

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase 3- studie naar upifitamab rilsodotine (XMT-1536) als onderhoudstherapie na platinatherapie voor deelnemers met recidief, platinagevoelig ovariumcarcinoom (UP NEXT)

Gepubliceerd: 09-02-2023 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

In dit onderzoek bekijken we hoe veilig het nieuwe middel XMT-1536 is voor de behandeling van ovariumcarcinoom. En hoe goed het werkt. We vergelijken de werking van XMT-1536 met de werking van een placebo. Een placebo is een middel zonder werkzame...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata benigne, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53654

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MER-XMT-1536-3 UP-NEXT

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata benigne, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

eierstokkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Mersana Therapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: industry sponsored trial by Mersana Therapeutics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: eierstokkanker, MER-XMT-1536-3, upifitamab rilsodotine, UP-NEXT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling:

- Aantonen van superioriteit in PFS zoals beoordeeld middels BICR aan de hand van RECIST versie 1.1 van upifitamab rilsodotine versus placebo als onderhoudstherapie

Secundaire uitkomstmaten

Belangrijkste secundaire doelstelling:

- Vergelijken van de totale overleving (OS) van upifitamab rilsodotine versus placebo als onderhoudstherapie

Andere secundaire doelstellingen:

- Vergelijken van PFS zoals beoordeeld door de onderzoeker aan de hand van RECIST v1.1 van upifitamab rilsodotine versus placebo als onderhoudstherapie
- Vergelijken van ORR zoals beoordeeld door de onderzoeker aan de hand van RECIST v1.1 van upifitamab rilsodotine versus placebo als onderhoudstherapie
- Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid bij deelnemers die worden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

U wordt gevraagd om deel te nemen aan dit onderzoek omdat bij u de diagnose van platinagevoelig, hooggradig sereus ovariumcarcinoom is gesteld.

Platinagevoelig, hooggradig sereus ovariumcarcinoom is een type kanker dat in eerste instantie reageert op behandeling met geneesmiddelen die het metaal platina bevatten, maar dat daarna binnen een bepaalde periode terugkeert. Ovariumcarcinoom dat binnen 6 of meer maanden na behandeling terugkeert, wordt bijvoorbeeld beschouwd als platinagevoelig. U bent recentelijk behandeld met chemotherapie met een platinamiddel en uw kanker is niet erger geworden tijdens die behandeling. U heeft ook deelgenomen aan de tests van de pre-screening, waarbij is aangetoond dat uw tumor een hoog gehalte aan NaPi2b bevat.

XMT-1536 (upifitamab rilsodotine) is het onderzoeksgeneesmiddel. Dit betekent dat het nog in geen enkel land is goedgekeurd als behandeling voor kanker.

XMT-1536 is een *gerichte therapie*, wat wil zeggen dat het middel zich specifiek richt op een tumor. Het is een antilichaamgeneesmiddelconjugaat; dit betekent dat het uit 2 delen bestaat die zijn samengevoegd tot één middel. Het eerste deel is een antilichaam dat zich bindt aan NaPi2b (een natriumafhankelijke fosfaattransporter). Dit is een eiwit dat zich op het oppervlak van de cellen van uw tumor bevindt. Het tweede deel is een middel tegen kanker dat is gekoppeld aan het antilichaam. Wanneer het antilichaam zich bindt aan NaPi2b, brengt het het antikankermiddel rechtstreeks de tumorcellen in om ze te doden.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek bekijken we hoe veilig het nieuwe middel XMT-1536 is voor de behandeling van ovariumcarcinoom. En hoe goed het werkt. We vergelijken de werking van XMT-1536 met de werking van een placebo. Een placebo is een middel zonder werkzame stof, een *nepmiddel*. Het doel van het onderzoek is:

- * Vergelijken van de progressievrije overleving (hoe lang patiënten leven zonder dat hun ziekte erger wordt) voor patiënten met ovariumcarcinoom met een hoog gehalte aan NaPi2b op hun tumorcellen bij behandeling met XMT-1536 versus placebo na standaard chemotherapie.
- * Vergelijken van de respons op behandeling en de totale overleving.
- * Vergelijken van de veiligheid en verdraagbaarheid van behandeling met XMT-1536 versus behandeling met placebo.
- * Vergelijken van de tijd tot het begin van de volgende antikankerbehandeling na de onderzoeksbehandeling met XMT-1536 of placebo en de tijd tot verergering

van de kanker na een volgende antikankerbehandeling.

