

# Een gerandomiseerd, open-label, fase 3-onderzoek naar Dato-DXd plus pembrolizumab vergeleken met alleen pembrolizumab bij behandeling-naïeve proefpersonen met gevorderde of gemetastaseerde PD-L1-hoog (TPS $\geq$ 50%) niet-kleincellige longkanker zonder bruikbare genoomveranderingen (TROPION-Lung08)

Gepubliceerd: 08-03-2022 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507933-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. HOOFDDOELSTELLINGEN:- Vergelijken van de werkzaamheid van Dato-DXd in combinatie met pembrolizumab versus pembrolizumab alleen,...

|                             |                                                            |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                                            |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart                                   |
| <b>Type aandoening</b>      | Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                                      |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55935

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

TROPION-Lung08 Study (Daiichi DS1062-A-U304)

## Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

### Synoniemen aandoening

longkanker, niet-kleincellige longkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Daiichi Sankyo, Inc.

**Overige ondersteuning:** Daiichi Sankyo;Inc.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Dato-DXd, NSCLC, PD-L1, pembrolizumab

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- Progressievrije overleving (PFS) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de eerste gedocumenteerde radiografische ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook, wat zich het eerst voordoet.
- Overall survival (OS) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot overlijden door welke oorzaak dan ook.

### Secundaire uitkomstmaten

#### 1. Werkzaamheid:

- Objectief responspercentage (ORR) wordt gedefinieerd als het percentage proefpersonen dat de beste algehele respons (BOR) van bevestigde volledige respons (CR) of bevestigde partiële respons (PR) bereikte.
- PFS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de eerste gedocumenteerde radiografische ziekteprogressie of overlijden door welke

oorzaak dan ook, wat zich het eerst voordoet.

- PFS2 wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie bij de volgende therapie of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

- ORR wordt gedefinieerd als het percentage proefpersonen dat een BOR van bevestigde CR of bevestigde PR bereikte.

- Duur van respons (DoR) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van de eerste documentatie van objectieve respons (bevestigde CR of bevestigde PR) tot de datum van de eerste radiografische ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook, wat zich het eerst voordoet.

- Tijd tot respons (TTR) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot de datum van de eerste documentatie van objectieve respons (bevestigde CR of bevestigde PR) bij reagerende proefpersonen.

-Disease Control Rate (DCR) wordt gedefinieerd als het percentage proefpersonen dat een BOR van bevestigde CR, bevestigde PR of stabiele ziekte (SD) bereikte.

## 2. Patiëntgerapporteerde uitkomsten (PRO's):

- Tijd tot verslechtering (TTD) wordt gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatie tot het eerste begin van een toename van  $\geq 10$  punten in hoesten, pijn op de borst of dyspnoe, bevestigd door een tweede aangrenzende toename van  $\geq 10$  punten vanaf randomisatie in hetzelfde symptoom, of bevestigd door overlijden binnen 21 dagen na een stijging van  $\geq 10$  punten ten opzichte van randomisatie.

### 3. Veiligheid:

- Tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (TEAE's), ernstige ongewenste voorvallen (SAE's), ongewenste voorvallen van speciaal belang (AESI's), prestatiestatus van de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG PS), metingen van vitale functies, standaard klinische laboratoriumparameters (hematologie, klinische chemie en urineonderzoek), elektrocardiogramparameters, echocardiogram (ECHO)/multigated acquisitie (MUGA) scanbevindingen en oogheeskundige bevindingen. AE's worden gecodeerd door de meest recente versie van de Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) en zowel AE's als laboratoriumtestresultaten worden beoordeeld door de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCICTCAE) Versie 5.0

