

Een multicentrisch, open-label fase 2-onderzoek met 2 cohorten naar trastuzumab deruxtecan (DS-8201a), een anti-HER2 antilichaam geneesmiddelconjugaat (ADC), voor overexpressie van HER2 of HER2-gemuteerde, niet resecteerbare en/of metastatische niet-kleincellige longkanker (NSCLC)

Gepubliceerd: 07-05-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling: De primaire doelstelling is het evalueren van het objectieve responspercentage (Objective Response Rate, ORR) van trastuzumab deruxtecan bij proefpersonen die gevorderde NSCLC hebben met HER2-overexpressie en/of HER2-mutatie....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54783

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DS8201-A-U204

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Gemetastaseerd Niet-Kleincellige Longkanker, Longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: DAIICHI SANKYO, INC.

Overige ondersteuning: Daiichi Sankyo Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gemetastaseerde Niet-Kleincellige Longkanker, Open-Label, Trastuzumab deruxtecan

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt doeltreffendheid:

Het primair eindpunt voor doeltreffendheid (primaire resultaatmeting) is ORR, beoordeeld door een onafhankelijke centrale controle (independent central review, ICR) op basis van RECIST versie 1.1 voor elk cohort.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor doeltreffendheid:

- DoR op basis van beoordeling onderzoeker en ICR
- DCR op basis van beoordeling onderzoeker en ICR
- PFS op basis van beoordeling onderzoeker en ICR
- OS
- ORR op basis van beoordeling onderzoeker

Secundaire resultaatmetingen omvatten: ORR, DoR en PFS, en OS.

Veiligheidseindpunten:

De veiligheidseindpunten omvatten:

- Ernstige bijwerking (SAE's)
- Tijdens behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's)
- Bevindingen lichamelijk onderzoek (waaronder ECOG PS)
- Metingen van vitale functies
- Standaard klinische laboratoriumparameters (troponine)
- Ecg-parameters
- Bevindingen echocardiogram (ECHO) of multigated acquisition (MUGA) -scan
- Oogheekundige bevindingen
- Antilichamen tegen het geneesmiddel (ADA)

Farmacokinetische (FK) eindpunten:

De FK-eindpunten (trastuzumab deruxtecan, totaal anti-HER2 antilichaam en MAAA-1181a) omvatten:

- FK-parameters: maximum plasmaconcentratie (C_{max}), tijd tot C_{max} (T_{max}), gebied onder de concentratie-tijdcurve voor de (AUC_{last}) en van tijd 0 tot 21 dagen (AUC_{0-21d})
- Serumconcentraties

Verkennde en biomarkereindpunten:

De verkennde doeltreffendheidseindpunten zijn:

- TTR

- Beste procentuele verandering ten opzichte van de basislijn in de som van de diameters voor alle doellaesies

- Analyse van biopsiematerialen op resistentiemechanismen tegen trastuzumab deruxtecan

- Het evalueren van de relatie tussen blootstelling-respons op doeltreffendheids- en veiligheidseindpunten

Biomarkereindpunten zijn:

- Analyse van weefsel en/of bloed op mechanismen van respons/resistentie tegen trastuzumab deruxtecan

- Het evalueren van mogelijke responsbiomarkers

- Biomarkeranalyse aan de hand van celvrij desoxyribonucleïnezuur (cfDNA)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is wereldwijd een van de belangrijkste oorzaken van kanker gerelateerde sterfte; goed voor ongeveer 18% van alle sterfgevallen door kanker. Al jaren is platinum-based chemotherapie de hoeksteen geweest van de behandeling van NSCLC in de eerstelijns. De overleving na 5 jaar met conventionele chemotherapieregimes bedraagt echter slechts 5%. In de afgelopen jaren zijn verschillende gerichte therapieën goedgekeurd en aanbevolen voor gebruik bij patiënten met gevorderde / gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker, inclusief plaveiselcel NSCLC. In het bijzonder de komst van gerichte therapieën voor specifieke driver-mutaties zoals epidermale groeifactorreceptor (EGFR) evenals immuuncontrolepersonen veranderde de vooruitzichten voor deze ziekte aanzienlijk. Ondanks deze recente vooruitgang komt echter een aanzienlijk aantal patiënten ofwel niet in aanmerking voor de nieuwe therapieën, of verergeren uiteindelijk met deze behandelingen. Daarom bestaat er een aanzienlijke on vervulde behoefte voor patiënten met gevorderde / gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker. Humane epidermale groeifactor receptor 2 (HER2) overexpressie is gemeld bij ongeveer 10% tot 15% NSCLC, met een gerapporteerde incidentie zo hoog als 30% bij adenocarcinoom. Deze overexpressie hangt ook samen met een slechte prognose van

de ziekte en een verkorte algehele overleving (OS). HER2-activerende mutatie wordt ook gemeld bij ongeveer 2% tot 3% van alle NSCLC-adenocarcinoom, vooral bij de volgende patiënten:

Aziatisch, vrouwen en niet-rokers. HER2-mutaties en andere afwijkingen in het aansturingsmechanisme van oncogen worden als exclusief beschouwd.

