

Een open-labelonderzoek met één groep in meerdere centra naar enfortumab vedotin (ASG-22CE) voor de behandeling van patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde urotheelkanker die eerder immuuntherapie ondergingen met een checkpointremmer (CPI).

Gepubliceerd: 15-06-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Primair: • Het bepalen van de activiteit van apart toegediende enfortumab vedotin tegen de tumor, gemeten aan de hand van de bevestigde objectieve responsratio (ORR) bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde urotheelkanker die eerder...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50360

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

EV-201

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

overgangsepitheelcarcinoom, urotheelkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Seattle Genetics, Inc.

Overige ondersteuning: Farmaceutische Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Enfortumab Vedotin, Fase 2, ORR, Urotheelkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunt

* Het primaire eindpunt van deze studie is ORR (bevestigd CR of PR per responseevaluatiecriteriën in vaste tumoren [RECIST] versie 1.1) zoals bepaald door een onafhankelijke beoordelingsfaciliteit (IRF)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

- * DOR (bevestigde CR of PR) per IRF
- * DCR16 (ziektebeheersingssnelheid [CR, PR of SD] na 16 weken) per IRF
- * PFS per IRF
- * ORR per onderzoekerbeoordeling
- * DOR per onderzoekerbeoordeling
- * DCR16 per onderzoekerbeoordeling
- * PFS per onderzoekerbeoordeling
- * OS
- * Type, incidentie, ernst, ernst en verwantschap van AE's
- * Laboratoriumafwijkingen

- * Geselecteerde plasma- of serum-PK-parameters van enfortumab-vedotine, MMAE en totaal antilichaam (TAb)
- * Incidentie van ATA voor enfortumab vedotin

Aanvullende eindpunten

- * Biomarkers van biologische en klinische activiteit, inclusief expressie van nectine-4
- * Patiënten gemelde uitkomsten (PRO) volgens de European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vragenlijst over kwaliteit van leven (QLQ-C30)
- * PRO per EuroQol 5-dimensies (EQ-5D), inclusief gezondheidsnutwaarden en visuele analoge schaal

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Enfortumab vedotin is een soort geneesmiddel dat een antilichaam-geneesmiddel conjugaat of ADC heet. ADC's bestaan meestal uit 2 delen:

- Het antilichaam, dat de kankercellen in het lichaam opzoekt. Antilichamen maken deel uit van het immuunsysteem. Ze kunnen zich binden aan specifieke doelen op cellen en deze aanvallen. De antilichamen in enfortumab vedotin zijn ontworpen om zich te binden aan een doel dat Nectin-4 heet. Nectin-4 is een belangrijk onderdeel van sommige kankercellen en sommige normale cellen.
- De chemotherapie, dat het celdodende geneesmiddel is. Het celdodende deel van enfortumab vedotin is een chemotherapie die MMAE heet. MMAE doodt de cellen waaraan het antilichaam zich hecht in uw lichaam.

Meer dan 830 mensen met kanker hebben al enfortumab vedotin gekregen in andere klinische onderzoeken. Deze klinische onderzoeken werden uitgevoerd om de veiligheid van verschillende doses enfortumab vedotin te testen. Ze werden ook uitgevoerd om te weten te komen of enfortumab vedotin werkt bij de behandeling van kanker.

Doel van het onderzoek

Primair:

- Het bepalen van de activiteit van apart toegediende enfortumab vedotin tegen de tumor, gemeten aan de hand van de bevestigde objectieve responsratio (ORR) bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde urotheelkanker die eerder systemische behandeling ondergingen met een CPI en ofwel eerder platina-bevattende chemotherapie ontvingen of platina-naïef en niet geschikt zijn voor cisplatine

Secundair:

- Het beoordelen van de duur van respons (DoR)
- Het beoordelen van het ziektecontrolepercentage (DCR)
- Het beoordelen van de progressievrije overleving (PFS)
- Het beoordelen van de totale overleving (OS)
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van enfortumab vedotin
- Het beoordelen van de farmacokinetiek (PK) van enfortumab vedotin
- Het beoordelen van de incidentie van antilichamen tegen het geneesmiddel (ATA)

