

SOUHRN PROTOKOLU - Synopse

Název protokolu: Adaptivní, randomizované, nezaslepené klinické hodnocení fáze 2/3, jehož cílem je porovnat neoadjuvantní a adjuvantní léčbu přípravkem V940 (mRNA-4157) v kombinaci s pembrolizumabem (MK-3475) oproti standardní léčbě, a monoterapii pembrolizumabem u účastníků s resekalibilním lokálně pokročilým kožním spinocelulárním karcinomem (LA cSCC)

Zkrácený název: Klinické hodnocení fáze 2/3 (neo)adjuvantní léčby V940 a pembrolizumabem u cSCC

Akronym: neuplatňuje se

Hypotézy, cíle a sledované parametry:

Hypotézy jsou v tabulce cílů a sledovaných parametrů přiřazeny k příslušným cílům.

| Hlavní cíl | Hlavní sledovaný parametr |
|--|---|
| <p>Porovnat kombinaci V940 plus pembrolizumab se standardní péčí z hlediska přežití bez události (EFS).</p> <p>Hypotéza (H1): kombinace V940 plus pembrolizumab je nadřazena standardní péči z hlediska EFS vyhodnoceného zkoušejícím.</p> | <p>EFS: doba od randomizace do kterékoliv z následujících událostí vyhodnocených zkoušejícím:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresse onemocnění vylučující operaci nebo neschopnost podstoupit chirurgickou resekci R0 nebo R1, • recidiva onemocnění (lokální, regionální nebo distantní), • nový primární vysoce rizikový karcinom dlaždicových buněk kůže (cSCC), • úmrtí z jakékoliv příčiny. |
| Vedlejší cíle | Vedlejší sledované parametry |
| <p>Vyhodnotit kombinaci V940 plus pembrolizumab a standardní péčí z hlediska objektivní odpovědi (OR) před operací podle kritérií hodnocení odpovědi u pevných nádorů (RECIST 1.1) vyhodnocených zkoušejícím.</p> | <p>OR: kompletní odpověď (CR) nebo částečná odpověď (PR) před chirurgickou resekci.</p> |
| <p>Vyhodnotit kombinaci V940 plus pembrolizumab a standardní péčí z hlediska nepotřebnosti operace (FFS) vyhodnocené zkoušejícím.</p> | <p>FFS: nepotřebnost operace u účastníků s klinickou CR bez reziduálního nádoru při klinickém vyšetření a zobrazovacím vyšetření s potvrzením negativní biopsie.</p> |
| <p>Porovnat kombinaci V940 plus pembrolizumab se standardní péčí z hlediska patologické kompletní odpovědi (pCR).</p> <p>Hypotéza (H2): kombinace V940 plus pembrolizumab je nadřazena standardní péči z hlediska pCR vyhodnocené nezávislým zaslepeným centrálním přezkumem (BICR).</p> | <p>pCR: úplná absence životaschopného nádoru ve vzorku z chirurgické resekce.</p> |

| | |
|---|---|
| Vyhodnotit kombinaci V940 plus pembrolizumab a standardní péči z hlediska významné patologické odpovědi (mPR) vyhodnocené BICR. | mPR: přítomnost ≤ 10 % životaschopných nádorových buněk ve vzorku z chirurgické resekce. |
| Vyhodnotit kombinaci V940 plus pembrolizumab a standardní péči z hlediska přežití bez nemoci (DFS) vyhodnoceného zkoušejícím. | DFS: doba od operace u účastníků s absencí nemoci (resekce R0 nebo R1) v době dokončení neadjuvantní léčby, nebo od negativní biopsie u účastníků, u nichž je operace nepotřebná, do první recidivy (lokální, regionální nebo distantní), výskytu nového primárního vysoce rizikového cSCC nebo do úmrtí z jakékoliv příčiny, přičemž se uplatní ta událost, která nastane první. |
| Vyhodnotit kombinaci V940 plus pembrolizumab a standardní péči z hlediska přežití do úmrtí způsobeného nemocí (DSS) vyhodnoceného zkoušejícím. | DSS: doba od randomizace do úmrtí z důvodu progresu zkoumané rakoviny. |
| Porovnat kombinaci V940 plus pembrolizumab se standardní péči z hlediska celkového přežití (OS). Hypotéza (H3): kombinace V940 plus pembrolizumab je nadřazena standardní péči z hlediska OS. | OS: doba od randomizace do úmrtí z jakékoliv příčiny. |
| Vyhodnotit bezpečnost a snášenlivost kombinace V940 plus pembrolizumab a standardní péče. | <ul style="list-style-type: none"> • Nežádoucí příhody, • Nežádoucí příhody vedoucí k přerušení hodnocené léčby. |
| Vyhodnotit kombinaci V940 plus pembrolizumab a standardní péči z hlediska střední změny skóre celkového zdravotního stavu, fyzických funkcí a sociálních funkcí v dotazníku EORTC QLQ-C30 oproti stavu na vstupu. | Změna oproti stavu na vstupu hodnocená v následujících skóre: - skóre celkového zdravotního stavu/kvality života (položky 29 a 30 dotazníku kvality života QLQ-C30), - skóre fyzických funkcí (položky 1 až 5 dotazníku QLQ-C30), - skóre sociálních funkcí (položky 6 a 7 dotazníku QLQ-C30). |

