

Een open-label fase 1-onderzoek naar HE3-DXd in meerdere centra bij proefpersonen met gemetastaseerde of niet-reseceerbare niet-kleincellige longkanker

Gepubliceerd: 10-09-2019 Laatst bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511205-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dosisuitbreiding: Primaire doelstelling • Het onderzoeken van de antitumoractiviteit van HE3-DXd Secundaire doelstellingen • Het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52400

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

U31402-A-U102

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Longkanker, Niet-Kleincellige Longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Daiichi Pharmaceutical

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 1, Niet-Kleincellige Longkanker, Progressie, U3-1402/HE3-DXd

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosisuitbreiding

Primair eindpunt (t.t.z. primaire uitkomstmetingen)

- ORR zoals beoordeeld door een onafhankelijke centrale toetsingscommissie

(Central Review) op basis van RECIST v1.1

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten (t.t.z. secundaire uitkomstmetingen)

- Door de onderzoeker beoordeelde ORR op basis van RECIST v1.1, DCR, DOR, TTR,

PFS, OS en

- SAE*s, TEAE*s, resultaten van het lichamelijk onderzoek (waaronder ECOG PS),

metingen van vitale functies, oogheelkundige bevindingen, standaard klinische

laboratoriumparameters, ECG-parameters (inclusief Δ HR, Δ PR, Δ QTcF en Δ QRS) en

ECHO/MUGA bevindingen

- Serumconcentratie van HE3-DXd, totale anti-HER3-antilichaam, en vrije

MAAA-1181a belasting vs. tijd, zullen worden gebruikt. De serum PK-parameters

omvatten C_{max}, T_{max}, AUC_{8h}, AUC_{last} en, indien mogelijk, Kel, t_{1/2}, CL, V_z en

V_{ss} van HE3-DXd anti-HER3-antilichaam en MAAA 1181a. Deze PK-parameters worden

berekend zowel na de eerste dosis als na meerdere doses

Verkennde eindpunten (t.t.z. verkennende resultaatmetingen)

- ADA gemeten in serum
- Het bepalen van biomarkers die overeenkomen met respons of toxiciteit voor HE3-DXd, de eindpunten omvatten gemeten markers in tumormonsters (bijv. HER3 IHC) en markers gemeten in plasma (bijv. cfDNA, cfRNA)
- ALEEN Cohort 1 en 2: Geometrische gemiddelde verhoudingen van AUClast en Cmax voor HE3-DXd voor injectie 50 mg/2,5 ml (bevroren vloeistof) en HE3-DXd voor injectie 100 mg (gelyofiliseerd poeder) worden berekend na de eerste dosis (d.w.z. cyclus 1)
- Verband tussen HE3-DXd, totale anti-HER3-antilichaam of MAAA-1181a serumconcentratie en $\Delta QTCF$

Dosisuitbreiding cohort 4:

Primair eindpunt (d.w.z. primaire uitkomstmaten)

- Primaire PK-parameters: Cmax, gebied onder de serumconcentratie-tijdcurve van tijd 0 tot oneindige tijd (AUCinf) en AUClast voor HE3-DXd, totaal anti-HER3-antilichaam en MAAA-1181a na de toediening van de eerste dosis van het geneesmiddel HE3-DXdCTM-3.

Secundaire eindpunten (d.w.z. secundaire uitkomstmaten)

- SAE's, TEAE's, bijwerkingen van bijzonder belang (AESI's) (d.w.z. ILD en verhoging van aminotransferases en totaal bilirubine), bevindingen van lichamelijk onderzoek (waaronder ECOG PS), metingen van vitale functies, oftalmologische bevindingen, standaard klinische laboratoriumparameters,

ecg-parameters (waaronder Δ HR, Δ PR, Δ QTcF en Δ QRS) en ECHO/MUGA-bevindingen

- ORR, DCR, DOR, TTR, PFS zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST

v1.1 en OS

- Serumconcentraties op elk tijdstip en PK-parameters (gedurende de eerste 4 behandelingscycli) voor:

Cyclus 1: HE3-DXd totaal anti-HER3-antilichaam en MAAA-1181a: Tmax, dalconcentratie (C_{dal}), AUC van tijdstip nul tot dag 21 (AUC_{0-21d}), en indien de gegevens dit toelaten, Kel, t_{1/2}, CL, V_z, V_{ss}

Cyclus 2 en verder (in de eerste 4 behandelingscycli):