* Inzicht krijgen in de kwaliteit van leven via vragenlijsten voor patiënten.

* Beoordelen of de bloedwaarden van XMT-1536 en eiwitten die het lichaam mogelijk tegen XMT-1536 produceert, verband houden met de respons op behandeling of bijwerkingen van de behandeling.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd (2:1 upifitamab rilsodotin: placebo), fase 3 onderzoek bij deelnemers met recidiverende, platinum-gevoelige hooggradige serieuze ovariumkanker (HGSOC) inclusief eileider- en primaire peritoneale kanker in de onderhoudssetting.

Deelnemers moeten in hun meest recente behandelingsregime 4 tot 8 cycli chemotherapie op basis van platina hebben gehad, waaronder carboplatine of cisplatine ± paclitaxel, docetaxel, gepegyleerd liposomaal doxorubicine of gemcitabine in de 2e - 4e lijns setting voor de behandeling van platina-gevoelige recidiverende ziekte, met geen bewijs van ziekte (NED)/complete respons (CR)/partiële respons (PR)/of stabiele ziekte (SD) als beste respons. De ziekte van de deelnemer moet NaPi2b-positief zijn (TPS $\geq$ 75), zoals gemeten door het centrale laboratorium (gearchiveerd of recente biopsie).

Ongeveer 350 deelnemers zullen 2:1 gerandomiseerd worden (upifitamab rilsodotine:placebo) in deze studie. Een onevenwichtige randomisatieratio van 2:1 voor de experimentele arm ten opzichte van de controle-arm werd gekozen om een evenwicht te vinden tussen het principe van equipoise in klinisch onderzoek en de aanvaardbaarheid voor toekomstige deelnemers aan de studie. Deze randomisatieratio is gebruikt in andere onderzoeken naar de instandhouding van eierstokkanker.

De deelnemers zullen worden gerandomiseerd op basis van hun respons op hun laatste platinum-gebaseerde behandeling (NED of CR versus PR versus SD), het aantal voorafgaande lijnen van platinum-gebaseerde therapie (2 versus 3 of 4) en eerdere behandeling met een PARPi (ja of nee).

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studie is verdeeld in verschillende secties, of periodes: (Pre-)Screening Pre-screening / Screening tests moeten worden gedaan voordat u XMT-1536 (of placebo) ontvangt. Deze screeningtests zullen uw studiearts helpen bepalen of u bepaalde aandoeningen of labresultaten heeft die u zouden kunnen verhinderen om deel te nemen aan de studie. Behandelingscycli en einde van de behandeling, veiligheidsfollow-up - Behandeling/Dosering tot 18 maanden met XMT-1536 (of placebo) in 2 groepen: Groep 1. De mensen in deze groep zullen XMT-1536 krijgen; Groep 2. De mensen in deze groep zullen placebo krijgen. - Beoordelingen via lichamelijk onderzoek, bloed/tumor monsters, ECG/oogonderzoek, PRO vragenlijsten Veiligheidsfollow-up, 30 dagen na uw bezoek aan het einde van de behandeling, & Follow-up na de behandeling Via telefoongesprekken, ongeveer 30 dagen na uw laatste

dosis of na uw bezoek aan het einde van de behandeling en vervolgens om de 90 dagen

Inschatting van belasting en risico

Aan elk onderzoek zijn risico's, ongemakken en ongemakken verbonden. Bij deelname aan dit onderzoek kunnen bijwerkingen optreden, hoewel dit niet voor iedereen geldt. Bijwerkingen zijn meestal omkeerbaar en vereisen niet allemaal behandeling. Het is zeer belangrijk dat alle bijwerkingen, reacties of ongemakken die tussen de bezoeken aan het ziekenhuis ervaren worden, worden gemeld aan de onderzoeksarts of de verpleegkundigen.