### 4. Immunogeniteit:

- Prevalentie van antistoffen tegen geneesmiddelen (ADA): het percentage proefpersonen dat op enig moment (bij baseline of post-baseline) ADA-positief is. ADA-incidentie: het percentage proefpersonen met een tijdens de behandeling optredende ADA-titer en neutraliserende antilichamen zal worden bepaald wanneer de ADA positief is.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is de meest voorkomende vorm van kanker en de belangrijkste oorzaak van kankergerelateerde sterfte wereldwijd, met naar schatting 2,2 miljoen nieuwe gevallen van longkanker in 2020 (11,4% van alle nieuwe gevallen) en 1,8 miljoen sterfgevallen (18,0% van alle sterfgevallen door kanker) wereldwijd,

gebaseerd op GLOBOCAN-gegevens. De vooruitgang in de vroege opsporing van longkanker is traag verlopen en meer dan de helft van de longkankers wordt nog in een vergevorderd stadium gediagnosticeerd. Slechts 18,6% van alle patiënten met longkanker leeft 5 jaar of langer na de diagnose. Niet-kleincellige longkanker (NSCLC) is verantwoordelijk voor 80% tot 85% van alle longkankers. De introductie van immunotherapie voor de behandeling van gemetastaseerde NSCLC heeft de prognose van patiënten aanzienlijk verbeterd.

Trofoblast-celoppervlakte-eiwit 2 (TROP2), ook bekend als tumor-geassocieerde calciumsignaaltransducer 2, is een 36 kDa single-pass transmembraan-eiwit dat voornamelijk tot expressie wordt gebracht in een verscheidenheid aan epitheelcellen. TROP2 wordt sterk tot expressie gebracht in verschillende epitheliale tumoren, waaronder NSCLC. TROP2-expressie is gecorreleerd met agressief tumorgedrag en is gebruikt als een prognostische factor bij verschillende soorten kanker.

Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC) dat bestaat uit een recombinant gehumaniseerd anti-TROP2-immunoglobuline 1-monoklonaal antilichaam, MAAP 9001a, dat covalent is geconjugeerd aan een geneesmiddellinker, MAAA-1162a, via thio-etherbindingen. Het vrijgegeven medicijn, DXd, remt desoxyribonucleïnezuur (DNA) topoisomerase I en leidt tot apoptose van de doelcellen. Dato-DXd vertoonde bemoedigende antitumoractiviteit en een beheersbaar veiligheidsprofiel bij zwaar voorbehandelde proefpersonen met NSCLC in eerdere onderzoeken.

Op basis van de veelbelovende werkzaamheid en beheersbare veiligheid waargenomen in de lopende TROPION-PanTumor01 (DS1062-A-J101) studie met Dato-DXd als monotherapie bij gevorderd of gemetastaseerd NSCLC dat eerder werd behandeld met immunotherapie en op platina gebaseerde chemotherapie, en de synergetische antitumoractiviteit die niet-klinisch is aangetoond, zijn 2 klinische fase 1-onderzoeken gestart. Dato-DXd met 4,0 mg/kg en 6,0 mg/kg wordt getest in combinatie met pembrolizumab in Tropion-Lung02 (DS1062-A-U102) en met durvalumab in Tropion-Lung04 (DS1062-A-U104), zowel in gevorderd als gemetastaseerde NSCLC zonder bruikbare genomische verandering die al dan niet eerdere systemische antikankertherapie heeft gekregen. De verdraagbaarheid van Dato-DXd in combinatie met pembrolizumab werd bevestigd in het escalatiecohort van Tropion-Lung02 (DS1062-A-U102).

Deze huidige fase 3-studie, Tropion-Lung08 (DS1062-A-U304), is ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van Dato-DXd te beoordelen wanneer toegevoegd aan pembrolizumab versus pembrolizumab alleen, als eerstelijnsbehandeling van gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  en zonder bruikbare genomische veranderingen. De populatie die voor opname in deze studie is geselecteerd, vertegenwoordigt een groot deel van de patiënten met nieuw gediagnosticeerd gevorderd of gemetastaseerd NSCLC voor wie pembrolizumab als monotherapie momenteel de voorkeursoptie is voor standaardzorg.

Alle in het onderzoek gerandomiseerde proefpersonen zullen pembrolizumab krijgen, een gevestigde standaardbehandeling voor patiënten met gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met een PD-L1-TPS van  $\geq 50\%$ , alleen of met toevoeging van Dato-DXd.