- Indien van toepassing, alle analyten: C_{max}, Tmax, C_{dal}, AUC_{last}, AUC_{0-21d}, en indien gegevens dit toelaten, Kel, t_{1/2}, CL, V_z, V_{ss}

Verkenkend eindpunt (d.w.z. metingen van verkennende resultaten)

- Immunogeniciteit - prevalentie en incidentie van ADA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Deze studie heeft als doel om HE3-DXd te evalueren als een middel tegen kanker in NSCLC. HE3-DXd is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat ADC, bestaande uit een recombinant volledig humaan antihuman epidermale groeifactorreceptor 3 (HER3) immunoglobuline G1 (IgG1) monoklonaal antilichaam (patritumab) covalent geconjugeerd aan een geneesmiddel-'linker' (MAAA-1162a) met een geneesmiddelcomponent (MAAA-1181a), dat HER3 als doelwit heeft. Het medicijn MAAA-1181a, een derivaat van exatecan, komt vrij na internalisatie en leidt tot apoptose van de doeltumorcellen door de remming van topoisomerase I. Het ERBB3 / HER3-oncogeen wordt in veel kankers tot overexpressie gebracht, waaronder borst-, eierstok-, prostaat-, hoofd- en nek-, maag- en longkanker. In NSCLC is aangetoond dat HER3-overexpressie een van de mechanismen is van verworven resistentie tegen gefitinib-behandeling van EGFRm-tumoren en een

belangrijk resistentiemechanisme is bij tumoren zoals die met amplificatie van c-MET.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-511205-33-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dosisuitbreiding:

Primaire doelstelling

- Het onderzoeken van de antitumoractiviteit van HE3-DXd

Secundaire doelstellingen

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van HE3-DXd bij gemetastaseerde of niet-reseceerbare NSCLC-proefpersonen
- Het karakteriseren van de PK van HE3-DXd, totale anti-HER3-antilichaam en MAAA 1181a

Verkennde doelstellingen

- Het beoordelen van de incidentie van ADA*s tegen HE3-DXd
- Het identificeren van biomarkers die overeenkomen met een HE3-DXd-klinische activiteit
- ALLEEN Cohort 1 en 2: Het beoordelen van de PK overeenkomsten met toedieningsvormen als bevroren vloeistof en gelyofiliseerd poeder
- Het onderzoeken van relaties van het concentratie QT-interval met HE3-DXd , totale anti-HER3-antilichaam en MAAA-1181a

Onderzoeksopzet

Dit is een 2-delig, openlabel, fase 1-onderzoek in meerdere centra van HE3-DXd bij proefpersonen met gemetastaseerde of niet-reseceerbare NSCLC. Dit onderzoek bestaat uit twee delen: Ophoging van de dosis en dosisuitbreiding.

HE3-DXd voor injectie 50 mg/2,5 ml (bevroren vloeistof) wordt geleverd tijdens de ophogingsfase van de dosis, met overgang naar HE3-DXd voor injectie 100 mg (gelyofiliseerd poeder) voor de start van de dosisuitbreiding.

CTM-1 wordt gebruikt in cohort 1, 2, 3a en 3b. CTM-3, een geneesmiddel dat wordt vervaardigd door de commerciële productielocaties, zal worden gebruikt in cohort 4.

De Europese landen zullen alleen deelnemen aan de dosisuitbreiding (Dose Expansion).

Dosisuitbreiding

Na voltooiing van de dosisverhoging en het vaststellen van de RDE zal de dosisuitbreiding beginnen, met als doelstellingen het bevestigen van de veiligheid en verdraagbaarheid van HE3-DXd bij de RDE en het beoordelen van de

voorlopige werkzaamheid.

Te beginnen bij cyclus 1, dag 1, zal HE3-DXd Q3W in 21-daagse cycli worden toegediend via intraveneuze infusie.

Alle proefpersonen die in de dosisuitbreiding worden ingeschreven ontvangen HE3-DXd voor injectie 100 mg (gelyofiliseerd poeder). De beschikbare PK- en veiligheidsgegevens worden vergeleken tussen ~12 van de eerste proefpersonen geregistreerd in cohort 1 en 2, en ~10 proefpersonen ingeschreven in de ophoging van de dosis die HE3-DXd voor injectie 50 mg/2,5 ml (bevroren vloeistof) kregen toegediend bij de RDE. De inschrijving van nieuwe proefpersonen in de dosisuitbreiding zal doorgaan tijdens deze periode van farmacokinetische beoordeling. Op basis van de beoordeling van alle beschikbare PK- en veiligheidsgegevens zal de sponsor bepalen of de registratie van proefpersonen bij de vastgestelde RDE zal doorgaan, of om proefpersonen te registreren bij een aangepaste RDE voor het gelyofiliseerde poeder.

