

Een open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd fase 3-onderzoek naar enfortumab vedotine in combinatie met pembrolizumab, versus alleen chemotherapie, bij eerder onbehandelde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde urotheelkanker

Gepubliceerd: 02-07-2020 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503421-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Doelstellingen Primaire doelstellingen* PfS vergelijken tussen experimentele armen (enfortumab vedotine + pembrolizumab [Arm A]...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55964

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EV-302

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Urotheel kanker / Blaaskanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Seagen, Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Enfortumab Vedotin, fase 3, Urotheelkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dubbele primaire eindpunten

- * PFS per RECIST v1.1 door BICR
- * OS

Secundaire uitkomstmaten

Overeenkomstige secundaire eindpunten

- * ORR per RECIST v1.1 door BICR
- * TTPP
- * Gemiddelde verandering van baseline in ergste pijn ten opzichte van week 26.
- * PFS per RECIST v1.1 door beoordeling van onderzoeker.
- * ORR per RECIST v1.1 door beoordeling van onderzoekers
- * DOR per RECIST v1.1 door BICR
- * DOR per RECIST v1.1 door beoordeling van onderzoekers
- * DCR per RECIST v1.1 door BICR
- * DCR per RECIST v1.1 door beoordeling van onderzoekers
- * Gemiddelde scores and wijziging ten opzichte van baseline van de European

Organisation for Research and Treatment of cancer (EORTC) Quality of Life Score

30 (QOL-C30) and EuroQOL 5-dimensions (EQ-5D-5L) visual analogue scale (VAS), and utility scores.

- * Type, incidentie, verwantschap, ernst en ernst van AE's
- * Type, incidentie en ernst van laboratoriumafwijkingen
- * Stopzetting van de behandeling als gevolg van AE's

Overeenkomstige verkennende eindpunten

- * PFS, ORR en DOR per iRECIST door beoordeling door onderzoekers in Arm A
- * Cumulatieve incidentie van HRU zoals gerapporteerd door de patient.
- * Plasma- of serum concentraties van enfortumabvedotine, MMAE
- * Incidentie van ATA naar enfortumab vedotine
- * Verkennende biomarkers van klinische activiteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Urotheliale kanker

Urotheliale kanker zal naar schatting jaarlijks bijna 200.000 patiënten wereldwijd doden, waaronder meer dan 65.000 in Europa en 33.000 in de Verenigde Staten (VS) (Bray 2018; Ferlay 2018; Siegel 2019). Jaarlijkse diagnoses van nieuwe gevallen van urotheelkanker (UC) worden geschat op meer dan 549.000 wereldwijd, waaronder meer dan 197.000 in Europa en 158.000 in de VS (Bray 2018; Ferlay 2018; Siegel 2019). Deze patiënten met uitgezaaide UC vertegenwoordigen een populatie met een aanzienlijke on vervulde medische behoefte, aangezien het sterftecijfer na 5 jaar voor deze ziekte hoger is dan 85% (von der Maase 2005).

Gemetastaseerde urotheelkanker Eerstelijnsbehandeling voor lokaal gevorderde en gemetastaseerde UC bij patiënten met voldoende nierfunctie bestaat uit op cisplatine gebaseerde combinaties, zoals methotrexaat, vinblastine, doxorubicine en cisplatine (MVAC) of gemcitabine plus cisplatine, die een objectief responspercentage (ORR) van vertonen tot 55%, inclusief ongeveer 12%