Resultaten van klinische studies suggereren een potentiële rol van HER2-gericht antilichaam-medicijn-conjugaat (ADC) in NSCLC. Een recente studie van T-DM1 in NSCLC op basis van HER2-IHC-expressie toonde een objectieve responsratio (ORR) van 0% voor IHC 2+ tumoren, maar toonde wel werkzaamheid aan met ORR 20% in IHC 3+ tumoren. Een afzonderlijke T-DM1-studie meldde een ORR van 44% bij patiënten met HER2-mutante NSCLC. Hoewel er geen directe HER2-gerichte therapieën zijn goedgekeurd voor NSCLC, is verder onderzoek naar HER2-targetingstrategieën gerechtvaardigd in deze patiëntenpopulatie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

De primaire doelstelling is het evalueren van het objectieve responspercentage (Objective Response Rate, ORR) van trastuzumab deruxtecan bij proefpersonen die gevorderde NSCLC hebben met HER2-overexpressie en/of HER2-mutatie.

Secundaire doelstellingen:

De secundaire doelstellingen zijn:

- het evalueren van de responsduur (duration of response, DoR), percentage ziektebeheer (disease control rate, DCR), progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) en algemene overleving (overall survival, OS)
- het verder evalueren van de veiligheid van trastuzumab deruxtecan
- het bepalen van de farmacokinetiek (FK) van trastuzumab deruxtecan

Verkennde doelstelling:

De verkennde doelstellingen zijn:

- het evalueren van de tijd tot respons (TTR) en de beste procentuele verandering in de som van de diameters van alle doellaesies
- het evalueren van mogelijke biomarkers
- het evalueren van de relatie tussen blootstelling-respons op doeltreffendheids- en veiligheidseindpunten

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, open-label fase 2-onderzoek met 2 cohorten voor het onderzoeken van de veiligheid en doeltreffendheid van trastuzumab deruxtecan bij proefpersonen met NSCLC die overexpressie van HER2 of HER2-mutatie hebben.

In cohort 1 zullen ongeveer 40 proefpersonen meedoen met HER2-overexpressie (immunohistochemie IHC 3+ of IHC 2+), niet resecteerbaar en/of metastatisch NSCLC. Minstens 10 proefpersonen met IHC 3+ en minstens 10 met IHC 2+ zullen

meedoen.

In cohort 2 zullen ongeveer 40 proefpersonen meedoen met HER2-gemuteerde, niet resecteerbare en/of metastatische NSCLC.

Er zullen opvolgingsbezoeken zijn na permanente stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel om informatie te verkrijgen over daaropvolgende behandeling(en) en overlevingsstatus.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zullen patiënten worden toegewezen aan twee verschillende cohorten volgens de centraal bevestigde HER2 IHC-status en gedocumenteerde HER2-mutatiestatus. Alle patiënten krijgen een behandeling met trastuzumab deruxtecan van 6,4 mg/kg Q3W.

Inschatting van belasting en risico

Het onderzoek bestaat uit een weefselscreeningperiode, screeningsperiode, een behandelingsperiode en een follow-up periode.

De screeningsperiode duurt maximaal 28 dagen, de behandelingsperiode duurt ongeveer 8 cycli, afhankelijk van hoe de patiënt op de behandeling reageert. Na de laatste behandeling zal de patiënt terugkomen voor een vervolgbezoek.

Dan is er een langdurige follow-up-periode waarin de patiënt elke drie maanden een telefoongesprek voert (of ziekenhuisbezoek indien nodig geacht).

In totaal komt de patiënt ongeveer 22 keer naar het ziekenhuis.

De volgende tests en procedures zullen tijdens de verschillende bezoeken plaatsvinden

1x medische geschiedeniscontrole, 11x lichamelijk onderzoek, 11x oogonderzoek, 10x ECG (vaker indien nodig), 11x ECOG-prestatiestatus, 10x ziektebeoordeling (CT- of MRI-scans), 15x bloedafname, 10x zwangerschapstest (indien van toepassing), 1x tumorbiopsie, 22x beoordeling van bijwerkingen en gebruik van medicatie, 8x toediening van onderzoeksmedicatie.

Contactpersonen

Publiek

DAIICHI SANKYO, INC.

Mount Airy Road 211
Basking Ridge NJ 07920
US

Wetenschappelijk

DAIICHI SANKYO, INC.

