z

**PROTOCOLE : DB-1303-O-3002 (DYNASTY-Breast02) CRC : 2024-5363**

Résumé étude DB-1303-O-3002 (DYNASTY-Breast02)

Soins et services pharmaceutiques

**Titre : Étude de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert, visant à évaluer le DB-1303 par rapport à une chimiothérapie choisie par l’investigateur chez des patients atteints d’un cancer du sein métastatique positif au récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) dont la maladie a progressé sous endocrinothérapie**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Investigateur :** | Dr Michel Pavic | |
| **Coordonnateur de recherche :** | **Michelle Roy** | |
| Poste : | 12848 |
| Pagette : | 8913 |
| **Organisme commanditant l’étude :** | **Dualitybio Inc** | |
| **Personnes-ressource :** | **Catherine Bouchard-Pilote** | |
| Cell. : | 514-458-0853 |
| [catherine.bouchard-pilote@iqvia.com](mailto:catherine.bouchard-pilote@iqvia.com) | |
| **Site n° :** | 1002 | |

**Structure de l’étude**

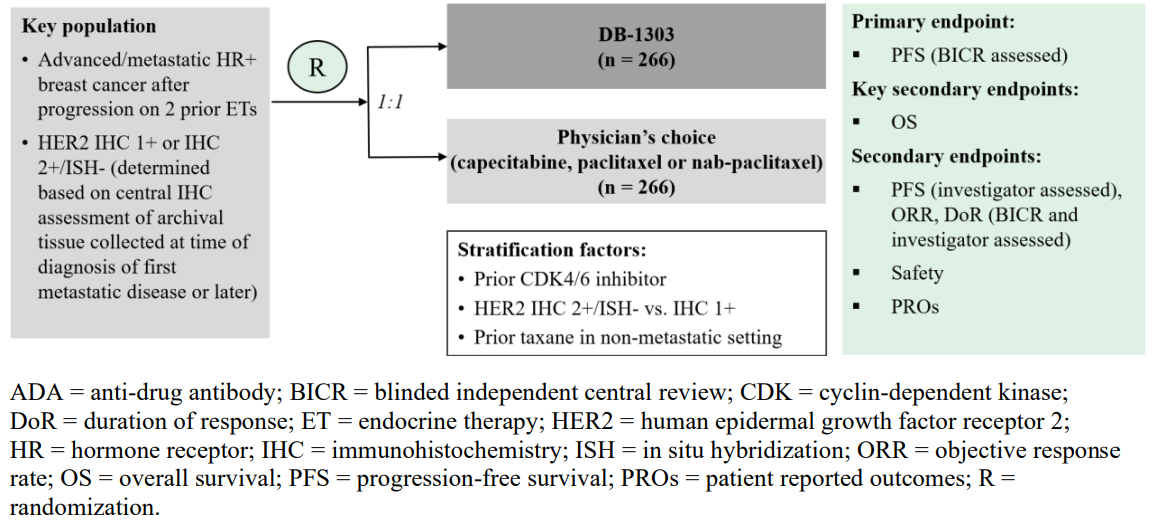
|  |  |
| --- | --- |
| **Nombre de patients prévu :** | 532 (3 à notre centre) |
| **Phase du protocole :** | III |
| **Multicentrique :** | Oui |
| **Répartition au hasard :** | Oui |
| **Double-insu :** | Non |
| **Groupes parallèles :** | Oui |
| **Durée prévue du traitement :** | 72 mois |
| **Sites impliqués :** | Fleurimont |

**Description du régime thérapeutique**

RANDOMISATION

Les participants seront randomisés selon un ratio 1 : 1 à un des groupes suivants :

* Bras expérimental – DB-1303
* Bras standard – chimiothérapie au choix de l’investigateur
  + Capécitabine
  + Paclitaxel
  + Nab-paclitaxel



Tous les efforts doivent être faits pour minimiser le délai entre la randomisation et le début du traitement (c’est-à-dire pas plus de 3 jours à compter de la date de randomisation).