volledige reacties (CR's) (von der Maase 2000). Ondanks aanvankelijke chemosensitiviteit zijn de meeste patiënten niet genezen en de uitkomst van gemetastaseerd UC na deze behandelingen is slecht: de mediane tijd tot progressie is 7 maanden en de mediane totale overleving (mOS) is 14 maanden. De overleving op lange termijn is slecht (ongeveer 15%) en de prognose is bijzonder somber voor patiënten met viscerale metastasen, voor wie het overlevingspercentage na 5 jaar 7% is (Bellmunt 2011; von der Maase 2000; von der Maase 2005). Helaas komt meer dan 50% van de patiënten met UC niet in aanmerking voor cisplatine vanwege een slechte nierfunctie, slechte prestatiestatus of comorbiditeiten (De Santis 2012). Bij deze populatie bestaat een nog grotere on vervulde behoefte. Voor deze patiënten die niet in aanmerking komen voor cisplatine, is carboplatine de platinabevattende therapie bij uitstek. Carboplatin is ook een alkyleringsmiddel, vergelijkbaar met cisplatine, maar met minder nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit en ototoxiciteit (Dogliotti 2007). In de eerstelijnsbehandeling voor met cisplatine niet in aanmerking komende gemetastaseerde UC bij patiënten, varieerden de responspercentages op behandeling met carboplatine als monotherapie van 8% tot 18% (Bamias 2006). In de studie van de Europese organisatie voor onderzoek en behandeling van kanker (EORTC) 30986 resulteerde carboplatine in combinatie met gemcitabine in een voor cisplatine niet in aanmerking komende patiëntenpopulatie in een bevestigde ORR van 36,1%. De mediane progressievrije overleving (mPFS) was 5,8 maanden en de mediane OS 9,3 maanden (De Santis 2012). De bescheiden werkzaamheid die is gemeld voor beschikbare platina-bevattende therapieën, benadrukt de noodzaak van aanvullende behandelingsopties voor patiënten met gemetastaseerd UC. In de VS hebben zowel atezolizumab (Tecentriq®) als pembrolizumab (Keytruda®) ook versnelde goedkeuring gekregen voor eerstelijns gebruik bij niet-in aanmerking komende cisplatine UC-patiënten op basis van open-label, eenarmige onderzoeken met ORR's van 24% en 29% , respectievelijk (Tecentriq® Prescribing Information, Genentech, april 2017) (Keytruda® Prescribing Information, Merck, mei 2017). Dit werd gevolgd door goedkeuring door de Europese Unie in september 2017. In mei 2018 gaf de Food and Drug Administration (FDA) een waarschuwing over verminderde overleving bij patiënten met een lage expressie van PD-L1 die in de eerstelijnsbehandeling werden behandeld met pembrolizumab of atezolizumab monotherapie, vergeleken met platina bevattende chemotherapie. Latere voorschrijfinformatie voor pembrolizumab en atezolizumab werd herzien om een ** hoge PD-L1-expressie te vereisen bij eerstelijns gemetastaseerde UC-patiënten die niet in aanmerking komen voor cisplatine bevattende chemotherapie. Deze ontwikkeling heeft de mogelijkheden voor gemetastaseerde UC-patiënten met een lage expressie van PD-L1 verder beperkt.

Farmaceutische en therapeutische achtergrond De PD-1-receptor-ligand-interactie is een belangrijke route die door tumoren wordt gekaapt om de immuuncontrole te onderdrukken. De normale functie van PD-1, uitgedrukt op het celoppervlak van geactiveerde T-cellen onder gezonde omstandigheden, is het verminderen van ongewenste of overmatige immuunreacties, inclusief auto-immuunreacties. PD-1 (gecodeerd door het gen *Pdcd1*) is een Ig-superfamilielid dat verwant is aan

cluster van differentiatie 28 (CD28) en cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd eiwit 4 (CTLA-4) waarvan is aangetoond dat het de antigeenreceptor-signalerings negatief beïnvloedt na activering van zijn liganden (PD-L1 en / of PD-L2) (Greenwald 2005; Okazaki 2001). De structuur van PD-1 van muis is opgelost (Zhang 2004). PD-1 en zijn familieleden zijn transmembraan glycoproteïnen van type I die een Ig-variabel type domein bevatten dat verantwoordelijk is voor ligandbinding en een cytoplasmatische staart die verantwoordelijk is voor de binding van signaalmoleculen. De cytoplasmatische staart van PD-1 bevat 2 op tyrosine gebaseerde signaleringsmotieven, een op immunoreceptor tyrosine gebaseerd remmingsmotief en een op immunoreceptor tyrosine gebaseerd schakelmotief. Na T-celstimulatie rekruteert PD-1 de tyrosinefosfatasen, SHP-1 en SHP-2, naar het op de immunoreceptor tyrosine gebaseerde schakelmotief in zijn cytoplasmatische staart, wat leidt tot de defosforylering van effectormoleculen zoals CD3 zeta (CD3*), proteïne kinase C-theta (PKC*) en zeta-keten-geassocieerde proteïne kinase (ZAP70), die betrokken zijn bij de CD3 T-cel signalerende cascade (Chemnitz 2004; Okazaki 2001; Riley 2009; Sheppard 2004). Het mechanisme waarmee PD-1 de respons van T-cellen naar beneden moduleert, is vergelijkbaar met, maar verschilt van dat van CTLA-4, omdat beide moleculen een overlappende set van signalerende eiwitten reguleren (Francisco 2010; Parry 2005). Als gevolg hiervan is de PD-1 / PD-L1-route een aantrekkelijk doelwit voor therapeutische interventie in lokaal geavanceerd.