Daarnaast zullen 90 proefpersonen worden ingeschreven en 1:1 verdeeld in cohort 3a (RDE of aangepaste RDE) of cohort 3b (up-titration) om de werkzaamheid en veiligheid van een alternatief doserings regime te bepalen.

Alle proefpersonen die zijn ingeschreven in dosisuitbreidingscohort 4 krijgen HE3-DXdCTM-3 met 5,6 mg/kg Q3W.

Cohort 1

Maximaal 45 proefpersonen met adenocarcinoom NSCLC met EGFR mutatie worden ingeschreven. Inschrijving in cohort 1 stopt wanneer de eerste proefpersoon in cohort 3a of 3b is ingeschreven. Proefpersonen die op het moment van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier een EGFR-TKI krijgen, moeten doorgaan met de EGFR-TKI tot 5 dagen voorafgaand aan de eerste dosis HE3-DXd.

Cohort 2

Ongeveer 45 proefpersonen met plaveiselcel of niet-plaveiselcel NSCLC (dwz zonder EGFR-activerende mutaties) zullen worden ingeschreven.

Cohorts 3a and 3b

Ongeveer 90 NSCLC (inclusief enige histologie anders dan gecombineerde kleincellig en niet-kleincellig) proefpersonen met EGFR mutatie worden ingeschreven en verdeeld 1:1 naar RDE (of aangepast RDE) (Cohort 3a) of een ophogend-titratie regime (Cohort 3b). Het ophogende-titratie regime bestaat uit dosering van HE3-DXd op dag 1 van de eerste 3 cycli zoals hieronder beschreven:

- Cyclus 1, Dag 1: 57% RDE (of aangepaste RDE)
- Cyclus 2, Dag 1: 86% RDE (of aangepaste RDE)
- Cyclus 3 en opvolgende cycli, Dag 1: 114% RDE (of aangepaste RDE)

Cohort 4

Er zullen ongeveer 45 proefpersonen met NSCLC (waaronder histologie anders dan kleincellig of gecombineerd kleincellig en niet-kleincellig) met een EGFR-activerende mutatie worden ingeschreven.

Proefpersonen die een EGFR TKI krijgen op het moment van tekenen van het toestemmingsformulier, moeten doorgaan met de EGFR TKI tot 5 dagen voorafgaand aan de eerste dosis HE3-DXd.

Het aantal behandelingscycli wordt niet vooraf bepaald in dit onderzoek.

Proefpersonen blijven onderzoeksbehandeling ontvangen tot intrekking van toestemming, progressieve ziekte (PD) of onaanvaardbare toxiciteit voor alle proefpersonen in de dosisverhoging en dosisuitbreiding.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle proefpersonen (behalve cohort 3b) die in de dosisuitbreiding worden ingeschreven ontvangen HE3-DXd voor injectie 100 mg (gelyofiliseerd poeder). All subjects enrolled in Dose Expansion Cohort 4 will receive HE3-DXd CTM-3 at 5.6 mg/kg Q3W Zie studiedesign hierboven.

Inschatting van belasting en risico

Longkanker is de hoofdoorzaak van kankergerelateerde sterfte wereldwijd bij mannen en vrouwen. In dit onderzoek kijken we of HE3-DXdenig effect heeft op het vertragen van tumorgroei in NSCLC tumoren. De meeste testen en onderzoeken worden ook gedaan bij de standaardzorg.