**Traitement**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Médicament** | **Dose** | **Voie** | **Calendrier** |
| DB-1303 | 8 mg/kg | IV | Aux 3 semaines |
| Capécitabine | 1000 ou 1250 mg/m2  \*La dose sera arrondie au 500 mg près. | Orale | 2 fois par jour pour 2 semaines, suivi d’une période de repos d’une semaine, pour un cycle de 3 semaines |
| Paclitaxel | 80 mg/m2 | IV | À chaque semaine pour un cycle de 3 semaines |
| Nab-Paclitaxel | 100 mg/m2 | IV | À chaque semaine pour 3 semaines, suivi d’une semaine de repos, pour un cycle de 4 semaines |

**Poids**

Le poids du sujet au screening sera utilisé pour calculer la dose initiale. Si, au cours du traitement, le poids du sujet a changé de ≥ ±10 %, la dose du sujet sera recalculée en fonction du poids mis à jour.

**Durée du traitement :**

À moins que des critères spécifiques d’arrêt de traitement ne soient remplis ou que le participant retire son consentement, tous les participants continueront à recevoir le traitement jusqu’à progression de la maladie. Pour les participants randomisés dans le bras chimiothérapie à un seul agent selon le choix de l’investigateur, le passage (*crossover*) au DB-1303 ne sera pas autorisé.

**Thérapie de support**

|  |  |
| --- | --- |
| **Soins de support/classe de médicament** | **Utilisation** |
| Agents antiémétiques, incluant les antagonistes du récepteur 5-hydroxytryptamine (5-HT3), les antagonistes du récepteur neurokinin-1 (NK-) et les stéroïdes (ex : dexaméthasone) | Le DB-1303 est émétogène, ce qui inclut des nausées et/ou vomissements retardés. Avant chaque dose de DB-1303, les participants doivent recevoir une prémédication avec une combinaison de 2 ou 3 médicaments (ex : dexaméthasone avec un antagoniste du récepteur 5-HT3 et/ou un antagoniste du récepteur NK1, ainsi que d’autres médicaments si indiqué) pour la prévention des nausées et vomissements induits par la chimiothérapie |
| Médicaments ou traitements concomitants (ex : acétaminophène ou diphenhydramine) jugés nécessaires pour fournir des soins de support ou prophylactiques, à l’exception des médicaments identifiés comme « interdits » dans le protocole | À administrer tel que prescrit par l’investigateur |
| Meilleurs soins de soutien (y compris les antibiotiques, soutien nutritionnel, correction des troubles métaboliques, contrôle optimal des symptômes et soulagement de la douleur) | Devraient être utilisés si nécessaire, pour tous les participants |
| Facteurs de croissance hématopoïétique | Les facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être utilisés à des fins prophylactiques ou thérapeutiques selon le jugement clinique de l’investigateur |

DB-1303

* Médicament anticorps conjugué composé d’un anti-HER2 humanisé (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain), d’IgG1 (immunoglobuà uneline G1) anticorps monoclonal (biosimilaire du trastuzumab) lié de manière covalente à un inhibiteur exclusif de l’ADN topoisomérase I (un dérivé de l’exatecan) via un lieur tétrapeptide clivable.

**Conseil :**

* DB-1303 : référer le participant au formulaire de consentement.
  + - Faire les ordonnances de soins de support
* Chimiothérapie standard : oui

Particularité pour la capécitabine : l’infimière de recherche s’occupera de faire céduler le conseil par le PAR.

**Approvisionnement et réception**

La médication sera fournie aux sites une fois que toutes les procédures requises de démarrage de l’étude seront terminées.

Si l’inventaire du site atteint le stock minimum, une commande sera automatiquement déclenchée pour reconstituer l’inventaire jusqu’au stock maximum.

La médication sera expédiée dans une boîte d’expédition validée avec un dispositif de surveillance de la température pour surveiller la température tout au long de l’expédition.

