

Een open-label, gerandomiseerd, gecontroleerd fase 3-onderzoek naar disitamab vedotin in combinatie met pembrolizumab versus chemotherapie bij proefpersonen met eerder onbehandeld lokaal gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom met HER2-expressie (IHC 1+ en hoger)

Gepubliceerd: 16-05-2024 Laatste bijgewerkt: 29-05-2024

Primaire doelstellingen: Bijbehorende farmaceutische proef: Om de werkzaamheid van disitamab vedotin in combinatie met pembrolizumab te vergelijken met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij personen met gevorderde UC die HER2 tot expressie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56748

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Disitamab vedotin met pembrolizumab versus chemotherapie bij urotheelkanker

Aandoening

- Overige aandoening
- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

blaaskanker; nierkanker

Aandoening

renal and urinary disorders: cancer

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Seagen Inc.

Overige ondersteuning: commercial sponsor

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Disitamab vedotin, HER2, niet eerder behandelde urotheelkanker

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Bijbehorende farmaceutische proef:

- PFS per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versie (v)1.1

door geblindeerde, onafhankelijke centrale beoordeling (BICR)

- Totale overleving (OS)

Klinisch prestatieonderzoek:

De dubbele primaire eindpunten van onderzoek SGNDV-001 zijn PFS volgens RECIST

(v1.1) volgens BICR-beoordeling onder alle gerandomiseerde proefpersonen,

evenals OS. Deze eindpunten zullen ook dienen als de dubbele primaire

eindpunten voor het diagnostische protocol om informatie te verschaffen over de

klinische bruikbaarheid van deze testen om personen te identificeren die

waarschijnlijk baat zullen hebben bij behandeling met het IMP in de populatie

van Onderzoek SGNDV-001.

Secundaire uitkomstmaten

Bijbehorende farmaceutische proef:

- ORR, DOR, DCR volgens RECIST v1.1 door BICR
- ORR, DOR, DCR en PFS volgens RECIST v1.1, beoordeeld door de onderzoeker
- Type, incidentie, samenhang, ernst en hevigheid van bijwerkingen (AE's)
- Type, incidentie en ernst van laboratoriumafwijkingen
- Percentage stopzetting van de behandeling vanwege bijwerkingen
- Elektrocardiogramafwijkingen, inclusief veranderingen in QTc
- Effect op de linkerventrikel-ejectiefractie
- Verandering van baseline naar week 16 in de Europese Organisatie voor

Onderzoek en Behandeling van Kanker

kernvragenlijst over kwaliteit van leven (EORTC QLQ-C30) Global Health Status

(GHS)/QoL-score (items 29+30)

- Tijd tot verslechtering van de EORTC QLQ-C30 GHS/QoL-score (items 29 + 30)
- Tijd tot progressie van de pijn

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van deze klinische prestatiestudie (CPS) is het karakteriseren van de klinische prestaties van de experimentele in vitro diagnostische (IVD) testen die worden gebruikt in de klinische proef SGNDV-001 (studie SGNDV- 001).

Onderzoek SGNDV-001, dat wordt gesponsord door Seagen Inc. (Seagen), wordt beschouwd als een gecombineerde klinische proef (zoals gedefinieerd in de MDCG 2022-10-richtlijn) en bestaat uit 2 onderzoeken:

- Een farmaceutisch onderzoek ter beoordeling van een geneesmiddel voor onderzoek (IMP), vervaardigd door Seagen:
 - o Disitamab vedotin (DV; RC48-ADC)
- Een klinische prestatiestudie (CPS) ter evaluatie van 2 experimentele IVD's vervaardigd door Ventana Medical Systems, Inc. (Ventana), ook bekend als Roche Tissue Diagnostics (RTD)
 - o VENTANA humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2)/neu (4B5) Alleen voor onderzoeksdoeleinden (IUO)-test (VENTANA HER2 (4B5)-test)
 - o VENTANA HER2 Dubbele in situ hybridisatie (ISH) DNA-sondecocktail (VENTANA HER2 Dual ISH).