Aanvullend:

- Het verkennen van mogelijke verbanden tussen biomarkers en klinische resultaten
- Het evalueren van de werking van de behandeling met enfortumab vedotin op de kwaliteit van leven (QoL)

Onderzoeksopzet

Dit is een open-labelonderzoek met één groep in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van enfortumab vedotin, apart toegediend bij patiënten met lokaal gevorderde of gemetastaseerde urotheelkanker die eerder systemische therapie ondergingen met een CPI. Voor dit onderzoek wordt een CPI gedefinieerd als een remmer van het geprogrammeerde celdood-eiwit 1 (PD-1) of een remmer van het geprogrammeerde dood-ligand 1 (PD-L1) (inclusief maar niet beperkt tot: atezolizumab, pembrolizumab, durvalumab, avelumab en nivolumab). Patiënten moeten ofwel eerder zijn behandeld met platina-bevattende chemotherapie (cohort 1) ofwel niet eerder zijn behandeld met platina-bevattende of andere chemotherapie en op het moment van de inschrijving niet in aanmerking komen voor behandeling met cisplatine (cohort 2).

Enfortumab vedotin zal op dag 1, 8 en 15 van elke 28-daagse cyclus aan een dosis van 1,25 mg/kg per intraveneuze (IV) infusie worden toegediend gedurende ongeveer 30 minuten. Patiënten zullen de onderzoeksbehandeling voortzetten tot ziekteprogressie, onaanvaardbare toxiciteit, beslissing van de onderzoeker, intrekking van toestemming, start van een vervolgbehandeling tegen kanker, zwangerschap of stopzetting van het onderzoek door de sponsor. Na stopzetting van de onderzoeksbehandeling zullen patiënten om de 8 weken (± 1 week) worden opgevolgd voor responsbeoordelingen, ECOG-performancestatus en lichamelijk onderzoek. Na 1 jaar onderzoek zal de frequentie van opvolgingsonderzoeken,

inclusief responsbeoordelingen, worden teruggebracht tot om de 12 weken (± 1 week). Patiënten met ziekteprogressie of patiënten die gestart zijn met een vervolgbehandeling tegen kanker zullen in jaar 1 van het onderzoek om de 8 weken (± 1 week) en vervolgens om de 12 weken (± 1 week) worden gecontacteerd om informatie te verkrijgen over de vervolgbehandeling tegen kanker en de overlevingsstatus, tot overlijden, sluiting van het onderzoek of intrekking van toestemming, dat wat als eerste optreedt. Het onderzoek zal 5 jaar na de inschrijving van de laatste patiënt worden gesloten of als er geen patiënten overblijven voor langetermijnopvolging, dat wat als eerste optreedt. Daarnaast kan de sponsor het onderzoek op enig moment stopzetten.

Op periodieke basis zal een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (IDMC) de veiligheid van de aan dit onderzoek deelnemende patiënten controleren. De IDMC zal verantwoordelijk zijn voor evaluatie van de resultaten van de veiligheidsanalyses en zal aanbevelingen doen aan de sponsor.

Er zal ook een doorlopende realtime beoordeling van de veiligheid van de patiënt en ernstige bijwerkingen (SAE*s) worden uitgevoerd door de afdeling Geneesmiddelveiligheid van de sponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Op dag 1, 8 en 15 van elke 28-daagse cyclus zal 1,25 mg/kg enfortumab vedotin per IV-infusie worden toegediend gedurende ongeveer 30 minuten.

Inschatting van belasting en risico

- Bloed afname (Zie E6 en aanvullende informatie)
- Studie visites
- Vragenlijsten: EORTC en QLQ-C30
- Scans: CT of MRI scan van borst, buik en heup (om de 8 weken).
- Bijwerkingen (zie vraag E9)
- Risico's gerelateerd aan de onderzoeksprocedures:

Bloedmonsters: De bloedafname kan plaatselijke pijn, bloeding en/of blauwe plekken en duizeligheid veroorzaken. U kunt flauwvallen en/of een infectie krijgen met roodheid en irritatie op de plaats waar de naald in uw ader wordt ingebracht. In zeer zeldzame gevallen kan er zenuw schade optreden.