Contactpersonen

Publiek

Daiichi Pharmaceutical

MT. AIRY RD 211
Basking Ridge, NJ 07920-2311
US

Wetenschappelijk

Daiichi Pharmaceutical

MT. AIRY RD 211
Basking Ridge, NJ 07920-2311
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Man of vrouw van 18 jaar en ouder.
2. Heeft lokaal gevorderd of metastatische NSCLC, niet vatbaar voor curatieve operatie of bestraling.
3. Heeft systemische behandeling gehad voor lokaal gevorderd of gemetastaseerde ziekte, inclusief minstens 1 op platina-gebaseerde chemotherapie regime.
4. Heeft radiologische documentatie van progressie van de ziekte tijdens/na meest recente behandeling voor lokaal gevorderd of gemetastaseerde ziekte.
5. Heeft tenminste 1 meetbare leasie volgens RECIST v1.1.
6. Is bereid tot het afstaan van tumor weefsel ter archivering, afkomstig van een biopsie welke binnen 6 maanden van progressie is uitgevoerd, onder voortdurende behandeling met erlotinib, gefitinib, afatinib of osimertinib OF heeft tenminste 1 leasie welke niet eerder bestraald is geweest en welke bereikbaar is voor een primaire biopsie and is bereid om een screening tumor biopsie te ondergaan.
7. Heeft ECOG PS 0 of 1, zonder verslechtering gedurende de voorgaande 2 weken.
8. Heeft adequate beenmerg reserves en orgaanfunctie, gedefinieerd als:
 - a. Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$.
 - b. Hemoglobine (Hb) ≥ 9 g/dL (transfusie en/of groeifactor support zijn toegestaan).
 - c. Absolute neutrofielen (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$.
 - d. Protrombinetijd (PT) en partiele tromboplastinetijd (PTT) $\leq 1.5 \times ULN$, behalve bij deelnemers welke coumarine-derivatieve anticoagulanten ontvangen of vergelijkbare anticoagulante therapie, welke een PT-internationale genormaliseerde ratio (INR) moeten hebben met een therapeutische range die gepast wordt geacht door de onderzoeker.
 - e. Serum creatinine $\leq 1.5 \times ULN$, of creatinineklaring ≥ 50 mL/min berekend met de Cockcroft-Gault vergelijking; bevestiging van creatinineklaring is alleen vereist bij een creatinine $\geq 1.5 \times ULN$.
 - f. ASAT/ALAT $\leq 3 \times ULN$ (bij aanwezigheid van levermetastases, $\leq 5 \times ULN$).
 - g. Totale bilirubine $\leq 1.5 \times ULN$ in afwezigheid van levermetastases, of $\leq 3 \times ULN$ bij aanwezig en gedocumenteerd Gilbert's Syndroom (ongeconjungeerde

hyperbilirubinemie) of lever metastases.

9. Heeft een adequate uitwasperiode voorafgaand aan de eerste dosis U3-1402, gedefinieerd als

≥ 10 dagen voor QTc-verlengende medicatie

10. Vrouwelijke deelnemers die vruchtbaar zijn/kinderen kunnen krijgen en een mannelijke seksuele partner hebben, moeten akkoord gaan met gebruik van een zeer effectieve vorm van anticonceptie of zich onthouden van seksuele interactie tijdens de studie en na afronding gedurende minimaal 6 maanden na de laatste dosis U3-1402. Voor dit protocol zijn de volgende anticonceptiemiddelen voldoende:

a. Gecombineerde (bevat oestrogen en progesteron) anticonceptie welke de ovulatie onderdrukt (orale, intravaginale of transdermale overbrenging).

b. Anticonceptie met alleen Progesteron welke de ovulatie onderdrukt (orale, intravaginale of transdermale overbrenging).

c. Intra-uterine apparaat

d. Intra-uterine hormoonvrijlatend systeem

e. Bilaterale afsluiting van de eileiders

f. Sterilisatie van de partner

g. Algehele seksuele onthouding.

Het niet in staat zijn tot het krijgen van kinderen wordt gedefinieerd als pre-menopausaal met afsluiting van de eileiders of verwijdering van de baarmoeder, OF post-menopausaal waarbij gedocumenteerd is dat er minimaal 12 maanden geen spontane amenorroe heeft plaatsgevonden (bij twijfel kan een bloedtest worden uitgevoerd ter bevestiging bij waarden van zowel follikel-stimulerend hormoon [FSH] >40 mIU/mL en estradiol <40 pg/mL [<147 pmol/L]). Vrouwen die hormoonvervangende therapie (HRT) ondergaan en wiens menopausale status twijfelachtig is, worden verzocht om 1 van de bovenstaande anticonceptiemethoden toe te passen wanneer zij hun HRT tijdens de studie willen voortzetten. Zo niet, dan moeten zij hun HRT stoppen om de post-menopausale status te bevestigen voorafgaand aan de U3-1402 behandeling. Voor de meeste vormen van HRT moet minimaal 2-4 weken worden gewacht tussen de stop van the therapie en de bloedafname; dit interval hangt af van het type en de dosering van de HRT Na bevestiging van de post-menopausale status, kunnen zij de HRT voortzetten tijdens de studie zonder verdere vorm van anticonceptie. Vrouwelijke deelnemers mogen geen eicellen doneren of oogsten vanaf het moment van screening gedurende de behandelperiode van het onderzoek en gedurende minimaal 6 maanden na de laatste dosis U3-1402.