De bijwerkingen van de behandeling en de mogelijke ongemakken die u kunt ondervinden bij beoordelingen tijdens het onderzoek worden nader toegelicht in hoofdstuk 6 en 7 van de patiënten-informatie en het formulier voor geïnformeerde toestemming.

Contactpersonen

Publiek

Mersana Therapeutics, Inc.

Memorial Drive 840
Cambridge 02139
US

Wetenschappelijk

Mersana Therapeutics, Inc.

Memorial Drive 840
Cambridge 02139
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. Deelnemers moeten ten minste 18 jaar oud zijn, en vrouw.
 2. Deelnemers moeten een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1 hebben.
 3. Deelnemers moeten een histologische diagnose van hooggradig sereus ovariumcarcinoom hebben, met inbegrip van eileiderkanker en primaire peritoneale kanker, en dit carcinoom moet metastatisch of recidief zijn.
 4. Deelnemers moeten in staat zijn om de onderzoeksprocedures te begrijpen en moeten akkoord gaan met deelname aan het onderzoek door schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven.
 5. Deelnemers moeten platinagevoelige recidiverende ziekte hebben, gedefinieerd als het hebben bereikt van een partiële of complete respons op 4 of meer cycli in hun voorlaatste platinabevattende regime en ziekteprogressie meer dan 6 maanden na voltooiing van de laatste dosis platinabevattende therapie in het voorlaatste behandelregime.
 6. Deelnemers moeten 4 tot 8 cycli platinagebaseerde chemotherapie hebben gekregen in een tweede- tot vierdelijns setting in hun meest recente behandelregime, zoals hieronder wordt gedefinieerd:
 - a. Platinagebaseerde chemotherapieregimes die zijn toegestaan direct vóór inschrijving voor het onderzoek: carboplatine of cisplatine ±: paclitaxel, docetaxel, gepegyleerde liposomale doxorubicine of gemcitabine.
 - b. Deelnemers moeten de eerste infusie met het onderzoeksmiddel tussen 4 en 12 weken na toediening van de laatste dosis platina in hun meest recente platinagebaseerde regime krijgen.
 - c. Definities voor eerdere therapielijnen.
 - Als adjuvant ± neoadjuvant beschouwde enkellijns therapie zolang het dezelfde regimes zijn (bijv. platina/taxaan gedurende 3 cycli vóór chirurgie gevolgd door platina/taxaan gedurende 3 cycli na chirurgie).
 - Onderhoudstherapie (bijv. bevacizumab, PARP-remmer, endocriene therapie) wordt beschouwd als onderdeel van de voorgaande therapielijns (d.w.z. wordt niet afzonderlijk meegeteld).
 - Therapie waarvan slechts 1 cyclus is gegeven en die is stopgezet vanwege toxiciteit bij afwezigheid van progressie wordt niet meegeteld als nieuwe therapielijns; therapie waarvan 2 of meer cycli zijn gegeven, wordt wel als therapielijns meegeteld.
- Substituties van verschillende platinamiddelen of taxanen worden niet als nieuwe lijnen meegerekend.
- Hormoontherapie (bijv. tamoxifen, letrozol) wordt meegeteld als afzonderlijke

therapielijns tenzij deze therapie als onderhoudsbehandeling is gegeven.

7. Deelnemers moeten als beste respons op de laatste behandelingslijn een van de volgende responsen hebben gehad: geen bewijs van ziekte (NED); complete respons (CR); partiële respons (PR); OF stabiele ziekte (SD).