Enfortumab Vedotin en Pembrolizumab in combinatie PD-1 / PD-L1-remmers ontketenen de antitumoractiviteit van T-lymfocyten door zich te richten op de T-celremmingsroute (Sonpavde 2017), en hebben effectieve antitumoractiviteit aangetoond als een enkel middel in lokaal geavanceerde of gemetastaseerde UC. Hoewel deze middelen een duurzame respons kunnen veroorzaken, reageren de meeste patiënten niet op PD-1 / PD-L1-monotherapie. Het combineren van PD-1 / PD L1-remmers met een nieuwe therapie, zoals enfortumab vedotin, kan nuttig zijn. Gegevens uit preklinische studies van brentuximab vedotin (een CD30-gerichte ADC die dezelfde linker en MMAE-lading bevat als enfortumab vedotin), tonen het potentieel om immunogene celdood (ICD), antigeenpresentatie en tumorimmunitetsinfiltratie te induceren (Gardai 2015). Deze resultaten suggereren dat de effecten te wijten zijn aan MMAE. Behandeling met brentuximab vedotine in vitro en in preklinische modellen heeft aangetoond dat het kenmerken van ICD induceert. ICD wordt gekenmerkt door inductie van de endoplasmatische reticulumstressrespons en daaropvolgende oppervlaktepresentatie van met gevaar geassocieerde moleculaire patronen immuunstimulerende moleculen. Deze met gevaar geassocieerde moleculaire patronen induceren aangeboren immuunmigratie en activering in de tumorcelactivering (Cao 2018; Cao 2017). Op basis van de mogelijke verbetering van de immuunrespons, wordt de hypothese gesteld dat het combineren van enfortumab vedotin met een PD- (L) -1-remmer zal resulteren in een verbeterde respons die leidt tot verlengde progressievrije overleving (PFS) en OS bij patiënten met lokaal gevorderd of metastatisch UC. Vaak voorkomende bijwerkingen geassocieerd met enfortumab vedotin worden besproken in rubriek 1.3. Pembrolizumab wordt over het algemeen goed verdragen als monotherapie. De

meest voorkomende bijwerkingen

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503421-19-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Doelstellingen

Primaire doelstellingen

- * PFS vergelijken tussen experimentele armen (enfortumab vedotine + pembrolizumab [Arm A] en de controlearm (gemcitabine + cisplatine of carboplatine [Arm B]) door geblindeerde onafhankelijke centrale toetsing (BICR)
- * Het vergelijken van de algehele overleving (OS) tussen experimentele arm (Arm A) en de controlearm (Arm B)

Secundaire doelstellingen

- * Vergelijken van (ORR) tussen de experimentele Arm A en controle Arm B door BICR
- * Vergelijken van tijd tot pijn progressie (TTPP) vanuit perspectief van patient tussen experimentele Arm A en controle Arm B
- * Vergelijken van gemiddelde verandering van pijn vanuit perspectief van de patient tussen de experimentele Arm A en controle Arm B.
- * Evalueren van PFS tussen experimentele Arm A en controle Arm B door beoordeling van onderzoeker.
- * De ORR evalueren tussen de experimentele arm (Arm A) en de controlearm (Arm B) door beoordeling onderzoeker
- * De DOR evalueren tussen de experimentele arm (Arm A) en de controlearm (Arm B)
- * Het evalueren van de ziektebestrijdingsgraad (DCR) tussen de experimentele arm (Arm A) en de controlearm (Arm B)
- * Het evalueren van de impact van de studiebehandeling op de kwaliteit van leven (QOL), functioneren en symptomen vanuit het perspectief van de patient.
- * Het veiligheidsprofiel van elk behandelingsregime evalueren

Verkennde doelstellingen

- * Beoordeling van PFS, ORR en DOR per de gewijzigde RECIST v1.1 voor immuunbaseerde therapieën (iRECIST) in arm A
- * Beoordelen van het gerapporteerde gebruik van de gezondheidsmiddelen (HRU)
- * Beoordeling van de farmacokinetiek van enfortumab vedotine en MMAE
- * De ontwikkeling van ATA naar enfortumab vedotine beoordelen
- * Het beoordelen van biomarkers van biologische activiteit, resistentie en voorspellende biomarkers van respons

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd fase 3-onderzoek met 2

groepen in meerdere centra voor het beoordelen van de combinatie van enfortumab vedotine + pembrolizumab, versus standaardzorg met gemcitabine + platinahoudende chemotherapie, bij proefpersonen met niet eerder behandelde, lokaal gevorderde of gemetastaseerde urotheelkanker. Het onderzoek is opgezet ter beoordeling van de tweeledige primaire eindpunten van progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) van onderzoeksgroep A (enfortumab vedotine + pembrolizumab) vergeleken met controlegroep B (gemcitabine + cisplatine of carboplatine). Proefpersonen worden 1:1 gerandomiseerd naar een van de onderzoeksgroepen met de volgende stratificatiefactoren: geschiktheid voor cisplatine (geschikt of niet geschikt), PD-L1-expressie (hoog of laag) en levermetastasen (aan- of afwezig).

