) (volgens RECIST 1.1).
- Het onderzoeken van de veiligheid en verdraagbaarheid van T-DXd in vergelijking met platinum chemotherapie met pemetrexed plus pembrolizumab.
- Het onderzoeken van de PK van T-DXd, totaal anti-HER2-antilichaam en DXd in serum.
- Het onderzoeken van de immunogeniciteit van T-DXd.
- Het onderzoeken van het voordeel van T-DXd ten opzichte van platinum chemotherapie met pemetrexed plus pembrolizumab op basis van door de patiënt gerapporteerde pulmonale symptomen geassocieerd met niet-kleincellig longkanker.

- Het beschrijven van de door de patiënt gerapporteerde verdraagbaarheid van T-DXd in vergelijking met platinum chemotherapie met pemetrexed plus pembrolizumab.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker blijft wereldwijd de hoofdoorzaak van kanker-gerelateerde sterfte. In 2018 is ongeveer 18% van alle sterfgevallen door kanker veroorzaakt door longkanker (Bray et al 2018). De standaard behandeling voor patiënten met gemetastaseerde niet-kleincellig longkanker (NKCLK) is momenteel gebaseerd op moleculaire eigenschappen van de tumor en bestaat uit een gerichte therapie voor specifieke driver-mutaties (Heigener et al 2019). Voor patiënten met gemetastaseerde NKCLK zonder EGFR- of ALK-mutatie is platinum doublet chemotherapie met anti-PD-1/PD-L1-targeting immunotherapie (inclusief pembrolizumab) de huidige standaardbehandeling op basis van resultaten van KEYNOTE189 studie (Gandhi et al 2018).

Er zijn verschillende drivermutaties waarvoor gerichte therapieën zijn goedgekeurd, waaronder EGFR, MET, ALK-fusies, BRAF, MEK, ROS1, NTRK, RET-fusies, EGFR-exon 20-insertie en KRAS G12C (Mazieres et al 2013, NCCN 2021). Hoewel HER2-veranderingen op grote schaal zijn bestudeerd als een voorspellende biomarker bij borstkanker, met meerdere therapeutische opties, zijn er nog geen goedgekeurde therapieën (gericht of niet) voor HER2-mutaties in gemetastaseerde NKCLK. Beschikbare data suggereert dat therapieën kunnen leiden tot slechtere klinische resultaten bij HER2-gemuteerde NKCLK-patiënten in vergelijking met NKCLK-patiënten zonder drivermutaties (Lai et al. 2018; Mazieres et al 2019; Dziadziuszko et al 2019).

Onderzoek DS8201 A U204 (Smit et al 2020) leverde bemoedigende voorlopige klinische data op voor de werkzaamheid van Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) als monotherapie in latere behandeling van NKCLK met HER2-mutaties. Gezien deze werkzaamheid en het huidige gebrek aan gerichte therapieën voor de behandeling van gemetastaseerde NKCLK met HER2-mutaties, is het van belang om de werkzaamheid van T-DXd in vergelijking met de momenteel beschikbare standaardbehandeling met platinum doublet chemotherapie met immunotherapie in de eerstelijnssetting te onderzoeken. In deze fase 3-studie worden proefpersonen met inoperabel, lokaal gevorderde of gemetastaseerde NKCLK met een HER2-exon 19- of 20-mutatie gerandomiseerd naar T-DXd of platinum met pemetrexed plus pembrolizumab Q3W om de werkzaamheid bij niet eerder behandelde

patiënten te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503674-20-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling: Het onderzoeken van de werkzaamheid van Trastuzumab deruxtecan ten opzichte van platinum met pemetrexed plus pembrolizumab door beoordeling van de progressie vrije overleving op basis van geblindeerde onafhankelijke centrale review bij deelnemers met niet-opereerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellig longkanker met een HER2 mutatie op exon 19 of 20.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, gerandomiseerd, open-label, multicenter, internationaal onderzoek met 2 armen waarin de werkzaamheid en veiligheid van Trastuzumab deruxtecan wordt onderzocht in vergelijking met de standaardbehandeling (platinum doublet chemotherapie met pemetrexed in combinatie met pembrolizumab) bij patiënten met niet-kleincellig longkanker met een HER2 mutatie op exon 19 of 20.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers worden 1:1 gerandomiseerd naar een van de volgende interventies: T-DXd (arm 1) of platinum (cisplatine of carboplatine; maximaal 4 cycli) met pemetrexed plus pembrolizumab Q3W (arm 2). Randomisatie zal worden gestratificeerd op basis van rookgeschiedenis en aanwezigheid van hersenmetastasen ten tijde van screening. - Deelnemers in arm 1 (T-DXd) zullen 5,4 mg/kg T-DXd toegediend krijgen middels IV-infusie Q3W tot door de onderzoeker vastgestelde progressie volgens RECIST 1.1, tot onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming of andere stopzettingscriteria (met uitzondering van CNS-PD; zie opmerking hieronder). - Deelnemers in arm 2 (controlearm) krijgen platinum chemotherapie (cisplatine of carboplatine) met pemetrexed en pembrolizumab Q3W. Opmerking: de onderzoeker bepaalt of cisplatine of carboplatine wordt toegediend (er mag tijdens de behandelperiode worden overgegaan van cisplatine naar carboplatine). Platinum chemotherapie wordt gedurende maximaal 4 cycli toegediend. Pembrolizumab en pemetrexed zullen worden toegediend tot door de onderzoeker vastgestelde progressie volgens RECIST 1.1, tot onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van de toestemming of andere stopzettingscriteria (met uitzondering van CNS-PD; zie onderstaande opmerking). Opmerking: in beide armen kunnen deelnemers met objectieve radiologische CNS-PD (gebaseerd op RECIST 1.1), die volgens de onderzoeker voordeel blijven hebben van hun toegewezen behandeling en voldoen aan de criteria voor behandeling in de setting van CNS-PD, doorgaan met de therapie tijdens de studie zolang ze klinisch voordeel behalen en niet voldoen aan de stopzettingscriteria, totdat aan een van de criteria van protocol sectie 6.1.1.2 is voldaan.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten moeten vaker naar het ziekenhuis komen en de bezoeken duren langer. Op verschillende dagen tijdens het onderzoek zullen patiënten de volgende handelingen ondergaan:

- Anamnese (inclusief medische voorgeschiedenis)
- Longfunctietesten bij screening en indien er een vermoeden is van een longontsteking/ILD
- ECHO/MUGA scan (voor beoordeling LVEF)
- Oog onderzoek
- ECG
- Vitale functies (bloedruk, hartslag, lichaamstemperatuur, ademhalingsritme en zuurstofsaturatie)
- Lengte en gewicht meting
- ECOG performance status
- Lichamelijk onderzoek
- Bloed
- en urineonderzoek
- Vragenlijsten
- Zwangerschapstest indien van toepassing
- AE/SAE beoordeling
- CT/MRI van buik, borst en bekken bij screening en elke 6 weken daarna
- CT/MRI hersenen bij screening, indien sprake is van uitzaaiingen naar de hersenen elke 6 weken erna, bij einde studie behandeling
- HRCT van de borst bij screening en indien er een vermoeden is van een longontsteking/ILD
- Toediening onderzoeksmiddel
- Afname biopt bij screening, wanneer er geen of niet voldoende tumorweefsel beschikbaar is
- Afname biopt bij progressie (optioneel)

De onderzoeksmiddelen kunnen ook bijwerkingen veroorzaken. Deze bijwerkingen van T-DXd komen zeer vaak voor (bij 1 op 10 mensen of meer):

- Misselijkheid
- Vermoeidheid
- Braken
- Haaruitval
- Constipatie
- Minder honger hebben
- Afname van het aantal rode bloedcellen (anemie)
- Afname van het aantal neutrofielen (neutropenie)
- Afname van het aantal lymfocyten (lymfopenie)
- Diarree
- Afname van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)
- Hoesten
- Afname van het aantal witte bloedcellen (leukopenie)

- Maag (buik) pijn
- Infecties van de bovenste luchtwegen
- Hoofdpijn
- Pijn in de bovenbuik (dyspepsie)
- Droge ogen
- Duizeligheid
- Zweren in of rond uw mond (stomatitis)
- Abnormale laboratorium resultaten van leverenzymen (toename van aspartaataminotransferase (AST))
- Ademhalingsmoeilijkheden (Dyspnoe)
- Ernstige neusbloedingen (Epistaxis)
- Longproblemen (interstitiële longziekte/ pneumonitis)
- Laag kaliumgehalte in het bloed (hypokaliëmie)
- Huiduitslag
- Koorts (pyrexie)
- Zwelling van de onderbenen

Deze bijwerkingen van T-DXd komen vaak voor (bij tussen de 1 op 100 en 1 op 10 mensen):

- Reacties die verband houden met de infusie van het geneesmiddel
- Koorts samen met een afname van het aantal neutrofielen (febriele neutropenie)
- Abnormale leverfunctie
- Abnormale laboratoriumresultaten van leverenzymen (toename van de alkalische fosfatase in het bloed)
- Verhoogd bilirubine gehalte in het bloed
- Uitdroging
- Jeuk (pruritus)
- Longontsteking

De volgende ernstige bijwerking is gemeld bij het gebruik van T-DXd

- Longproblemen (pneumonitis / interstitiële longziekte): T-DXd kan longproblemen veroorzaken die levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Symptomen kunnen vergelijkbaar zijn met andere long- of hartaandoeningen.