Celková koncepce:

| | |
|---------------------------------------|---|
| Fáze klinického hodnocení | Fáze 2/3 |
| Hlavní účel | Léčba |
| Indikace | Karcinom dlaždicových buněk kůže |
| Populace | Dospělí účastníci s resektabilním, lokálně pokročilým cSCC stádia II-IV (M0) |
| Typ klinického hodnocení | Intervenční |
| Model léčby | Paralelní Toto klinické hodnocení je multicentrické. |
| Typ kontroly | Aktivní kontrola bez placeba |
| Zaslepení klinického hodnocení | Bez zaslepení |
| Zaslepení platí pro: | Posuzovatele výsledků |
| Odhadovaná délka klinického hodnocení | Zadavatel odhaduje, že klinické hodnocení si vyžádá přibližně 9 let od okamžiku, kdy první účastník (nebo jeho zákonný zástupce) poskytne zdokumentovaný informovaný souhlas, do posledního kontaktu s posledním účastníkem v souvislosti s klinickým hodnocením. |

Počet účastníků:

Do fáze 2 tohoto klinického hodnocení bude randomizováno přibližně 600 účastníků. Dále se plánuje zařadit dalších 412 účastníků do rozšiřující fáze 3.

Léčebné skupiny a délka léčby:

| Název ramene | Název léčby | Síla jednotkové dávky | Hladina dávkování | Způsob podání | Režim/období léčby/režim vakcinace | Použití |
|--------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|----------------|------------------------------------|---------------------|
| Rameno A | V940 | 1 mg/ml | 1 mg | IM | Jednou za 3 týdny | Testovaný přípravek |
| Rameno A | Pembrolizumab | 25 mg/ml | 400 mg | IV infuze | Jednou za 6 týdnů | Testovaný přípravek |
| Rameno B | Standardní péče (operace) | Neuplatňuje se | Neuplatňuje se | Neuplatňuje se | Neuplatňuje se | Srovnávací léčba |
| Rameno C | Pembrolizumab | 25 mg/ml | 400 mg | IV infuze | Jednou za 6 týdnů | Testovaný přípravek |

Zkratky: IM = intramuskulární, IV = intravenózní.

Další aktuální nebo předchozí názvy či synonyma hodnocených přípravků jsou tyto: V940 (mRNA-4157); pembrolizumab (KEYTRUDA® a MK-3475).

| | |
|--------------------------------------|---|
| Celkový počet léčebných skupin/ramen | 3 |
| Délka účasti | <p>Každý účastník bude do klinického hodnocení zapojen po dobu přibližně 7 let od doby, kdy udělí zdokumentovaný informovaný souhlas, až do doby závěrečného kontaktu podle protokolu. Po screeningové fázi, která potrvá max. 42 dní, bude každý účastník užívat přidělenou léčbu po dobu přibližně 87 týdnů. Po skončení léčby bude každý účastník následně sledován po dobu cca 5 let.</p> <p>Po screeningové fázi, která potrvá max. 42 dní, bude každý účastník zařazen do hodnocené léčby, která potrvá, dokud se nenaplní některá z podmínek pro přerušeni hodnocené léčby.</p> <p>Po skončení léčby bude každý účastník sledován z hlediska výskytu nežádoucích účinků a spontánně hlášeného těhotenství. Všichni účastníci budou následně sledováni z hlediska celkového přežití až do úmrtí, odejmutí souhlasu nebo ukončení klinického hodnocení.</p> <p>Účastníci, kteří absolvují operaci, nebo splní kritéria FFS a kteří léčbu přeruší z jiného důvodu, než je událost EFS/DMFS (přežití bez distantních metastáz), budou absolvovat zobrazovací vyšetření následného sledování po léčbě z hlediska stavu onemocnění, a to až do doby, než se naplní některá z podmínek pro přerušeni zobrazovacích vyšetření.</p> |

Řídící výbory klinického hodnocení:

| | |
|---------------------------------|-----|
| Výkonný dozorčí výbor | Ano |
| Externí výbor pro sledování dat | Ano |
| Klinický posudkový výbor | Ne |

Aspekty řízení klinického hodnocení jsou uvedeny v příloze 1. protokolu.

Klinické hodnocení přijímá zdravé účastníky: ne