Proefpersonen in groep A ontvangen 1,25 mg/kg enfortumab vedotine, toegediend via intraveneus (IV) infuus op dag 1 en 8 van elke 3 weken durende cyclus, en 200 mg pembrolizumab als IV-infuus op dag 1 van elke 3 weken durende cyclus, na voltooiing van het infuus van enfortumab vedotin.

Proefpersonen in groep B ontvangen 1000 mg/m² gemcitabine als IV-infuus op dag 1 en 8 van elke 3 weken durende cyclus. Cisplatine (70 mg/m²) of carboplatine (gebied onder de curve [AUC] 4,5, of AUC van 5 volgens de lokale richtlijnen) wordt toegediend op dag 1 van elke 3 weken durende cyclus, met voldoende pre- en post-hydratie, via IV-infuus volgens de institutionele normen.

De respons wordt gerekend vanaf de datum van randomisatie om de 9 weken (± 1 week) beoordeeld door computertomografie (CT) scans met contrast (tenzij gecontra-indiceerd). Voor proefpersonen die geen CT-scans met contrast kunnen ondergaan, kunnen andere methoden voor beeldvorming volgens het protocol worden gebruikt (bijlage C). Hersenscans moeten op dit tijdstip worden herhaald bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van een CZS-metastase of tekenen/symptomen van CZS-metastase. Beeldvorming van botten moet op dit tijdstip ook worden herhaald bij proefpersonen met een voorgeschiedenis van skeletmetastasen of vermoeden van skeletmetastasen op basis van medische beeldvorming of symptomen. Objectieve responsen worden volgens RECIST v1.1 bevestigd met herhaalde scans, uitgevoerd bij de volgende geplande beoordeling van de respons volgens het protocol na de eerste documentatie van respons. Daaropvolgende responsbeoordelingen moeten worden uitgevoerd om de 9 weken (± 1 week) tot 18 maanden na randomisatie, en daarna om de 12 weken (± 1 week). Tumorbeeldvorming moet ook worden uitgevoerd, en geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) wordt uitgevoerd op basis van de beoordeling wanneer ziekteprogressie wordt vermoed.

Proefpersonen kunnen de onderzoeksbehandeling blijven ontvangen tot progressie van de ziekte (BICR-bevestigd of klinische progressie [zie sectie 7.3]), een ongewenst voorval (AE), zwangerschap, beslissing door de onderzoeker, start van een volgende antikankerbehandeling, beslissing door de proefpersoon (niet-AE), beëindiging van het onderzoek door de sponsor, voltooiing van de maximale aantal toegestane geneesmiddelcycli, of andere reden niet gerelateerd aan een

AE (zie sectie 4.3). Behandeling na ziekteprogressie volgens RECIST v1.1 kan worden overwogen bij proefpersonen in groep A (enfortumab vedotine [EV] + pembrolizumab) die klinisch voordeel hebben zoals gedefinieerd in sectie 5.7. Proefpersonen die na ziekteprogressie volgens RECIST v1.1 zijn behandeld, kunnen doorgaan tot bevestigde ziekteprogressie volgens iRECIST zoals beoordeeld door de onderzoeker (Seymour 2017) (bijlage K). Bevestigende scans moeten 4 tot 9 weken na ziekteprogressie volgens RECIST v1.1 door BICR worden uitgevoerd. Behandeling met gemcitabine en behandeling met platinahoudende chemotherapie kan tot maximaal 6 cycli worden gegeven. Behandeling met pembrolizumab wordt stopgezet zodra de proefpersoon maximaal 35 toedieningen heeft gekregen (ongeveer 2 jaar). Er is geen bovengrens voor het aantal toegestane cycli van enfortumab vedotin. Palliatieve radiotherapie op een niet-doel botlaesie die geen progressie toont, is toegestaan en wordt niet beschouwd als een daaropvolgende antikankerbehandeling. Radiotherapie op een nieuwe of progressieve (per BICR-beoordeeld RECIST v1.1) laesie wordt echter beschouwd als een volgende antikankerbehandeling en de proefpersonen mogen de onderzoeksbehandeling niet hervatten. Chirurgische resectie met curatieve bedoeling tijdens de behandeling kan worden toegestaan bij proefpersonen met gunstige tumorrespons na bespreking met de medische monitor. Proefpersonen die de behandeling stoppen om andere redenen dan ziekteprogressie of intrekking van de toestemming, ondergaan nog steeds beoordelingen om de 9 weken (± 1 week) gedurende de eerste 18 maanden gerekend vanaf de datum van randomisatie, en om de 12 weken (± 1 week) daarna, totdat de proefpersoon radiologisch bevestigde ziekteprogressie heeft volgens RECIST v1.1-richtlijnen zoals bepaald door BICR, start met een volgende antikankerbehandeling, overlijdt, toestemming intrekt, of totdat het onderzoek wordt afgesloten, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Na progressie en stopzetting van onderzoeksbehandeling worden proefpersonen om de 12 weken (± 1 week) gevolgd om informatie te verkrijgen over volgende antikankerbehandelingen, en de overlevingsstatus te beoordelen tot overlijden, tot het afsluiten van het onderzoek, of tot de proefpersoon toestemming intrekt, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. De veiligheid wordt in de loop van het onderzoek gecontroleerd door een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (IDMC).