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

Bijbehorende farmaceutische proef:

Om de werkzaamheid van disitamab vedotin in combinatie met pembrolizumab te vergelijken met chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij personen met gevorderde UC die HER2 tot expressie brengt

Klinische prestatiestudie:

Om de klinische prestaties van de experimentele HER2-apparaten (VENTANA HER2 (4B5) en VENTANA HER2 Dual ISH-assays) te beoordelen om proefpersonen met tumoren met HER2-expressie (HER2 laag en HER2 positief) te identificeren, die een behandeling zullen krijgen volgens het protocol SGNDV-001.

Bijbehorende farmaceutische proef:

- Om het objectieve responspercentage (ORR) te vergelijken tussen behandeling met disitamab vedotin in combinatie met pembrolizumab versus chemotherapie
- Om de duur van de respons (DOR) te vergelijken tussen behandeling met disitamab vedotin in combinatie met pembrolizumab versus chemotherapie
- Om het ziektecontrolepercentage (DCR) te vergelijken tussen behandeling met disitamab vedotin in combinatie met pembrolizumab versus chemotherapie
- Om de progressievrije overleving (PFS) door de onderzoeker te vergelijken tussen behandeling met disitamab vedotin in combinatie met pembrolizumab versus chemotherapie
- Om het veiligheidsprofiel van elk behandelingsregime te evalueren
- Om de impact van de behandeling met disitamab vedotin in combinatie met pembrolizumab te vergelijken versus chemotherapie met betrekking tot de kwaliteit van leven (KvL) en symptomen, waaronder pijn, vanuit het perspectief van de patiënt

Secundaire doelstellingen:

Klinisch prestatieonderzoek:

- Om de kleuringsprestaties van de VENTANA HER2 (4B5)-test te beoordelen bij het kleuren van in formaline gefixeerde, in paraffine ingebedde (FFPE) LA/mUC-monsters op het BenchMark ULTRA-instrument in een klinische gebruiksomgeving.
- Om de kleuringsprestaties van de VENTANA HER2 Dual ISH-test te beoordelen bij het kleuren van FFPE LA/mUC-monsters op het BenchMark ULTRA-instrument in een klinische gebruiksomgeving.

Onderzoeksopzet

In dit gecombineerde klinische onderzoek zullen de experimentele IVD-testen worden gebruikt om de biomarkerstatus van de menselijke epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2) te beoordelen als onderdeel van het bepalen of de patient in aanmerking komt voor deelname in het farmaceutische onderzoek. De resultaten van onderzoek SGNDV-001 zijn bedoeld ter ondersteuning van de veiligheid en werkzaamheid van zowel het IMP als de experimentele IVD-producten die worden gebruikt om personen te selecteren die het meest waarschijnlijk zullen reageren op het IMP.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep A: disitamab vedotin op dag 1, dag 15 en dag 29 van elke cyclus van 6 weken. Pembrolizumab op dag 1 van elke cyclus van 6 weken. Groep B: gemcitabine op dag 1 en dag 8 van elke cyclus van 3 weken. Cisplatine of carboplatine op dag 1 van elke cyclus van 3 weken.

Inschatting van belasting en risico

Het risico bestaat dat de test niet werkt zoals verwacht, omdat deze nog in ontwikkeling is.

- De test kan verkeerd zijn en aantonen dat een tumor HER2 aanmaakt terwijl hij geen HER2 aanmaakt. Op basis van dit resultaat zou de patiënt in aanmerking kunnen komen voor het geneesmiddelenonderzoek. Als dat gebeurt, kan de patiënt het risico lopen op bijwerkingen zonder het mogelijke nuttige effect van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Of de test kan fout zijn en aantonen dat een tumor geen HER2 aanmaakt, maar dat in werkelijkheid wel doet. Als dit gebeurt, komt de patiënt niet in aanmerking voor het geneesmiddelenonderzoek.