Op basis van de beschikbare gegevens lijkt de algehele baten-risicoverhouding gunstig en ondersteunt deze de evaluatie van de combinatie van Dato-DXd met pembrolizumab bij proefpersonen met gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met PD-L1 TPS  $\geq 50\%$  zonder bruikbare genoomveranderingen.

Mogelijke overlappende toxiciteiten tussen Dato-DXd en pembrolizumab omvatten, maar zijn niet beperkt tot, ILD/pneumonitis, gastro-intestinale symptomen (bijv. diarree en colitis) en huiduitslag. Deze mogelijke overlappende toxiciteiten zullen worden beheerd door vastgestelde behandelingsrichtlijnen en de veiligheidsmonitoring die in deze studie is gepland.

Een nauwgezette monitoring van de veiligheid is gepland als onderdeel van de voorgestelde fase 3-studie. Een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (IDMC) zal regelmatig de veiligheid van alle gerandomiseerde proefpersonen controleren, met inbegrip van de dosisintensiteit van de groep met het gecombineerde onderzoeksgeneesmiddel (arm 1) en de controlegroep met pembrolizumab-monotherapie (arm 2).

De eerste veiligheidsbeoordeling zal worden uitgevoerd zodra de eerste 100 proefpersonen zijn behandeld en gevolgd gedurende 2 cycli in het onderzoek of eerder.

## **Doel van het onderzoek**

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-507933-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

### **HOOFFDOELSTELLINGEN:**

- Vergelijken van de werkzaamheid van Dato-DXd in combinatie met pembrolizumab versus pembrolizumab alleen, zoals gemeten aan de hand van progressievrije overleving (PFS) door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR).
- Vergelijken van de werkzaamheid van Dato-DXd in combinatie met pembrolizumab versus pembrolizumab alleen te vergelijken, gemeten aan de hand van totale overleving (OS).

### **SECUNDAIRE DOELSTELLINGEN:**

- Evalueren van de werkzaamheid van Dato-DXd in combinatie met pembrolizumab versus pembrolizumab alleen, zoals gemeten door de objectieve responsratio (ORR) door BICR.
- De werkzaamheid van Dato-DXd in combinatie met pembrolizumab versus pembrolizumab alleen verder te evalueren.
- Evalueren van de door de patiënt gerapporteerde uitkomsten (PRO's) van Dato-DXd in combinatie met pembrolizumab en van pembrolizumab alleen.
- De veiligheid van Dato-DXd in combinatie met pembrolizumab verder te evalueren.
- Beoordelen van de immunogeniciteit van Dato-DXd in de onderzoeksarm te beoordelen.

## **Onderzoekopzet**

Een wereldwijde, multicenter, gerandomiseerde, open-label, actief-gecontroleerde fase 3-studie ontworpen om de werkzaamheid en veiligheid van datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) in combinatie met pembrolizumab versus pembrolizumab alleen te evalueren bij proefpersonen met gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige long kanker (NSCLC) zonder bruikbare genoomveranderingen (dwz veranderingen in genen met goedgekeurde therapieën, zoals epidermale groeifactorreceptor [EGFR], anaplastisch lymfoomkinase [ALK], ROS1, neurotrofe tyrosinereceptorkinase [NTRK ], proto-oncogen B-raf [BRAF], herschikt tijdens transfectie [RET], mesenchymale-epitheliale transitiefactor [MET], of andere bruikbare driverkinasen), waarvan de tumor een hoge geprogrammeerde death-ligand 1 (PD-L1) expressie heeft (TPS  $\geq$  50%), en die niet eerder systemische therapie hebben gekregen voor gevorderd of gemetastaseerd NSCLC.

Voor andere bruikbare genomische veranderingen is testen niet verplicht, maar als er resultaten beschikbaar zijn, moeten deze negatief zijn.