Inschatting van belasting en risico

Protocol amendment 7 includes all this information

Contactpersonen

Publiek

Seagen, Inc.

21823 30e Drive SE -
Bothell 98021 WA
US

Wetenschappelijk

Seagen, Inc.

21823 30e Drive SE -
Bothell 98021 WA
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)

Inclusiecriteria

1. Proefpersonen moeten histologische documentatie hebben van niet-resecteerbaar, lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (d.w.z. kanker van de blaas, het nierbekken, de urineleider of de urinebuis). Proefpersonen met squameuze of sarcomatoïde differentiatie of gemengde celtypes komen in aanmerking.
2. Proefpersonen moeten meetbare ziekte hebben volgens onderzoekersbeoordeling volgens RECIST v1.1 (bijlage J).
 - a. Proefpersonen met eerdere definitieve bestralingstherapie moeten meetbare ziekte hebben volgens RECIST v1.1 die buiten het bestralingsveld ligt of duidelijke ziekteprogressie hebben vertoond sinds de voltooiing van de

bestralingstherapie

3. Proefpersonen mogen geen eerdere systemische behandeling voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde urotheelcarcinoom hebben ontvangen met de volgende uitzonderingen:

a. Proefpersonen die neoadjuvante chemotherapie hebben ontvangen met herhaling > 12 maanden na voltooiing van de behandeling zijn toegestaan

b. Proefpersonen die adjuvante chemotherapie hebben ontvangen met herhaling > 12 maanden na voltooiing van de behandeling zijn toegestaan

4. Proefpersonen moeten naar het oordeel van de onderzoeker in aanmerking komen om chemotherapie met cisplatine of carboplatine te ontvangen.

a. Proefpersonen worden beschouwd als niet geschikt voor cisplatine en zullen carboplatine ontvangen als ze voldoen aan ten minste een van de volgende criteria:

i. GFR < 60 ml/min maar $\geq$ 30 ml/min (gemeten door de formule van Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] of 24-uursurine)

• Proefpersonen met een GFR $\geq$ 50 ml/min en geen andere uitsluitingscriteria voor cisplatine kunnen worden beschouwd als geschikt voor cisplatine op basis van het klinisch oordeel van de onderzoeker

ii. ECOG of WHO-prestatiestatus van 2 (zie inclusie 7 voor aanvullende criteria voor proefpersonen met ECOG 2)

iii. NCI CTCAE graad $\geq$ 2 audiometrisch gehoorverlies

iv. NYHA klasse III hartfalen

5. Proefpersonen moeten 18 jaar of ouder zijn of beschouwd als volwassene onder de plaatselijke wetgeving.

6. Gearchiveerd tumorweefsel bestaande uit spierinvasief urotheelcarcinoom of een biopsie van gemetastaseerd urotheelcarcinoom moet worden afgestaan voor PD-L1-tests voorafgaand aan randomisatie. Als er geen adequaat gearchiveerd tumormonster beschikbaar of beoordeelbaar is, moet mogelijk een nieuwe biopsie worden uitgevoerd (zie sectie 7.5).