11. Een mannelijke deelnemer met een seksuele partner welke een vrouw is die in staat is om kinderen te krijgen, moet bereid zijn om een zeer effectieve vorm van anticonceptie te gebruiken gedurende de gehele studie en voor minimaal 6 maanden na de laatste dosis van U3-1402.

a. Zeer effectieve methodes van anticonceptie gebruikt door de vrouwelijke partner (zie bovenstaande voor een beschrijving van zeer effectieve methoden van anticonceptie).

b. Mannelijke deelnemers mogen hun sperma niet invriezen of doneren vanaf het moment van screening gedurende de gehele studie en minimaal 6 maanden na de laatste dosis van U3-1402.

12. Deelnemers moeten volledig worden geïnformeerd over hun ziekte en het onderzoeks karakter van het protocol (inclusief enige verwachte risico's en mogelijke bijwerkingen) en een door een IRB/EC goedgekeurde versie van het ICF tekenen en dateren (inclusief de verzekeringsinformatie, indien van toepassing) voordat een studiespecifieke procedure of test wordt uitgevoerd.

Aanvullende insluitingscriteria specifiek voor cohort 1, 3a, 3b en 4

13. Heeft histologisch of cytologisch gedocumenteerde:

a. cohort 1: adenocarcinoom NSCLC

b cohort 3a en 3b: NSCLC (inclusief enig histologie anders dan gecombineerd kleincellig en niet-kleincellig)

14. Heeft radiologische documentatie van progressie van de ziekte na één of meer EGFR TKI behandelingslijnen (bijv. erlotinib, gefinitib, afatinib, dacomitinib of osimertinib). Proefpersonen met EGFR T790M mutatie moeten na behandeling met erlotinib, gefitinib, afatinib, or dacomitinib radiologische documentatie van ziekte progressie hebben na behandeling met osimertinib tenzij onmogelijk of niet gewenst.

15. Heeft gedocumenteerde EGFR-activerende mutatie(s) gevonden in tumorweefsel: G719X, exon 19 verwijdering, L858R, of L861Q. Proefpersonen met andere EGFR-activerende mutaties komen mogelijk in aanmerking na discussie met sponsor.

Aanvullende inclusiecriteria specifiek voor cohort 2

16. Heeft histologisch of cytologisch gedocumenteerde plaveiselcel of niet-plaveiselcel NSCLC (dwz zonder EGFR-activerende mutaties).

17. Heeft eerder behandeling gebaseerd op anti-PD-1 of anti-PD-L1 antilichamen gehad in de lokaal gevorderd of gemetastaseerde setting tenzij onmogelijk of niet wenselijk. Proefpersonen met NSCLC waarvan bekend is dat het genetische mutaties bevat anders dan EGFR mutatie(s) (bijv. ALK of ROS1 fusie) en waarvoor behandeling beschikbaar is, moeten ook minstens s1 eerdere behandeling hebben gehad gericht op het genotype. Het is niet nodig om opnieuw te testen voor deze genomische afwijkingen tijdens screening.

Inclusie criteria voor cohort 5: zie protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft aangetoonde kleincellige histologie of gecombineerde kleincellige en niet-kleincelligen histologie in het originele tumor biopt of in het screening biopt afgenomen na progressie.

2. Behandeling met een van de volgende therapieën:

a. Een cytotoxische chemotherapie, onderzoeksmiddel of andere oncologische therapie van een voorgaand oncologisch behandelregimen of klinisch onderzoek (anders dan EGFR TKI) binnen 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis HE3-DXd

b. Immuun checkpoint inhibitor therapie binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis HE3-DXd