Proefpersonen die eerder neoadjuvante/adjuvante therapie kregen zonder immuuncheckpointremmers, kunnen in aanmerking komen voor deelname, zolang de therapie ten minste 6 maanden voorafgaand aan de diagnose van gevorderde/gemetastaseerde ziekte werd voltooid.

### **Onderzoeksproduct en/of interventie**

- Arm 1: 200 mg pembrolizumab, gevolgd door Dato-DXd (6,0 mg/kg), elk toegediend op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen - Arm 2: 200 mg pembrolizumab, toegediend op dag 1 van elke cyclus van 21 dagen

### **Inschatting van belasting en risico**

Van de proefpersonen wordt verwacht dat zij de procedures en beoordeling ondergaan zoals beschreven in paragraaf 1.3 (Schedule of Events) van het onderzoeksprotocol. Deze procedures omvatten lichamelijk onderzoek, vitale functies, oogtest, demografische en medische geschiedenis, ECG, ECHO/MUGA, scans (CT/MRI, bot en/of PET), bloed- en urinetests (inclusief HIV, hepatitis B/C), COVID-19-test, zwangerschapstesten bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, invullen van vragenlijsten. De studiemedicatie is een niet-geregistreerde medicatie. Mogelijke bekende bijwerkingen zijn beschreven in de Investigators Brochure (IB) en patiënteninformatie en kunnen ook tijdens dit onderzoek optreden. Er is ook een risico dat onbekende bijwerkingen optreden en er is een kans dat de behandeling niet effectief is voor de patiënt.

Bovendien kunnen de studieprocedures en beoordelingen ook bijwerkingen/ongemakken veroorzaken. Deze worden beschreven in de patiënteninformatie die aan de proefpersonen wordt verstrekt.

Op basis van de beschikbare gegevens lijkt de algehele baten-risicoverhouding gunstig en ondersteunt deze de evaluatie van de combinatie van Dato-DXd met pembrolizumab bij proefpersonen met gevorderd of gemetastaseerd NSCLC met PD-L1 TPS  $\geq$  50% zonder bruikbare genoomveranderingen.

Mogelijke overlappende toxiciteiten tussen Dato-DXd en pembrolizumab omvatten, maar zijn niet beperkt tot, ILD/pneumonitis, gastro-intestinale symptomen (bijv. diarree en colitis) en huiduitslag. Deze mogelijke overlappende toxiciteiten zullen worden beheerd door vastgestelde behandelingsrichtlijnen en de veiligheidsmonitoring die in deze studie is gepland.

Een nauwgezette monitoring van de veiligheid is gepland als onderdeel van de voorgestelde fase 3-studie. Een onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (IDMC) zal regelmatig de veiligheid van alle gerandomiseerde proefpersonen controleren, met inbegrip van de dosisintensiteit van de groep met het gecombineerde onderzoeksgeneesmiddel (arm 1) en de controlegroep met pembrolizumab-monotherapie (arm 2).

De eerste veiligheidsbeoordeling zal worden uitgevoerd zodra de eerste 100 proefpersonen zijn behandeld en gevolgd gedurende 2 cycli in het onderzoek of eerder.

## Contactpersonen

### Publiek

Daiichi Sankyo, Inc.

Mt. Airy Road 211  
Basking Ridge NJ 07920  
US

### Wetenschappelijk

Daiichi Sankyo, Inc.

Mt. Airy Road 211  
Basking Ridge NJ 07920  
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)