7. Proefpersonen moeten een ECOG-prestatiestatusscore van 0, 1, of 2 hebben (zie bijlage B voor conversie van het gebruik van Karnofsky-prestatiestatus, indien van toepassing).

a. Proefpersonen met ECOG-prestatiestatusscore van 2 moeten bovendien voldoen aan de volgende criteria:

i. hemoglobine $\geq$ 10 g/dl

ii. GFR $\geq$ 50 ml/min

iii. mag geen NYHA klasse III hartfalen hebben

8. Proefpersonen moeten adequate hematologische en orgaanfunctie zoals gedefinieerd door de laboratoriumuitgangswaarden in tabel 5 van het protocol.

a. Creatinineklaring moet worden berekend via de formules van Cockcroft-Gault, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) of 24-uursurine, volgens de standaard van de instelling. Dezelfde methode moet voor een proefpersoon in de loop van het onderzoek consistent worden gebruikt, met uitzondering van berekening van de dosis carboplatine, waarbij de Cockcroft-Gault-methode moet worden gebruikt bij alle proefpersonen.

9. Een vrouwelijke proefpersoon van vruchtbare leeftijd is iedereen die als vrouw is geboren, die menstrueert en die geen operatieve sterilisatie heeft

ondergaan (zoals hysterectomie, bilaterale salpingectomie, bilaterale ovariëctomie) of de menopauze niet heeft voltooid. Menopauze is klinisch gedefinieerd als 12 maanden amenorroe bij een persoon ouder dan 45 in afwezigheid van andere biologische, fysiologische, of farmacologische oorzaken. Vrouwelijke proefpersonen van vruchtbare leeftijd moeten voldoen aan de volgende voorwaarden:

- Ermee akkoord gaan tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel geen pogingen te doen zwanger te worden.
- Een negatieve zwangerschapstest op urine of serum hebben (minimale gevoeligheid 25 mIU/ml of equivalente eenheden van humaan choriongonadotrofine bèta [β hCG]) binnen 1 dag vóór toediening van de study medicatie. Vrouwelijke proefpersonen met fout-positieve resultaten en gedocumenteerde verificatie van negatieve zwangerschapsstatus zijn geschikt voor deelname.
- Indien heteroseksueel actief, akkoord gaan met onthouding (als dit past bij de gewoonlijk gewenste levensstijl van de proefpersoon) of consequent gebruik van een condoom plus 1 vorm van zeer effectieve anticonceptie (zie opmerking * hieronder) volgens de lokaal geaccepteerde normen, vanaf screening, gedurende de gehele onderzoeksperiode en ten minste 6 maanden na toediening van de laatste dosis onderzoeksmiddel.
- Vrouwelijke proefpersonen moeten afzien van het geven van borstvoeding en het doneren van eicellen, vanaf screening, gedurende de gehele onderzoeksperiode en ten minste 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel.

10. Een mannelijke proefpersoon die kinderen kan verwekken, is iemand die als man is geboren en die testikels heeft en die geen operatieve sterilisatie heeft ondergaan (zoals vasectomie gevolgd door een klinische test waaruit blijkt dat de procedure effectief was). Mannelijke proefpersonen die kinderen kunnen verwekken, moeten voldoen aan de volgende voorwaarden:

- Afzien van het doneren van sperma, vanaf screening, gedurende de gehele onderzoeksperiode en tot ten minste 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel.
- Akkoord gaan met onthouding (als dit past bij de gewoonlijk gewenste levensstijl van de proefpersoon) of het gebruik van een mannencondoom, vanaf screening, gedurende de gehele onderzoeksperiode en ten minste 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Als de mannelijke proefpersoon geen vasectomie heeft ondergaan of niet gesteriliseerd is, zoals hieronder gedefinieerd, moet(en) de vrouwelijke partner(s) gebruikmaken van 1 zeer effectieve vorm van anticonceptie (zie opmerking * hieronder) volgens de lokaal geaccepteerde normen, vanaf screening, gedurende de gehele onderzoeksperiode en tot ten minste 6 maanden na toediening van de laatste dosis onderzoeksmiddel bij de mannelijke proefpersoon.
- Mannelijke proefpersonen met zwangere partner(s) of partner(s) die borstvoeding geven, moeten tijdens de zwangerschap of borstvoedingsperiode instemmen met onthouding of het gebruik van een condoom, gedurende de gehele onderzoeksperiode en tot ten minste 6 maanden na toediening van de laatste dosis onderzoeksmiddel.