Hartcontrole: Bij controle van uw hart kunt u jeuk of blauwe plekken op de huid ervaren op de plekken waar de pleisters zijn aangebracht. De ECG-pleisters kunnen ook koud en kleverig zijn. Soms moet een klein gebied worden geschoren om te zorgen dat de pleister blijft plakken.

Intraveneuze infusie (IV-dosering): Medicatie die wordt toegediend in aderen (intraveneus) kan soms pijn, zwelling en roodheid van de ader en omringende weefsels veroorzaken, wat misschien niet snel overgaat, zelfs als de medicatie wordt stopgezet.

CT-/MRI-scans: Een CT-/MRI-scan kan u een *opgesloten* gevoel geven terwijl u in de scanner ligt. De scanner is echter aan beide uiteinden open, en u kunt via een intercom met de artsen en het personeel praten. Als u zich ziek of angstig voelt tijdens de scan, dan zullen de artsen en/of technici verlichting bieden of zal de scan worden gestopt.

CT-scans: Bij CT-scans wordt uw lichaam blootgesteld aan straling. Hoewel de dosis klein is (ongeveer evenveel als 3 jaar natuurlijke achtergrondstraling waaraan u normaal gesproken in uw dagelijks leven blootgesteld zou worden), stapelt alle bestraling zich op in de loop van het leven. De onderzoeksarts kan u meer informatie geven.

MRI-scans: Er zijn geen bekende risico's of bijwerkingen die een rechtstreeks gevolg zijn van blootstelling aan MRI-scans. Proefpersonen met een pacemaker of metalen voorwerpen in hun lichaam mogen echter geen scan ondergaan. Als u een nierziekte heeft, bestaat er een klein risico dat het gebruikte contrastmiddel bij de MRI-scan kan leiden tot verstijving van de huid (nefrogene systemische fibrose). De onderzoeksarts kan u meer informatie geven.

Tumorbiopsie (indien nodig): Als u geen tumorweefselmonster beschikbaar hebt voor dit onderzoek, wordt dit monster verkregen via een biopsie. Risico's van tumorbiopsies zijn bloeding op de plek van de biopsie, pijn, plaatselijke reactie op de verdoving, infectie en littekenvorming. Uw onderzoeksarts zal de risico's van deze biopsies verder met u bespreken als u een monster van uw tumorweefsel geeft.

Botscans: Voorafgaand aan de scan zullen we een zeer kleine hoeveelheid radioactieve kleurstof in uw ader injecteren. Er bestaat een klein risico op een allergische reactie of blootstelling aan straling met dit materiaal. Bijna alle radioactiviteit door de kleurstof zal binnen 2 of 3 dagen uit uw lichaam verdwijnen. Uw onderzoeksarts kan u meer informatie geven.

Oogonderzoek: Een oogarts zal de gezondheid van uw ogen controleren. Bij sommige delen van de test worden felle lichten gebruikt die verblindend kunnen zijn, en andere testen kunnen onaangenaam zijn. Daarnaast moet de oogarts u mogelijk oogdruppels geven. Deze kunnen wazig zicht veroorzaken en u mag ongeveer 4 uur erna niet autorijden.

Onbekende risico's

Omdat tot dusver alleen een klein aantal patiënten enfortumab vedotin heeft gekregen, kennen we niet alle risico's van dit onderzoeksgeneesmiddel. Het is mogelijk dat er bijwerkingen optreden die we nog niet kennen. De bijwerking kan licht ongemak meebrengen of ernstig genoeg zijn om levensbedreigend te zijn of overlijden tot gevolg te hebben. We zullen u nauwlettend controleren op bijwerkingen. Het onderzoeksgeneesmiddel wordt stopgezet als er ongewenste of ernstige bijwerkingen optreden.

We hebben enfortumab niet bij veel patiënten met leverproblemen getest. We

weten niet of mensen met leverproblemen bijwerkingen zullen hebben die we nog niet kennen.