Potentiele bijwerkingen door toediening van infuus met T-DXd:

- Hartproblemen: kortademigheid, een merkbaar snelle, sterke of onregelmatige hartslag of een abnormaal snelle hartslag.
- T-DXd Allergische reacties/ overgevoeligheid: huiduitslag, gewrichtspijn, zwelling van het gezicht, lip of tong, piepende ademhaling en ademhalingsmoeilijkheden en/ of plotselinge bloeddrukdaling. Een ernstige allergische reactie kan levensbedreigend zijn.
- Infuus-gerelateerde reactie: koorts, koude rillingen, misselijkheid, braken, hoofdpijn, hoesten, duizeligheid, huiduitslag en/ of lage rugpijn, die gewoonlijk licht tot matig ernstig is en kan leiden tot kortademigheid en ernstige verlaging van de bloeddruk.

Bijwerkingen van chemotherapie (cisplatine, carboplatine en pemetrexed)

- Risico op infecties, blauwe plekken of bloedingen
- Anemie (laag aantal rode bloedcellen)
- Gevoel van ziek zijn of echt ziek zijn
- Verminderde eetlust
- Diarree of constipatie
- Buikpijn
- Moeheid
- Haarverlies
- Veranderingen in de manier waarop de lever werkt
- Veranderingen in de manier waarop de nieren werken
- Verlaagde waarden van natrium, kalium, calcium en magnesium in het bloed
- Tintelingen in handen of voeten (door het effect van cisplatin en carboplatin op de zenuwen)
- Verandering van smaak
- Verandering van het gehoor (oorsuizen)
- Huid veranderingen (uitslag)
- Pijn in de gewrichten en spieren
- Abnormale bloedwaarden (laag elektrolyten gehalte)

Bijwerkingen bij het gebruik van pembrolizumab

Meest voorkomende bijwerkingen (beschreven bij $\geq 20\%$ van de patiënten)

- Vermoeidheid
- Spierpijn
- Verminderde eetlust
- Jeuk (pruritus)
- Diarree
- Misselijkheid
- Huiduitslag
- Koorts (pyrexia)
- Hoesten
- Kortademigheid
- Constipatie
- Pijn
- Buikpijn

Bijwerkingen van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie

- Vermoeidheid/ zwakte
- Misselijkheid
- Constipatie
- Diarree
- Verminderde eetlust
- Huiduitslag
- Braken
- Hoesten
- Koorts (pyrexia)
- Haaruitval
- Tintelingen in handen en voeten (perifere neuropathie)

- Slijmvliesontsteking
- Stomatitis (mondslijmvliesontsteking)
- Hoofdpijn

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
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)

- Mannelijke en vrouwelijke deelnemers moeten ten minste 18 jaar of ouder zijn.
- Lokaal gevorderde ziekte waarvoor geen curatieve therapie beschikbaar is, of

uitgezaaide ziekte.

- Histologisch gedocumenteerde niet-plaveiselcel niet-kleincellig lonkanker met een HER2 mutatie in exon 19 of 20, aangetoond middels weefsel NGS of ctDNA.
- Niet eerder behandeld voor de niet-opereerbare of uitgezaaide ziekte
- Linker ventrikel ejactie fractie (LVEF) $\geq 50\%$ binnen 28 dagen voor randomisatie/inclusie
- Heeft een meetbare ziekte beoordeeld door de onderzoeker op basis van RECIST

1.1

- Heeft, zoals in het protocol gedefinieerd, adequate orgaan functies, waaronder hart-, nier- en leverfunctie
- ECOG 0-1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Tumoren die doelgerichte EGFR afwijkingen bevatten (of andere doelgerichte mutaties, inclusief maar niet beperkt tot ALK, indien routinematig getest als een doelgerichte afwijking met goedgekeurde beschikbare therapie).
- Elke klinisch actieve uitzaaing naar het CZS. Patiënten met eerder behandelde uitzaaingen naar het CZS zijn geschikt.
- Actieve auto-immun- of inflammatoire aandoeningen.
- Klinisch significante cardiale comorbiditeiten, waaronder coronaire hartziekte, hartritmestoornissen, hartfalen.
- Voorgeschiedenis van niet-infectieuze pneumonitis/ILD, huidige ILD of bij verdenking van ILD.
- Ernstige long-specifieke bijkomende klinisch significante ziekten.
- Ongecontroleerde infectie waarvoor intraveneuze (IV) antibiotica, antivirale middelen of antischimmelmiddelen nodig zijn.
- Pleuravocht, ascites of pericardvocht waarvoor drainage, peritoneale shunt of celvrije en geconcentreerde ascites-reïnfusietherapie (CART) nodig is.
- Contra-indicatie voor platinum houdende chemotherapieën.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd

Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	24-03-2022
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Alimta
Generieke naam:	pemetrexed
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatinum
Generieke naam:	carboplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Enhertu
Generieke naam:	Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Platinol
Generieke naam:	cisplatin
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-11-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-04-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-11-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	21-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2023-503674-20-00
EudraCT	EUCTR2021-000634-33-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05048797
CCMO	NL78412.056.21