

Een fase 3, open-label, gerandomiseerde studie van Dato-DXd versus chemotherapie naar keuze van de onderzoeker bij proefpersonen met inoperabele of gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve borstkanker die zijn behandeld met een of twee eerdere lijnen systemische chemotherapie (TROPION-Breast01)

Gepubliceerd: 07-10-2021 Laatste bijgewerkt: 14-03-2025

Duale primaire doelstelling:- Om de superioriteit van Dato-DXd ten opzichte van ICC aan te tonen door beoordeling van PFS bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker, die zijn behandeld met 1 of 2...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52270

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TROPION-Breast01

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

HER2-negatieve borstkanker/ borstkanker die niet te verwijderen is met een operatie of zich door uw lichaam heeft verspreid, Niet-opereerbare of gemetastaseerde hormoon receptor-positieve

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Borstkanker, Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd), HER2-Negatief, Hormoon Receptor-Positief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Duale primaire doelstelling:

- Om de superioriteit van Dato-DXd ten opzichte van ICC aan te tonen door beoordeling van PFS bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker, die zijn behandeld met 1 of 2 lijnen chemotherapie in de niet-operabele/gemetastaseerde setting, per BICR.
- Om de superioriteit van Dato-DXd ten opzichte van ICC aan te tonen door beoordeling van OS bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker, die zijn behandeld met 1 of 2 lijnen chemotherapie in de niet-operabele/gemetastaseerde setting.

Secundaire uitkomstmaten

- Om de superioriteit van Dato-DXd ten opzichte van ICC aan te tonen door

beoordeling van ORR bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker, die zijn behandeld met 1 of 2 lijnen chemotherapie in de niet-operabele/gemetastaseerde setting, per BICR en per beoordeling door de onderzoeker.

- Om de superioriteit van Dato-DXd ten opzichte van ICC aan te tonen door beoordeling van DoR bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker die zijn behandeld met 1 of 2 lijnen chemotherapie in de niet-operabele/gemetastaseerde setting.

- Om de superioriteit van Dato-DXd ten opzichte van ICC aan te tonen door beoordeling van PFS bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker die zijn behandeld met 1 of 2 lijnen chemotherapie in de niet-operabele/gemetastaseerde setting, per beoordeling van de onderzoeker.

- Om de superioriteit van Dato-DXd ten opzichte van ICC aan te tonen door beoordeling van DCR bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker, die zijn behandeld met 1 of 2 lijnen chemotherapie in de niet-operabele/gemetastaseerde setting, per BICR en per onderzoeker
beoordeling.

- Om pijn te beoordelen bij deelnemers behandeld met Dato-DXd in vergelijking met ICC.

- Om fysiek functioneren te beoordelen bij deelnemers behandeld met Dato-DXd in vergelijking met ICC.

- Om de globale gezondheidsstatus/kwaliteit van leven (GHS/QoL) te beoordelen

bij deelnemers behandeld met Dato-DXd in vergelijking met ICC.

- Om de superioriteit van Dato-DXd ten opzichte van ICC aan te tonen door beoordeling van TFST bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker die zijn behandeld met 1 of 2 lijnen chemotherapie in de niet-operabele/gemetastaseerde setting.
- Om de superioriteit van Dato-DXd ten opzichte van ICC aan te tonen door beoordeling van TSST bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker die zijn behandeld met 1 of 2 lijnen chemotherapie in de niet-operabele/gemetastaseerde setting.
- Om de superioriteit van Dato-DXd ten opzichte van ICC aan te tonen door beoordeling van PFS2 bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker die zijn behandeld met 1 of 2 lijnen chemotherapie in de niet-operabele/gemetastaseerde setting.
- Om de PK van Dato-DXd 6 mg/kg IV Q3W te beoordelen.
- Onderzoek naar de immunogeniciteit van Dato-DXd 6 mg/kg IV Q3W.
- Om het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van Dato-DXd te beoordelen in vergelijking met ICC.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker ter wereld, met naar schatting 2,2 miljoen nieuwe gevallen wereldwijd in 2020 (11,7% van alle nieuwe vormen van kanker). Borstkanker is ook de vijfde meest voorkomende kanker-gerelateerde doodsoorzaak, met naar schatting 684000 sterfgevallen in 2020 (Sung et al 2021). In Europa werden in 2020 naar schatting 531000 patiënten gediagnosticeerd met borstkanker en stierven 141000 aan de ziekte.

Ondanks vooruitgang in de diagnose en behandeling van borstkanker, heeft ongeveer 6% van de vrouwen met borstkanker in de VS gemetastaseerde kanker op het moment van diagnose, en tot 30% van de vrouwen met niet-gemetastaseerde borstkanker in een vroeg stadium zal gemetastaseerde ziekte ontwikkelen. Hoewel de ziekte behandelbaar is, blijft gemetastaseerde borstkanker vrijwel ongeneeslijk, met een mediane overleving van ongeveer 3 jaar en een overlevingspercentage van 5 jaar van ongeveer 25% (Cardoso et al 2018).