- c. Een ingrijpende operatie (uitgezondering plaatsing van een vasculaire toegang) binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis HE3-DXd.
 - d. Bestraling therapie aan meer dan 30% van het beenmerg of met een breed veld van bestraling binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis HE3-DXd
 - e. palliatieve bestraling (inclusief volledige hersenen bestraling) binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis HE3-DXd.
 - f. Stereotactische bestraling binnen 1 week voorafgaand aan de eerste dosis HE3-DXd.
3. Heeft onopgeloste toxiteiten van voorgaande antikanker behandelingen, gedefinieerd als toxiteiten (anders dan alopecie) nog niet opgelost volgens National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) versie 5.0, Grade ≤ 1 of baseline. Proefpersonen met chronische Grade 2 toxiciteiten kunnen mogelijk geschikt zijn op basis van de mening van de onderzoeker na raadpleging met sponsor Medical Monitor of vertegenwoordiger.
4. Heeft een geschiedenis van andere actieve maligniteiten binnen 3 van de eerste dosis HE3-DXd behalve:
- a. Adequaate behandelde non-melanome huidkanker OF
 - b. Oppervlakkige blaas tumoren (Ta, Tis, T1) OF
 - c. Curatief behandelde in situ ziekte.
5. Heeft druk op de wervelkolom of klinische actieve metastases in het centrale zenuwstelsel, gedefinieerd als onbehandeld en symptomatisch of welke therapie vereisen met corticosteroiden of anticonvulsiva om geassocieerde symptomen onder controle te brengen. Patienten met klinisch inactieve hersenmetastases mogen worden geïncludeerd in het onderzoek. Patienten met behandelde hersenmetastases die niet langer symptomatisch zijn en welke geen behandeling met corticosteroiden of anticonvulsiva vereisen, mogen worden geïncludeerd in de studie wanneer zij hersteld zijn van acute toxische effecten van radiotherapie. Er moeten minimaal 2 weken zitten tussen het einde van de bestraling van de hersenen en de eerste dosis van HE3-DXd (1 week bij stereotactische bestraling).
6. Heeft een geschiedenis van een myocard infarct in de afgelopen 6 maanden.
7. Heeft systemisch congestief hartfalen (NYHA classering III-IV), troponine T levels die overeenkomstig zijn met een myocard infarct volgens de American College of Cardiology (ACC) richtlijnen, onstabiele angina pectoris of een hartritmestoornis welke behandeling vereist.
8. Heeft LVEF $<45\%$ bevestigd door ECHO of MUGA scan.
9. Heeft klinisch significante abnormaliteiten in ritme, geleiding of morfologie van ECG in rust, bijv. volledige linker bundeltakblok, derde graads hartblok, tweedegraads hartblok of PR interval $>250\text{ms}$.
10. Heeft een gemiddelde QTcF verlenging $>470\text{ ms}$ voor vrouwen en $>450\text{ ms}$ voor mannen bij 3 opeenvolgende metingen voor screening.
11. Kan of wil geen gelijktijdig gebruikte medicatie stoppen waarvan bekend is dat deze het QT interval verlengen.
12. Heeft factoren welke het risico van QTc verlenging vergroten of het risico op hartritmestoornissen, zoals een aangeboren QT syndroom, een familie geschiedenis van het lange QT syndroom of onverklaarbaar plotseling overlijden van eerste-graads familieleden onder de 40 jaar.

13. Heeft een geschiedenis van ILD (pulmonaire fibrose of ernstige pneumonitis door bestraling) of er bestaat vermoeden tot een dergelijke aandoening op basis van beelden verkregen tijdens screening.

14. Er bestaat bewijs van een ernstige of ongecontroleerde systemische aandoening (inclusief ongecontroleerde hoge bloeddruk en actieve bloedingdiathesis of een actieve infectie zoals hepatitis B, hepatitis C en humaan immunodeficientie virus (HIV)), psychiatrische aandoening of sociale situaties, middelenmisbruik of andere factoren waardoor het naar de mening van de onderzoeker niet wenselijk is dat de patient deelneemt aan de studie of welke protocol compliance in gevaar zouden brengen. Screening voor chronische aandoeningen is niet nodig.

15. Is zwanger of geeft borstvoeding of wil zwanger worden.

16. Heeft een klinisch significante corneale aandoening.

Aanvullende exclusie criteria specifiek voor cohort 2

17. Heeft documentatie van één of meerdere van de volgende EGFR-activerende mutaties: G719X, exon 19 verwijdering, L858R, of L861Q.

Expansie fase: zie protocol

Cohort 5: zie protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 07-07-2020

Aantal proefpersonen: 8

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel
Merksnaam: U3-1402 / HE3-DXd
Generieke naam: NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-02-2024

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-511205-33-00
EudraCT	EUCTR2017-000543-41-NL
CCMO	NL70299.031.19