Le délai d’exécution standard pour l’expédition des commandes depuis le dépôt est de 3 jours ouvrables à compter de la réception de la demande de commande.

Dès la réception de la médication au site, le personnel doit :

* Ouvrir la boîte d’expédition.
* Inspecter visuellement la médication pour détecter tout signe de dommage physique sur le carton et s’assurer qu’elle est en bon état.
* Récupérer et arrêter le dispositif de surveillance de la température, télécharger les données en PDF et les classer avec les documents d’expédition. Le dispositif peut être détruit, si pas d’excursion.
* Si aucune alarme ou aucun dommage ne s’est produit, la médication doit être immédiatement stockée à la température requise dans son carton d’origine jusqu’à son utilisation. Une fois confirmée qu’aucune excursion de température ne s’est produite, et que l’emballage extérieur soit intact et que toute l’information d’expédition de la médication soit correcte, le pharmacien ou la personne désignée doit confirmer la réception de la médication dans le système RTSM.
* Si une excursion de température ou un dommage s’est produit, le site doit immédiatement mettre en quarantaine la médication concernée à la température de stockage requise et mettre la médication en quarantaine dans le système RSTM et signaler toute excursion de température ou toutes plaintes concernant la médication.
* Tous les documents originaux de réception pour la médication doivent être conservés sur le site durant toute la durée de l’étude.
* DUALITY / délégué veillera à ce que des quantités suffisantes de médication soient fournies au site. Si à tout moment les niveaux de stock du site sont faibles, le personnel du site doit lancer une nouvelle commande via le système RTSM pour réapprovisionnement à moins que l’inventaire n’atteigne le stock minimum, ce qui déclenchera un approvisionnement automatique en médicaments.

**Emplacement et conservation**

EMPLACEMENT :

Les médicaments seront conservés à la pharmacie d’oncologie du centre de chimiothérapie.

CONSERVATION :

|  |  |
| --- | --- |
| Médicament | Conservation |
| DB-1303 | 2 – 8 °C, protégé de la lumière |
| Paclitaxel | 20 – 25 °C |
| Capécitabine | 20 – 25 °C (excursion permise 15 – 30 °C) |
| Nab-Paclitaxel | 20 – 25 °C |

EXCURSION DE TEMPÉRATURE :

* Remplir le formulaire TP-IMP-001-01 IP Deviation Report template
  + Tous les champs du formulaire doivent être remplis et il ne doit y avoir aucun champ vide. Si un champ n’est pas applicable, une ligne doit être tracée à travers et écrire NA avec initiales + date.
* Envoyer email au CRA et inclure en cc le supply manager ([chengcheng.wang@dualitybiologics](mailto:chengcheng.wang@dualitybiologics).com)
* Le titre de l’email doit inclure la raison, le numéro de protocole, le numéro de site et si une déviation de température a été notée (ALARM)
  + Exemple : Receipt confirmation and Temperature reading – Study xxx, Site # xxx – ALARM
* Si possible, prendre une photo du défaut du produit et l’envoyer avec le formulaire complété et signé.
* Placer la médication en quarantaine selon la conservation de la température et placer la médication en quarantaine dans le système RTSM.
* Attendre la réponse de la compagnie
* Conserver toute documentation et correspondance dans le cartable.

**Étape de distribution**

PRÉSENTATION :

DB-1303

* Vial de poudre de 100 mg à reconstituer

Paclitaxel

* Vial de 300 mg déjà dilué à [6 mg/mL]

Capécitabine

* Comprimé de 500 mg seulement

Nab-Paclitaxel

* Vial de poudre de 100 mg à reconstituer pour obtenir une [5 mg/mL]