Monochemotherapie blijft de basis van de therapie voor patiënten met HR-positieve, HER2-negatieve gemetastaseerde borstkanker die de endocriene therapie opties hebben uitgeput. De prognose van de patiënt is echter slecht en duurzame anti-neoplastische therapie opties zijn noodzakelijk om de resultaten in deze patiëntenpopulatie te verbeteren.

Dato-DXd is een TROP2-antilichaam-geneesmiddelconjugaat (toegediend via IV-infusie, Q3W). Binnen het klinische ontwikkelingsprogramma van Dato-DXd is voorlopige data beschikbaar die het gebruik van Dato-DXd bij deelnemers met HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker ondersteunen, afkomstig van een lopende fase 1 first-in-human studie, TROPION-PanTumor01 (NCT03401385), dat Dato-DXd evalueert bij deelnemers met gevorderde niet-kleincellige longkanker en triple-negatieve borstkanker, recidiverend of ongevoelig voor de standaard zorg therapie. Deze gegevens hebben een zeer bemoedigende werkzaamheid aangetoond in alle dosis groepen, met tumorreacties waargenomen bij doses van 4, 6 en 8 mg/kg en een acceptabel en controleerbaar toxiciteitsprofiel.

Gezien deze bemoedigende voorlopige veiligheids- en werkzaamheidsdata, is het huidige onderzoek opgezet om een **robuust en gedetailleerd inzicht te krijgen in de werkzaamheid en veiligheid van Dato-DXd in vergelijking met een chemotherapie naar keuze van de onderzoeker met monochemotherapie (eribuline, capecitabine, vinorelbine, of gemcitabine; hierna ICC genoemd) bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker die zijn behandeld met een of twee eerdere lijnen van systemische chemotherapie, waarvoor een on vervulde medische behoefte blijft bestaan.

Doel van het onderzoek

Duale primaire doelstelling:

- Om de superioriteit van Dato-DXd ten opzichte van ICC aan te tonen door beoordeling van PFS bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker, die zijn behandeld met 1 of 2 lijnen chemotherapie in de niet-operabele/gemetastaseerde setting, per BICR.
- Om de superioriteit van Dato-DXd ten opzichte van ICC aan te tonen door beoordeling van OS bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker, die zijn behandeld met 1 of 2 lijnen chemotherapie in de niet-operabele/gemetastaseerde setting.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, open-label, gerandomiseerde studie van Dato-DXd versus ICC bij deelnemers met inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker die zijn behandeld met een of twee eerdere lijnen van systemische chemotherapie in de niet-operabele of gemetastaseerde setting.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De onderzoeksinterventie-armen zijn: - Arm 1: Dato-DXd (6 mg/kg IV op dag 1, Q3W) - Arm 2: ICC: * Capecitabine (1000 of 1250 mg/m² oraal BID op dag 1 tot 14, Q3W); keuze tussen de 2 doses zal worden bepaald door de onderzoeker. * Gemcitabine (1000 mg/m² IV Dag 1 en Dag 8, Q3W) * Eribuline mesylaat (1,4 mg/m² IV op dag 1 en 8, Q3W) * Vinorelbine (25 mg/m² IV op dag 1 en 8, Q3W)

Inschatting van belasting en risico

Patients need to come to the hospital more often and visits are longer.

Patients will undergo the following actions during the study:

- Anamnese (inclusief medische voorgeschiedenis)
- Longfunctietesten bij screening en wanneer er een vermoeden is van een longontsteking/ILD
- ECHO/MUGA scan (voor beoordeling LVEF)
- Oog onderzoek
- Procedure voor mondverzorging
- ECG
- Vitale functies (bloeddruk, hartslag, lichaamstemperatuur, ademhalingsritme en zuurstofsaturatie)
- Lengte en gewicht meting
- ECOG performance status
- Lichamelijk onderzoek
- Bloedonderzoek
- Urineonderzoek
- Vragenlijsten
- Zwangerschapstest indien van toepassing
- AE/SAE beoordeling
- CT/MRI's van buik, borst en bekken
- CT/MRI hersenen bij screening, indien sprake is van uitzaaiingen naar de hersenen wordt dit meerdere malen herhaald tijdens de behandel periode
- Isotopische botscan van het hele lichaam bij screening en indien klinisch noodzakelijk
- HRCT van de borst indien er een vermoeden is van een longontsteking/ILD
- Toediening onderzoeksmiddel
- Afname biopt bij screening, wanneer er geen of niet voldoende tumorweefsel beschikbaar is
- Afname biopt bij progressie (optioneel)

- Afname gepaarde biopt (tijdens screening en tussen C2D1 en C2D7)

De studiemedicijnen kunnen ook bijwerkingen veroorzaken. De volgende bijwerkingen zijn gerelateerd aan het gebruik van Dato-DXd:

Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- Vermoeidheid
- Misselijkheid
- Alopecia (haaruitval)
- Mucosale ontsteking (ontsteking van het slijmvlies van het spijsverteringskanaal)
- Infusie gerelateerde reactie inclusief allergische reactie
- Bloedarmoede
- Braken
- Verminderde eetlust
- Stomatitis / Orale mucositis (ontsteking van het mondslijmvlies)
- Uitslag
- Diarree
- Droge ogen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Longproblemen (Interstitiële longziekte/pneumonitis)
- Huiduitslag maculopapulair (huiduitslag zichtbaar als platte verkleurde plekken op de huid en kleine verheven bultjes).