1. Ondertekenen en dateren van de ICF\*s voor de Weefselscreening en het hoofdonderzoek, voorafgaand aan de start van studiespecifieke kwalificatieprocedures.
2. Volwassenen  $\geq 18$  jaar of de wettelijke minimumleeftijd (welke hoger is) op het moment van de schriftelijke toestemming. (Volg de lokale wettelijke vereisten als de wettelijke leeftijd voor vrijwillige toestemming van volwassenen voor deelname aan het onderzoek  $> 18$  jaar oud is.)
3. Histologisch gedocumenteerde NSCLC die aan alle volgende criteria voldoet:
  - A. Stadium IIIB- of IIIC-ziekte en geen kandidaat voor chirurgische resectie of definitieve chemoradiatie, of stadium IV NSCLC-ziekte op het moment van randomisatie (gebaseerd op de American Joint Committee on Cancer, achtste editie). Proefpersonen met NSCLC in een vroeg stadium die een terugval hebben, moeten tijdens de screening opnieuw worden gescreend om er zeker van te zijn dat ze in aanmerking komen voor het onderzoek.
  - B. Gedocumenteerde negatieve testresultaten voor EGFR, ALK en ROS1 bruikbare genomische veranderingen op basis van analyse van tumorweefsel. Als er geen testresultaten voor EGFR, ALK en ROS1 beschikbaar zijn, moeten proefpersonen lokaal worden getest op deze genomische veranderingen.
  - C. Geen bekende bruikbare genomische veranderingen in NTRK, BRAF, RET, MET of andere bruikbare driver-kinasen met lokaal goedgekeurde therapieën. (Het testen op genomische veranderingen naast EGFR, ALK en ROS1 is niet vereist voorafgaand aan randomisatie). Proefpersonen met squameuze NSCLC hoeven alleen EGFR-, ALK- en ROS1-testen te ondergaan als ze geen voorgeschiedenis hebben van roken of als ze op  $<40$  jaar de diagnose NSCLC hebben gekregen. Proefpersonen van wie de tumoren KRAS-mutaties bevatten, komen in aanmerking voor het onderzoek.
4. Heeft een in formaline gefixeerd tumorweefselmonster geleverd (minimaal 4 x 4-microncoupes of blokequivalent) voor het meten van TROP2-eiwitexpressie en voor de beoordeling van andere verkennende biomarkers. Deze weefselvereiste komt bovenop het weefsel dat nodig is voor PD-L1-testen voor weefselscreening. Als een gedocumenteerde wet- of regelgeving het verzamelen van monsters verbiedt (of niet goedkeurt), dan zal een dergelijk monster niet worden verzameld.
5. Tumor heeft een hoge PD-L1-expressie (TPS  $\geq 50\%$ ) zoals bepaald met PDL1 IHC 22C3 pharmDx-assay door middel van centraal testen (minimaal 6 objectglaasjes).
6. Heeft een adequate uitwasperiode van de behandeling vóór cyclus 1 dag 1, zoals gedefinieerd in protocol sectie 5.1.

7. Meetbare ziekte op basis van lokale beeldvorming met behulp van RECIST versie 1.1 (Zie paragraaf 10.4 van het protocol).
8. Heeft een linkerventrieklejectiefractie (LVEF)  $\geq 50\%$  door ofwel een echocardiogram (ECHO) of multigated-acquisitiescan (MUGA) binnen 28 dagen vóór randomisatie.
9. ECOG PS van 0 of 1 bij screening.
10. Heeft een levensverwachting van minimaal 3 maanden.
11. Adequate beenmergfunctie binnen 7 dagen vóór randomisatie zoals gedefinieerd in protocol sectie 5.1.
12. Als de proefpersoon een vrouw is die zwanger kan worden, mag ze niet zwanger zijn, borstvoeding geven of van plan zijn zwanger te worden tijdens het onderzoek; ze moet ook een negatieve serumzwangerschapstest hebben bij screening en moet bereid zijn om zeer effectieve anticonceptie te gebruiken (zoals beschreven in protocol sectie 10.3.4) of heteroseksuele gemeenschap te vermijden na randomisatie, tijdens de behandelingsperiode, gedurende 7 maanden na de laatste dosis van Dato-DXd, en gedurende 4 maanden na de laatste dosis pembrolizumab, afhankelijk van wat zich later voordoet. Een vrouw wordt beschouwd als vruchtbaar na de menarche en totdat ze postmenopauzaal wordt (geen menstruatie gedurende minimaal 12 maanden), tenzij ze permanent steriel is (een hysterectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale ovariëctomie heeft ondergaan).
13. Indien een man is, moet de proefpersoon operatief steriel zijn of moet hij naast zijn partner een condoom gebruiken met behulp van een zeer effectieve anticonceptie (paragraaf 10.3.4 van het protocol) als zijn partner vruchtbaar is of heteroseksuele gemeenschap moet vermijden bij inschrijving, tijdens de behandelingsperiode en gedurende 4 maanden na de laatste dosis Dato-DXd.
14. Mannelijke proefpersonen mogen vanaf de screening en gedurende de gehele onderzoeksperiode en tot ten minste 4 maanden na de laatste dosis Dato-DXd geen sperma invriezen of doneren. Bewaring van sperma moet worden overwogen voorafgaand aan deelname aan deze studie.
15. Vrouwelijke proefpersonen mogen geen eicellen doneren of voor eigen gebruik ophalen vanaf het moment van screening en gedurende de gehele onderzoeksbehandelingsperiode en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis Dato-DXd, of gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis pembrolizumab, afhankelijk van wat zich later voordoet. Bewaring van eicellen moet worden overwogen voorafgaand aan deelname aan dit onderzoek.
16. Is bereid en in staat om te voldoen aan geplande bezoeken, plan voor medicijntoediening, laboratoriumtests, andere studieprocedures en studiebeperkingen.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Heeft eerder een systemische behandeling ondergaan voor gevorderd of gemetastaseerd NSCLC.