Als er een nieuwe biopsie moet worden genomen, kunnen er risico's aan deze procedure verbonden zijn.

Contactpersonen

Publiek

Seagen Inc.

30th Drive SE 21823
Bothell WA 98021
US

Wetenschappelijk

Seagen Inc.

30th Drive SE 21823
Bothell WA 98021
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)

De inclusiecriteria voor het farmaceutische onderzoek en het prestatieonderzoek in het gecombineerde onderzoek zijn hetzelfde:

-
1. Leeftijd 18 jaar of ouder op het moment van toestemming of als volwassene beschouwd volgens de lokale regelgeving.
 2. Proefpersonen moeten LA/mUC hebben met histopathologische bevestiging, inclusief UC afkomstig van het nierbekken, urineleiders, blaas of urethra.
- Tumoren van het gemengde celtype komen in aanmerking zolang urotheelcarcinoom

(transitionele celhistologie) het overheersende celtype is.

3. Proefpersonen moeten een meetbare ziekte hebben volgens beoordeling door de onderzoeker volgens RECIST v1.1.
4. De proefpersonen mogen niet eerder systemische therapie hebben gekregen voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde CU, met de volgende uitzonderingen:
 - a. Neoadjuvante of adjuvante therapie, inclusief PD-(L)1-remmers, is aanvaardbaar als terugkeer/progressie van de ziekte meer dan 12 maanden na de laatste dosis therapie heeft plaatsgevonden.
5. Volgens de beoordeling van de onderzoeker moeten proefpersonen in aanmerking komen voor chemotherapie die cisplatine of carboplatine bevat.
6. De proefpersoon moet bereid en in staat zijn om gearchiveerde, in formaline gefixeerde, in paraffine ingebedde tumorweefselblokken van een spierinvasieve of metastatische UC-laesie of een biopsiemonster van metastatische UC te verstrekken. Dit moet worden verkregen voordat de onderzoeksbehandeling wordt gestart en zal naar een door de sponsor aangewezen centraal laboratorium worden gestuurd voor analyse van biomarkers. Als er geen archiefweefsel beschikbaar is, is een nieuw verkregen basisbiopsie van een toegankelijke tumorlaesie vereist binnen 28 dagen voorafgaand aan cyclus 1, dag 1. De biopsie moet voldoende weefsel opleveren voor HER2-testen.
7. HER2-expressie van 1+ of hoger op IHC bepaald door centraal laboratorium.
8. Een ECOG-prestatiestatusscore van 0, 1 of 2 binnen 7 dagen voorafgaand aan randomisatie.
9. Adequate hartparameters bij baseline
10. Aanvaardbare basislaboratoriumgegevens, laboratoriumwaarden verzameld binnen 7 dagen vóór randomisatie
11. Proefpersonen die zwanger kunnen worden, onder omstandigheden
12. Proefpersonen die iemand zwanger kunnen maken, onder omstandigheden
13. De proefpersoon moet gedocumenteerde geïnformeerde toestemming geven.
14. Betrokkene moet bereid en in staat zijn zich aan de studieprocedures en het opvolgschema te houden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor het farmaceutische onderzoek en het prestatieonderzoek in het gecombineerde onderzoek zijn hetzelfde:

1. Bekende overgevoeligheid voor een van de hulpstoffen in de geneesmiddelformulering van disitamab vedotin, cisplatine, carboplatine, gemcitabine of pembrolizumab.
2. Voorgeschiedenis van ernstige/levensbedreigende irAE met PD-(L)1-remmers is uitgesloten.
3. CZS- en/of leptomeningeale metastasen.
4. Voorgeschiedenis van of actieve auto-immuunziekte waarvoor de afgelopen twee jaar een systemische behandeling nodig was (dwz met gebruik van

ziektemodificerende middelen, corticosteroïden of immunosuppressiva).

5. Proefpersonen die eerder een behandeling hebben ondergaan met een middel dat is gericht op een andere stimulerende of co-remmende T-celreceptor (inclusief maar niet beperkt tot CD137 agonisten, CAR-T-celtherapie, CTLA-4-remmers of OX-40-agonisten) zijn uitgesloten.