* Tot de zeer effectieve anticonceptiemethoden behoren:

- consequent en correct gebruik van geaccepteerde hormonale anticonceptiva die

de ovulatie remmen;

- reeds ingebracht spiraaltje of intra-uterien hormoonafscheidend systeem;
- vasectomie (een vasectomie is een zeer effectieve anticonceptiemethode mits de afwezigheid van sperma bevestigd is; is dit niet het geval, dan moet een aanvullende zeer effectieve anticonceptiemethode worden gebruikt);
- gesteriliseerde man door bilaterale orchidectomie of radicale cystoprostectomie/verwijdering van de zaadblaasjes;

11. De proefpersoon moet schriftelijk geïnformeerde toestemming geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria

1. Proefpersonen die eerder enfortumab vedotine of andere op MMAE gebaseerde ADC's hebben ontvangen.
2. Proefpersonen die eerder een behandeling met een PD-(L)-1-remmer hebben ontvangen voor een maligniteit, inclusief eerdere fase CU, gedefinieerd als een PD-1-remmer of PD-L1-remmer (waaronder, maar niet beperkt tot, atezolizumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, of avelumab).
3. Proefpersonen die eerder een behandeling hebben ontvangen met een middel gericht tegen een andere stimulerende of co-remmende T-celreceptor (inclusief maar niet beperkt tot CD137-agonisten, CTLA-4-remmers, of OX-40-agonisten).
4. Proefpersonen die antikankerbehandeling hebben ontvangen met chemotherapie, biologische geneesmiddelen, of onderzoeksmiddelen die niet anders zijn verboden door exclusiecriteria 1-3, die niet 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling is voltooid (lopende hormonale/anti-hormonale behandeling, bijvoorbeeld voor borstkanker, is toegestaan, op voorwaarde dat de proefpersoon geschikt is per exclusiecriteria 14).
5. Proefpersonen met ongecontroleerde diabetes. Ongecontroleerde diabetes wordt gedefinieerd als hemoglobine A1c (HbA1c) $\geq 8\%$ of HbA1c 7% tot $< 8\%$ met daarmee in verband gebrachte diabetesymptomen (polyurie of polydipsie) die niet anders zijn verklaard.
6. Proefpersonen met een geschatte levensverwachting < 12 weken
7. Proefpersonen met aanhoudende sensorische of motorische neuropathie van graad 2 of hoger.
8. Proefpersonen met actieve CZS-metastasen. Proefpersonen met behandelde CZS-metastasen zijn toegestaan in het onderzoek, als al het volgende het geval is: a) CZS-metastasen zijn klinisch stabiel gedurende ten minste 4 weken voorafgaand aan de screening en scans bij de baseline geven geen bewijs van nieuwe of grotere metastase; b) de proefpersoon gebruikt een stabiele dosis van ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent gedurende ten minste 2 weken (als steroïdebehandeling nodig is); c) proefpersoon heeft geen leptomeningeale ziekte.
9. Proefpersonen met voortdurende klinisch significante toxiciteit in verband met eerdere behandeling (waaronder bestraling of chirurgie) die niet is

verdwenen tot graad ≤ 1 of teruggekeerd tot de uitgangswaarde.

10. Krijgt momenteel systemische antimicrobiële behandeling voor actieve infectie (viraal, bacterieel of schimmel) op het moment van de randomisatie.

Routinematige antimicrobiële profylaxe is toegestaan.

11. Proefpersonen met een bekende voorgeschiedenis van infectie met hepatitis B (gedefinieerd als HBsAg-reactief) of bekende infectie met actieve hepatitis C (gedefinieerd als HCV-RNA [kwalitatief] gedetecteerd). Tests op hepatitis B en hepatitis C zijn niet vereist tenzij voorgeschreven door de plaatselijke overheidsdienst voor gezondheidszorg. Proefpersonen die curatief zijn behandeld voor hepatitis C-infectie zijn toegestaan **als ze een aanhoudende virologische respons van 12 weken hebben gedocumenteerd.

12. Heeft een bekende voorgeschiedenis van infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV). Testen is niet vereist tenzij voorgeschreven door de plaatselijke overheidsdienst voor gezondheidszorg.

13. Patiënten met aandoeningen waarvoor hoge doses steroïden (> 10 mg/dag prednison of equivalent) of andere immunosuppressieve geneesmiddelen nodig zijn, zijn uitgesloten. Geïnhaleerde of topische steroïden zijn toegestaan bij afwezigheid van actieve auto-immuunziekte. Fysiologische vervangende doses corticosteroïden zijn toegestaan voor proefpersonen met bijnierinsufficiëntie.

14. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van een andere invasieve maligniteit in de laatste 3 jaar voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksmiddel of enige resterende ziekte uit een eerder gediagnosticeerde maligniteit.

Proefpersonen met non-melanoom huidkanker of carcinoom in situ van elk type (als volledige resectie werd uitgevoerd) zijn toegestaan.