2. Heeft eerder een behandeling ondergaan voor NSCLC met een van de volgende aandoeningen, inclusief in de adjuvante/neoadjuvante setting:

- A. Elk middel, inclusief een antilichaam-geneesmiddelconjugaat, dat een chemotherapeutisch middel bevat dat zich richt op topoisomerase I.
- B. TROP2-gerichte therapie.
- C. Elk middel tegen geprogrammeerde dood receptor-1 (PD-1), anti-PD-L1 of anti-PD-ligand 2 (L2) of met een middel dat is gericht op een andere stimulerende of co-remmende T-celreceptor (bijv. CTLA-4, OX40, CD137).
- D. Alle andere immuuncheckpointremmers. Proefpersonen die een ANDERE adjuvante of neoadjuvante therapie kregen dan hierboven vermeld, komen in aanmerking als de adjuvante/neoadjuvante therapie ten minste 6 maanden voorafgaand aan de diagnose van gevorderde/gemetastaseerde ziekte werd voltooid.

3. Heeft compressie van het ruggenmerg of actieve en onbehandelde metastasen van het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis.

Proefpersonen met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen deelnemen op voorwaarde dat ze radiologisch stabiel zijn (dwz zonder bewijs van progressie) gedurende ten minste 2 weken door herhaalde beeldvorming (opmerking: herhaalde beeldvorming moet worden uitgevoerd tijdens onderzoeksscreening), klinisch stabiel en zonder noodzaak van steroïden behandeling gedurende ten minste 7 dagen vóór de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

Opmerking: voor alle proefpersonen is een computertomografie (CT)-scan of magnetische resonantiebeeldvorming (MRI)-scan van de hersenen bij baseline (bij voorkeur MRI) vereist. Voor die proefpersonen bij wie CZS-metastasen voor het eerst worden ontdekt op het moment van screening, dient de behandelende onderzoeker te overwegen de onderzoeksbehandeling uit te stellen om de stabiliteit van CZS-metastasen te documenteren met herhaalde beeldvorming 4 weken later (in welk geval herhaling van alle screeningsactiviteit mogelijk is). vereist zijn).

4. Heeft eerder radiotherapie gekregen  $\leq 4$  weken voor aanvang van de onderzoeksinterventie of meer dan 30 Gy aan de longen binnen 6 maanden voorafgaand aan cyclus 1 Dag 1. De proefpersonen moeten hersteld zijn van alle stralingsgerelateerde toxiciteiten, zonder corticosteroïden nodig te hebben gehad. Een wash-out van 2 weken is toegestaan voor palliatieve bestraling naar het niet-thoracale gebied.