We hebben enfortumab alleen bij enkele patiënten met ernstige nierproblemen getest. We weten niet of mensen met ernstige nierproblemen bijwerkingen zullen hebben die we nog niet kennen.

Er kunnen ook andere onbekende bijwerkingen zijn die u schade kunnen toebrengen tijdens uw deelname aan het onderzoek of nadat het onderzoek is afgelopen. Deze bijwerkingen kunnen ook schadelijk zijn voor uw ongeboren kind, als u zwanger wordt of een kind verwekt.

Contactpersonen

Publiek

Seattle Genetics, Inc.

30th Drive SE 21823
Bothell WA 98021
US

Wetenschappelijk

Seattle Genetics, 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)

- Histologisch gedocumenteerde urotheliaal (voorheen bekend als overgangscel) carcinoom (squameuze differentiatie of gemengde cel types toegestaan)., • Metastatische ziekte of lokaal gevorderde ziekte die niet resectabel is., • Moet vooraf een behandeling met een CPI hebben ontvangen in het lokaal geavanceerde of gemetastaseerde instelling van urotheelkanker. Patiënten die CPI-therapie ontvingen in de neoadjuvante / adjuvante setting en recidiverende of progressieve ziekte hadden, hetzij tijdens de therapie, hetzij binnen 3 maanden na de therapie voltooiing, komen in aanmerking. Een CPI wordt gedefinieerd als geprogrammeerde celdood eiwit 1 (PD-1) of geprogrammeerde dood-ligand 1 (PD-L1) -remmer., • Moet een van de volgende zijn:
 - a. Met platina behandeld (Cohort 1): Patiënten die voorafgaand behandeld zijn met platina bevattende chemotherapie gedefinieerd als degenen die platina ontvingen in de adjuvante / neoadjuvante omgeving en recidiverende of progressieve ziekte hadden binnen 12 maanden na voltooiing OF behandeling met platina ontvingen in de lokaal geavanceerd (gedefinieerd als niet-resectabel met curatieve opzet) of metastatische instelling;
Of
 - b. Platina-naïef en cisplatine komen niet in aanmerking (Cohort 2): Patiënten die geen eerdere behandeling met platina-bevattende of andere chemotherapie in de lokaal gevorderde of gemetastaseerde setting hebben gehad en niet in aanmerking komen voor behandeling met cisplatine op het moment van registratie vanwege een van de volgende: ECOG prestatiestatus score van 2; verminderde nierfunctie (gedefinieerd als creatinineklaring [CrCl] ≥ 30 en <60 ml / min), of een $\geq$ Graad 2 gehoorverlies. Patiënten die platina in de adjuvante / neoadjuvante setting kregen en niet binnen 12 maanden na voltooiing vorderden, worden als platina-naïef beschouwd., • Moet progressie of recidief van urotheelkanker hebben gehad tijdens of na ontvangst van de meest recente therapie., • Tumorweefselmonsters moeten beschikbaar zijn voor indiening bij de sponsor voorafgaand aan de onderzoeksbehandeling., • Moet een meetbare ziekte hebben volgens Responsbeoordelingscriteria in Solid Tumors (RECIST) (versie 1.1)., • Een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Prestatiestatus score van ≤ 1 voor Cohort 1, or ≤ 2 voor Cohort 2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Lopende sensorische of motorische neuropathie graad ≥ 2 ., • Actieve metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS)., • Immunotherapie-gerelateerde myocardiet, colitis, uveïtis of pneumonitis., • Voorafgaande registratie in een enfortumab-vedotinestudie of eerdere behandeling met op monomethyl auristatine

E (MMAE) gebaseerde antilichaam-geneesmiddel conjugaten (ADC's).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	14-01-2019
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ASG-22ME
Generieke naam:	Enfortumab Vedotin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	29-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2021
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
EudraCT	EUCTR2017-003479-78-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03219333
CCMO	NL64755.031.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	17-03-2021
Datum resultaten gemeld:	13-05-2024
Totaal aantal deelnemers:	5

Datum eerste publicatie onderzoek

29-01-2024