8. Deelnemers met NED, CR of PR als beste respons op de meest recente behandelingslijn en die geen behandeling hebben gekregen met een eerdere PARP-remmer moeten definitieve BRCA1- en BRCA2-testresultaten hebben die geen bewijs tonen voor een pathogene BRCA1- of BRCA2-mutatie. Testen op een somatische BRCA-mutatie is verplicht voor deelnemers die op basis van alleen een kiembaantest zijn geclassificeerd als patiënt zonder pathogene mutatie.

9. Deelnemers moeten ofwel een tumorweefselblok ofwel objectglaasjes met vers tumorweefsel aanleveren voor meting van NaPi2b-expressie door een centraal laboratorium. Als er onvoldoende gearchiveerd tumorweefsel beschikbaar is, is het nodig om een tumorweefselblok of objectglaasjes met tumorweefsel te verkrijgen via een nieuwe biopsie en naar het centrale laboratorium te sturen. Bevestiging van een NaPi2b-positieve tumor door het centrale laboratorium is vereist vóór randomisatie.

10. Deelnemers met toxiciteit door eerdere therapie of chirurgische ingrepen moeten zijn hersteld tot graad ≤ 1 . Deelnemers met alopecia, stabiele immuungerelateerde toxiciteit zoals hypothyroïdie of hormoonvervanging, bijnierinsufficiëntie behandeld met dagelijks ≤ 10 mg prednison (of equivalent) of chronische graad 2 perifere sensorische neuropathie na eerdere taxaanthherapie vormen een uitzondering op dit criterium en kunnen mogelijk in aanmerking komen voor deelname aan dit onderzoek.

11. Deelnemers moeten een linkerventrieklejectiefraction (LVEF) hebben van $\geq 50\%$ of $\geq$ de ondergrens van normaal (ULN) volgens de instelling zoals gemeten door middel van echografie of een MUGA-scan.

12. Deelnemers moeten een adequate orgaanfunctie hebben binnen 14 dagen vóór inschrijving, zoals gedefinieerd door de inclusie criteria.

13. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een zeer effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de onderzoeksbehandeling en tot ten minste 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. De deelnemer heeft een eerdere behandeling gehad met mirvetuximab soravtansine of een ander ADC met een auristatine- of maytansinoïde-payload.
2. De deelnemer heeft bevacizumab gekregen in combinatie met het laatste platinagebaseerde regime of is van plan om een onderhoudsbehandeling te krijgen buiten het onderzoek om.
3. De deelnemer vertoont klinische tekenen of symptomen van gastro-intestinale obstructie en/of heeft parenterale vochttoediening of voeding nodig.
4. De deelnemer heeft ascites of pleurale effusie die onder controle wordt gehouden met therapeutische paracentese of thoracentese binnen 28 dagen vóór

ondertekening van het toestemmingsformulier voor het hoofddeel van het onderzoek.

5. De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van cirrose, leverfibrose, slokdarm- of maagvarices of een andere klinisch significante leverziekte. Tests die worden uitgevoerd naast het laboratoriumonderzoek dat in de inclusiecriteria wordt gedefinieerd, voor het diagnosticeren van potentieel klinisch significante leverziekte op basis van risicofactoren zoals hepatische steatose of een voorgeschiedenis van overmatig alcoholgebruik, zullen worden gebaseerd op het klinische oordeel van de onderzoeker.

6. Deelnemers mogen gelijktijdig met de toediening van upifitamab rilsodotine geen geneesmiddelen gebruiken die in verband worden gebracht met levertoxiciteit, behalve voor zover dit wordt vermeld in Appendix 4.

7. De deelnemer gebruikt momenteel ofwel voortdurend ofwel intermitterend aanvullende zuurstoftherapie.

8. De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van pneumonitis of interstitiële longziekte, of er bestaat een vermoeden hiervan.