6. Patiënten die eerder een solide orgaan- of beenmergtransplantatie hebben ondergaan.

7. Pleurale effusie of ascites met symptomen of die symptomatische behandeling vereisen.

8. Proefpersonen met een geschatte levensverwachting <12 weken.

9. Proefpersonen met aanhoudende klinisch significante toxiciteit geassocieerd met eerdere behandeling die niet is verdwenen naar ≤ graad 1 of is teruggekeerd naar de uitgangswaarde, behalve voor alopecia graad 2.

10. De proefpersoon heeft binnen 3 weken na de eerste dosis van de onderzoeksinterventie eerder radiotherapie op een gemetastaseerde locatie ontvangen zonder het gebruik van chemotherapie, radiosensibilisatie, met uitzondering van palliatieve radiotherapie van botlaesies, die is toegestaan ** als deze 2 weken vóór aanvang van de onderzoeksinterventie is voltooid. De proefpersonen moeten hersteld zijn tegen alle stralingsgerelateerde toxiciteiten en er mogen geen corticosteroïden nodig zijn.

11. Proefpersonen die eerder een behandeling met een MMAE-middel of anti-HER2-therapie hebben ondergaan.

12. Aanhoudende sensorische of motorische neuropathie Graad 2 of hoger.

13. Personen met acute, chronische of symptomatische infecties

14. Heeft de diagnose immunodeficiëntie/stoornis (dat wil zeggen immunoglobuline A [IgA]-deficiëntie, etc.) of krijgt binnen 7 dagen een chronische systemische behandeling met steroïden (dosis >10 mg prednison of gelijkwaardig per dag) of een andere vorm van immunosuppressieve therapie. dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

15. Personen met een voorgeschiedenis van idiopathische longfibrose, organiserende pneumonie, door geneesmiddelen geïnduceerde pneumonitis, niet-infectieuze pneumonitis, interstitiële longziekte of idiopathische pneumonitis is uitgesloten. Patiënten met een huidige pneumonitis of interstitiële longziekte zijn ook uitgesloten.

16. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van een andere invasieve maligniteit binnen 3 jaar vóór de eerste dosis onderzoeksinterventie, of enig bewijs van resterende ziekte van een eerder gediagnosticeerde maligniteit.

17. Ongecontroleerde hartziekte

18. Proefpersonen die binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie radiotherapie hebben gekregen.

19. Proefpersonen die binnen 4 weken voorafgaand aan de randomisatie een grote operatie hebben ondergaan. De proefpersoon moet voorafgaand aan de randomisatie adequaat hersteld zijn van de complicaties van de onderzoeksinterventie.

20. Patiënten die chronische zuurstoftherapie nodig hebben of een longziekte graad ≥3 hebben die geen verband houdt met de onderliggende maligniteit.

21. Proefpersonen die binnen 30 dagen voorafgaand aan de randomisatie een levend of levend verzwakt vaccin hebben gekregen.

22. Proefpersonen die zwanger zijn of vrouwen die borstvoeding geven.
23. Andere ernstige onderliggende medische aandoening, psychiatrische stoornis of middelenmisbruikstoornis die, naar de mening van de onderzoeker, het vermogen van de proefpersoon zou aantasten om de geplande behandeling te ontvangen of te tolereren, of om te voldoen aan de vereisten van het onderzoek en de follow-up.
24. Andere ernstige, ongecontroleerde bijkomende ziekten die de naleving van het protocol of de interpretatie van uitkomsten kunnen beïnvloeden, waaronder actieve opportunistische infecties of gevorderde (ernstige) infecties, of ongecontroleerde diabetes.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-03-2024
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	VENTANA HER2/neu (4B5) IUO Assay en VENTANA HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail Assay
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-05-2024
Soort: Eerste indiening
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
ClinicalTrials.gov	NCT05911295
CCMO	NL86149.000.24