Mount Airy Road 211
Basking Ridge NJ 07920
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Moet geïnformeerde toestemming hebben gegeven voor deelname aan het onderzoek (zie paragraaf 15.3) voordat een onderzoeksspecifieke procedure of test wordt uitgevoerd.
2. Leeftijd ≥ 20 jaar oud in Japan, ≥ 18 jaar oud in andere landen.
3. Pathologisch gedocumenteerde niet resecteerbare en/of gemetastaseerde niet-squameuze NSCLC.
4. Heeft recidief na of is refractair voor standaardbehandeling of heeft geen standaardbehandeling beschikbaar.
5. Enkel voor cohort 1 en Cohort 1a: De status van HER2-overexpressie (IHC 2+ of 3+) moet op een gearchiveerd tumorweefselmonster beoordeeld en bevestigd worden door een laboratorium met Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) -certificatie of equivalent. Enkel voor cohort 2: Documentatie van eender welke gekende activerende HER2-mutatie op een gearchiveerd tumorweefselmonster geanalyseerd door een CLIA-laboratorium of equivalent, specifiek exon 20 insYVMA (Y772_A775dup), insGSP (G778_P780dup), insTGT (G776delinsVC), enkelvoudige basenpaarsubstituties L755S, V777L of S310F of een andere HER2-mutatie vermeld in de bijlage (zie paragraaf 17.7). Opmerking: HER2-mutatie alleen gedocumenteerd van een vloeibaar biopsiemonster kan niet worden gebruikt voor registratie.
6. Aanwezigheid van minstens 1 meetbare laesie beoordeeld door de onderzoeker

op basis van de criteria voor responseevaluatie bij solide tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) versie 1.1.

7. Is bereid en in staat om een voldoende groot gearcheveerd

tumorweefselmonster te leveren. Fijne naaldaspiraties zijn niet acceptabel

8. Is bereid een weefselbiopsie te ondergaan, na voltooiing van het meest recente behandelingsregime.

9. Heeft een Eastern Cooperative Oncology Group performancestatus (ECOG PS) van 0 tot 1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerder behandeld met op HER2 gerichte behandelingen, behalve pan-HER-klasse tyrosinekinaseremmers. 2. Enkel voor cohort 1 en Cohort 1a: Heeft gekende HER2-mutatie. 3. Niet gecontroleerde of significante cardiovasculaire ziekte, waaronder eender welke van de volgende: a. medische voorgeschiedenis van myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan inschrijving b. symptomatisch congestief hartfalen (CHF) (New York Heart Association klasse II tot IV) 28 dagen voorafgaand aan inschrijving c. troponineniveaus in overeenstemming met myocardinfarct (zoals gedefinieerd door de fabrikant) 28 dagen voorafgaand aan inschrijving d. voorgeschiedenis van onstabiele angina of ernstige hartaritmie die behandeling vereist e. linkerventriculaire ejectiefractie (LVEF) < 50% binnen 28 dagen voorafgaand aan inschrijving f. heeft een gecorrigeerd QT-interval (QTcF) -verlenging tot > 470 ms (vrouwen) of > 450 ms (mannen) gebaseerd op het gemiddelde van het drievoudige 12-afleidingenelektrocardiogram (ecg) bij screening 4. heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) interstitie*le longziekte (ILD)/pneumonitis die steroi*den vereiste, heeft huidige ILD/pneumonitis of waar vermeende ILD/pneumonitis bij screening niet uitgesloten kan worden door beeldvorming 5. heeft klinisch significante hoornvliesziekte, naar oordeel van de onderzoeker 6. heeft ruggenmergcompressie of klinisch actieve metastasen in het zenuwstelsel, gedefinieerd als onbehandeld en symptomatisch, of die behandeling vereisen met corticosteroi*den of anticonvulsiva om gelinkte symptomen te beheren. Proefpersonen met klinisch inactieve hersenmetastasen kunnen in het onderzoek opgenomen worden. Proefpersonen met behandelde hersenmetastasen die niet langer symptomatisch zijn en die geen behandeling vereisen met corticosteroi*den of anticonvulsiva kunnen opgenomen worden in het onderzoek indien ze hersteld zijn van het acute toxische effect van bestralingsbehandeling. Er moeten minstens 2 weken verstreken zijn tussen het einde van de bestralingsbehandeling van de gehele hersenen en inschrijving in het onderzoek. 7. heeft meerdere primaire maligniteiten binnen 3 jaar, behalve voldoende geresecteerde niet-melanome huidkanker, genezend behandelde in-situ ziekte of andere solide tumoren die genezend behandeld werden

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	26-11-2018
Aantal proefpersonen:	31
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	trastuzumab deruxtecan
Generieke naam:	trastuzumab deruxtecan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2018
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2019
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2023
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
EudraCT	EUCTR2017-004781-94-NL
CCMO	NL65483.031.18