9. De deelnemer heeft een zuurstofsaturatie in kamerlucht van $<93\%$.

10. De deelnemer heeft een ingrijpende operatie of systemische antikankertherapie ondergaan binnen 28 dagen vóór het begin van de onderzoeksbehandeling.

11. De deelnemer heeft een laaggradig, heldercellig, endometroïd, mucineus carcinosarcoom, een kiemceltumor, een tumor met gemengde histologie of stromale tumor.

12. De deelnemer heeft onbehandelde metastasen in het centrale zenuwstelsel (CNS) (met inbegrip van nieuwe en progressieve hersenmetastasen), een voorgeschiedenis van leptomeningeale metastasen, of carcinomateuze meningitis.

a. Deelnemers komen in aanmerking voor deelname als de CNS-metastasen adequaat worden behandeld en minstens 2 weken vóór inschrijving neurologisch stabiel zijn.

b. Deelnemers moeten daarnaast ofwel stoppen met het gebruik van corticosteroïden ofwel een stabiele/afnemende dagelijkse dosis van ≤ 10 mg prednison (of equivalent) gebruiken vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling. Anticonvulsiva zijn toegestaan, behalve als het geneesmiddelen betreft die worden geassocieerd met levertoxiciteit.

13. De deelnemer heeft een onbehandelde, bekende infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV). Daarnaast is negatieve serologie vereist tijdens de screening (baseline) voor HBV en HCV:

14. De deelnemer heeft momenteel een ernstige, ongecontroleerde systemische aandoening (bijv. een klinisch significante cardiovasculaire, pulmonale of metabole aandoening) of een bijkomende aandoening die evaluaties volgens het protocol zou kunnen beïnvloeden. Verder worden deelnemers met de volgende kenmerken uitgesloten:

a. De deelnemer heeft een duidelijke verlenging van het QTcF-interval van CTCAE-graad >1 bij baseline: herhaalde demonstratie van een QTcF-interval >480 milliseconden (ms) met behulp van de QT-correctieformule van Fridericia.

b. De deelnemer heeft een voorgeschiedenis van aanvullende risicofactoren voor Torsades de Pointes (bijv. hartfalen, hypokaliëmie, familiegeschiedenis van

lang QT-syndroom).

15. De deelnemer heeft een diagnose van een aanvullende maligniteit waarvoor behandeling nodig was binnen 2 jaar vóór de screening, behalve als het gaat om adequaat behandeld basaalcel- of plaveiselcelcarcinoom van de huid, of carcinoma in situ van de borst of cervix.

16. De deelnemer heeft een klinisch significante hoornvliesandoening.

17. De deelnemer is niet bereid om een transfusie met bloedbestanddelen te ondergaan.

18. De deelnemer krijgt gelijktijdige antikankertherapie (bijv. chemotherapie, radiotherapie, therapie met een biological, immuuntherapie, hormoontherapie, experimentele therapie).

19. De deelnemer is niet in staat om zich te houden aan het doseringsschema en de onderzoeksevaluaties, of het is niet waarschijnlijk dat deze zich eraan zal houden.

20. De deelnemer gebruikt sterke CYP450 3A4-remmers of -inductoren en dit gebruik kan niet worden gestaakt tijdens de onderzoeksbehandeling (zie Appendix 5).

21. De deelnemer is zwanger of geeft borstvoeding. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd geldt dat de zwangerschapsstatus moet worden bevestigd met een negatieve hooggevoelige zwangerschapstest (op urine of serum zoals vereist door lokale regelgeving) binnen 72 uur vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	10-04-2023

Aantal proefpersonen: 12
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Upifitamab rilsodotin Antilichaam Drug Conjugaat
Generieke naam: Upifitamab rilsodotin Antilichaam Drug Conjugaat

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-02-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO
Datum: 09-06-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2021-005099-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05329545
CCMO	NL82819.018.23