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld bij het gebruik van Dato-DXd:

- Longproblemen zoals interstitiële longziekte (ILD)
- infusie-gerelateerde reacties, waaronder anafylaxie
- Oogproblemen (keratitis)
- Misselijkheid en overgeven
- onverwachte risico's: de onderzoeksmedicatie kan andere bijwerkingen hebben die op dit moment niet bekend zijn.

Patiënten die een van de vier mogelijke chemotherapie regimes krijgen, hebben een risico op bijwerkingen die verband houden met deze standaard chemotherapie behandelingen.

Risico's gerelateerd aan de onderzoeksprocedures:

- Bloedafname (pijn, licht gevoel in het hoofd, tijdelijk ongemak, bloeding, blauwe plekken, zwelling of in zeldzame gevallen een infectie, op de plaats van een prik.
- CT/MRI: contrastkleurstof kan een allergische reactie veroorzaken en kan in zeldzame gevallen nierbeschadiging veroorzaken. Het risico op nierbeschadiging is groter bij mensen die uitgedroogd zijn of aan diabetes lijden.
- MUGA: milde huiduitslag, de injectieplaats kan ongemakkelijk zijn nadat de scan is voltooid. Allergische reacties op de radioactieve tracer komen zelden voor. Het stralingsniveau dat vrijkomt tijdens de test is laag.

- ECG: de huid waar de pleisters worden geplaatst, kan licht rood worden of even prikken wanneer de pleisters worden verwijderd.
- Tumorbiopsie: pijn, bloeding, bloeddrukdaling, ingeklapte long (pneumothorax), infectie, plaatselijke verspreiding van kankercellen. Hoewel zeer zeldzaam, bestaat er een risico op ernstige complicaties en overlijden. Anesthesie wordt vaak gebruikt voor dit type procedure en er is een risico op complicaties door anesthesie

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

Prinses Beatrixlaan 582
Den Haag 2595BM
NL

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)

- Inoperabele of gemetastaseerde HR-positieve / HER2-negatieve borstkanker.
- De patient is progressief geweest op, en niet geschikt voor endocriene therapie naar beoordeling van de onderzoeker, en eerder behandeld met 1 of 2 lijnen chemotherapie in de niet-operabele / gemetastaseerde setting. De deelnemer moet progressief verklaard zijn (gedocumenteerd) op de meest recente chemotherapie lijn. Gerichte middelen (zoals mTOR-remmers, PD-1/PDL1-remmers), endocriene therapieën en CDK4/6-remmers op zich dragen niet bij aan de telling van eerdere lijnen chemotherapie; regimes met dergelijke middelen in combinatie met chemotherapie in de gemetastaseerde setting moeten worden geclassificeerd als één lijn chemotherapie.
- Ten minste 1 meetbare laesie die niet eerder is bestraald. Patienten met alleen botmetastasen zijn niet geschikt voor deelname. Patienten met klinisch inactieve hersenmetastasen zijn geschikt voor deelname.
- Adequate orgaan- en beenmergfunctie; LVEF $\geq$ 50% zoals bepaald middels een echocardiogram of MUGA
- Alle deelnemers moeten een FFPE-tumor sample beschikbaar hebben

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Ongecontroleerde medische aandoeningen. Bijvoorbeeld Hartziekten, leptomeningeale carcinomatose, systemische infecties
- Geschiedenis van ILD, ernstige longaandoening
- Eerdere antikankertherapie met een andere ADC, TROP2-gerichte therapie (bijv. Trodelvy), dezelfde chemotherapie naar keuze van de onderzoeker
- Gelijktijdige antikankerbehandeling of hormonale therapie voor niet aan kanker gerelateerde aandoeningen
- Ontvangst van levend, verzwakt vaccin binnen 30 dagen vóór C1D1.
- Voorafgaande deelname aan een Enhertu-onderzoek (T-DXd) (ongeacht of T-DXd is toegediend of niet)
- Bekende overgevoeligheid voor Dato-DXd of een van de hulpstoffen van het product (inclusief, maar niet beperkt tot, polysorbaat 80), of andere monoklonale antilichamen

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	28-03-2022
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bendacitabin
Generieke naam:	Gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Bendarelbin
Generieke naam:	Vinorelbine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Capecitabine Accord
Generieke naam:	Capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd)
Generieke naam:	Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd)
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Halaven

Generieke naam: Eribulin mesylate
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-12-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	14-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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	EUCTR2020-005620-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05104866
CCMO	NL79019.056.21