5. Geschiedenis van een andere primaire maligniteit (buiten NSCLC) behalve voor het volgende:

- Maligniteit behandeld met curatieve intentie en zonder bekende actieve ziekte  $\geq 3$  jaar vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling en met een laag potentieel risico op recidief
- Adequaat behandelde niet-melanoom huidkanker of lentigo maligna zonder tekenen van ziekte
- Adequaat behandeld carcinoom in situ zonder bewijs van ziekte
- Deelnemers met een voorgeschiedenis van prostaatkanker (tumor/knoop/metastases stadium) van stadium  $\leq$  T2cN0M0 zonder biochemisch recidief of progressie en die naar het oordeel van de onderzoeker niet geacht worden actief in te grijpen.

6. Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) interstitiële longziekte

(ILD)/pneumonitis inclusief stralingspneumonitis waarvoor steroïden nodig waren, heeft een actuele ILD/pneumonitis, of of heeft een vermoeden van ILD/pneumonitis die niet kan worden uitgesloten door middel van beeldvorming bij screening.

7. Klinisch ernstige longschade, zoals beoordeeld door de onderzoeker, als gevolg van bijkomende longaandoeningen, waaronder, maar niet beperkt tot, elke onderliggende longaandoening (bijv. longembolie die binnen 3 maanden voorafgaand aan cyclus 1 op dag 1 is vastgesteld, ernstig astma, ernstige chronische obstructieve longziekte, restrictieve longziekte, pleurale effusie, enz.), of enige auto-immuunziekte, bindweefsel- of ontstekingsziekte met betrokkenheid van de longen (bijv. reumatoïde artritis, het syndroom van Sjögren, sarcoïdose, enz.), of een eerdere volledige pneumonectomie.

8. Ongecontroleerde of significante hart- en vaatziekten, waaronder:

A. Gemiddeld QT-interval gecorrigeerd voor hartslag met behulp van Fridericia's formule (QTcF) interval >470 msec ongeacht geslacht (gebaseerd op het gemiddelde van de 12-leads elektrocardiogrambepaling bij screening).

B. Myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.

C. Ongecontroleerde angina pectoris binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.

D. LVEF <50% door ECHO- of MUGA-scan binnen 28 dagen vóór randomisatie.

e. New York Heart Association Klasse 2 tot 4 congestief hartfalen (CHF) bij screening. Proefpersonen met een voorgeschiedenis van Klasse 2 tot 4 CHF voorafgaand aan screening, moeten zijn teruggekeerd naar Klasse 1 CHF en een LVEF  $\geq$  50% hebben (door ofwel een ECHO- of MUGA-scan binnen 28 dagen vóór randomisatie) om in aanmerking te komen.

F. Ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk in rust >180 mmHg of diastolische bloeddruk >110 mmHg) binnen 28 dagen vóór randomisatie.

9. Heeft klinisch significante cornea-ziekte.

Voor een volledige lijst van de belangrijkste uitsluitingscriteria, zie paragraaf 5.2 van het onderzoeksprotocol

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| Controle: | Actieve controle groep |
| Doel:     | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                          |
|-------------------------|--------------------------|
| Nederland               |                          |
| Status:                 | Werving nog niet gestart |
| (Verwachte) startdatum: | 14-10-2022               |
| Aantal proefpersonen:   | 15                       |
| Type:                   | Verwachte startdatum     |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                        |
|-----------------|--------------------------------------------------------|
| Registratie:    | Geen registratie                                       |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Datopotamab Deruxtecan                                 |
| Generieke naam: | Datopotamab Deruxtecan                                 |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | Keytruda                                               |
| Generieke naam: | Pembrolizumab                                          |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 08-03-2022                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 08-07-2022                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 01-10-2022                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 18-11-2022                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 09-10-2023                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 05-12-2023                                                       |
| 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                     |
|--------------------|------------------------|
| CTIS               | CTIS2023-507933-12-00  |
| EudraCT            | EUCTR2021-002555-10-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT5215340             |
| CCMO               | NL79314.056.22         |