Een voorgeschiedenis van prostaatkanker (T2NXMX of lager met de Gleason-score ≤ 7) behandeld met definitieve intentie (chirurgisch of met bestralingstherapie)

ten minste 1 jaar vóór registratie in het onderzoek is aanvaardbaar, op voorwaarde dat de proefpersoon wordt beschouwd als prostaatkankervrij en aan de volgende criteria wordt voldaan:

a. Deelnemers die radicale prostatectomie hebben ondergaan, moeten gedurende >1 jaar en bij screening een niet-detecteerbare PSA hebben.

b. Deelnemers die bestraling hebben ondergaan moeten een PSA-verdubbelingstijd van >1 jaar hebben (op basis van ten minste 3 waarden die >1 maand na elkaar zijn bepaald) en een totale PSA-waarde die niet voldoet aan Phoenix-criteria voor biochemisch recidief (d.w.z., $< 2,0$ ng/ml boven nadir).

Deelnemers met onbehandelde laagrisico prostaatkanker (Gleason-score ≤ 6) onder actief toezicht met een PSA-verdubbelingstijd >1 jaar (op basis van ten minste 3 waarden die >1 maand na elkaar zijn bepaald) zijn ook geschikt.

15. Proefpersonen met een gedocumenteerde voorgeschiedenis van een cerebraal vasculair voorval (beroerte of transiënte ischemische aanval), onstabiele angina pectoris, een myocardinfarct, of hartsymptomen consistent met hartfalen NYHA-klasse IV binnen 6 maanden vóór de randomisatie (bijlage D).

16. Proefpersonen die radiotherapie hebben ontvangen binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie. De proefpersoon moet voldoende hersteld zijn van de toxiciteit van de interventie voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling.

17. Proefpersonen die een zware operatie hebben ondergaan (gedefinieerd als met algemene anesthesie en ziekenhuisopname van >24 uur) binnen 3 weken voorafgaand

aan randomisatie. De proefpersoon moet voldoende hersteld zijn van de complicaties van de interventie voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling.

18. Proefpersonen met een bekende ernstige ($\geq$ graad 3) overgevoeligheid voor een hulpstof van enfortumab vedotine in de geneesmiddelformulering van enfortumab vedotine (inclusief histidine, trehalosedihydraat en polysorbaat

20). Proefpersonen met een bekende ernstige ($\geq$ graad 3) overgevoeligheid voor een hulpstof van pembrolizumab in de geneesmiddelformuleringen van pembrolizumab. Proefpersonen met een bekende ernstige ($\geq$ graad 3) overgevoeligheid voor het platinamiddel dat door de onderzoeker is geselecteerd voor de onderzoeksbehandeling. Proefpersonen met bekende ernstige ($\geq$ graad 3) overgevoeligheid voor het gemcitabine.

19. Patiënten met actieve keratitis of corneale hoornvlieszweren. Proefpersonen met oppervlakkige keratitis punctate zijn toegestaan indien de aandoening volgens de onderzoeker adequaat wordt behandeld.

20. Voorgeschiedenis van auto-immuunziekte die systemisch moest worden behandeld in de afgelopen 2 jaar (d.w.z., met gebruik van ziekteverloop beïnvloedende middelen, corticosteroïden, of immunosuppressiva).

a. Vervangende behandeling (zoals thyroxine, insuline, fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling en is toegestaan.

b. Kort (<7 dagen) gebruik van systemische corticosteroïden is toegestaan wanneer gebruik als standaardzorg wordt beschouwd.

c. Proefpersonen met vitiligo, psoriasis, diabetes mellitus type 1, hypothyreoïdie, of verdwenen kinderastma/-atopie worden niet uitgesloten.

d. Proefpersonen die tussentijds gebruik nodig hebben van bronchoverwijders, geïnhaleerde steroïden, of lokale steroïdeninjecties worden niet uitgesloten.

e. Proefpersonen met hypothyreoïdie die stabiel zijn met hormoonvervanging of met het syndroom van Sjögren worden niet uitgesloten.

21. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van idiopathische longfibrose, organiserende pneumonie, geneesmiddelgeïnduceerde pneumonitis, idiopathische pneumonitis, of bewijs van actieve pneumonitis op de CT-scan van de borstkas bij de screening.

22. Proefpersonen die een eerdere allogene stamcel- of solide orgaantransplantatie hebben ontvangen.

23. Proefpersonen die een I

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	28-06-2021
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Enfortumab Vedotin
Generieke naam:	Balversa
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pembrolizumab
Generieke naam:	Keytruda
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	CTIS2023-503421-19-00
EudraCT	EUCTR2019-004542-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04223856
CCMO	NL73925.031.20