PRÉPARATION : \* Il y aura des # kit pour chaque médicament

DB-1303

* Reconstituer chaque flacon de 100 mg en utilisant une seringue stérile avec une aiguille de calibre 20-22 G pour injecter lentement 5 mL d’eau stérile afin d’obtenir une concentration finale de 20 mg/mL.
* Agiter doucement le flacon jusqu’à dissolution complète.
  + Ne pas secouer.
  + La solution est claire et incolore à jaune clair. Inspecter visuellement la solution pour toute particule et décoloration. Ne pas utiliser le flacon si la solution est trouble et/ou en cas de décoloration prononcée et/ou de particules visibles.
* La quantité de solution extraite est calculée selon la méthode d’arrondissement et ne doit pas dépasser 5 % de la dose totale. Pour des raisons de sécurité, il est recommandé d’arrondir le volume calculé à l’inférieur. Si la valeur calculée est de 19,47 mL, il est recommandé que le volume extrait soit de 19 mL ou 19,4 mL selon la seringue utilisée pour la préparation IV.
* Prélever le volume calculé de solution reconstituée à l’aide d’une seringue avec une aiguille de 20-22 G, et injecter dans un sac de **100 mL** ou 250 mL de **dextrose 5% (D5%)**.
  + Concentration finale entre 0.64 mg/mL et 12 mg/mL
  + Le 100 mL est préférable à moins que le poids du patient fasse que la concentration dépassera 10 mg/mL
  + NE PAS utiliser de solution de NaCl
* Le DB-1303 est compatible avec des sacs de PVC et sans PVC.
* Retourner doucement le sac de perfusion pour bien mélanger la solution.
  + Ne pas secouer.
* Après dilution si non utilisée immédiatement, la solution de DB-1303 dès le début de la reconstitution (ponction du flacon) jusqu’à la fin, la perfusion doit être effectuée dans les 4 heures à température ambiante ou jusqu’à 2-8 °C pendant 24 heures.

Prendre en note l’heure de préparation.

Administration

* Tubulure avec filtre de 0.2 ou 0.22 ou 0.5 µm
* Ne pas administrer en push IV ou en bolus
* Ne pas administrer le DB-1303 avec d’autre médicament
* Perfusion IV sur 90 minutes à la 1ère perfusion et si aucune réaction, administrer en 30 à 60 minutes (si 100 mL) et en 60 minutes (si 250 mL) (max : 90 min) pour les cycles suivants.
  + Une période d’observation de 90 minutes est recommandée après la première perfusion.

Paclitaxel

* Le Paclitaxel doit être dilué dans du NaCl 0.9 %; du dextrose 5 %; du dextrose 5% et NaCl 0.9 %; ou du dextrose 5% dans une solution Ringer pour une concentration finale entre 0.3 et 1.2 mg/mL.
* Stabilité jusqu’à 27 heures à température ambiante (environ 25°C)
* Utiliser un sac SANS PVC
* Perfusion avec une tubulure avec filtre

Observation d’une heure après la première dose.

Prendre en note l’heure de préparation.

Capécitabine

* Arrondissement de la dose au 500 mg près
* Prendre les comprimés avec de l’eau dans les 30 minutes suivant un repas. Ne pas écraser, couper ou mâcher les comprimés.
* Prendre au même moment chaque jour, espacer les prises d’environ 12 heures
* Inscrire les comprimés retournés, sur le log. Ne pas faire de reservice

Nab-Paclitaxel

* Reconstituer chaque flacon avec 20 mL de NaCl 0.9 %
  + Concentration de 5 mg/mL
* Injecter doucement le 20 mL de Nacl 0.9%, sur un minimum de 1 minute, en utilisant une seringue en dirigeant le flux de la solution sur la PAROI INTÉRIEUR DU FLACON.
* Une fois l’injection complétée, laisser le flacon reposer pour un minimum de 5 minutes pour garantir un bon mouillage du gâteau/de la poudre.
* Agiter doucement et/ou retourner lentement le flacon pendant au moins 2 minutes jusqu’à dissolution complète de tout le gâteau/de la poudre. Éviter la génération de mousse.
* Injecter le volume requis dans un viaflex
* Stabilité du flacon : 2 °C à 8 °C pour un maximum de 24 heures
* Stabilité de la solution reconstituée dans un sac : 2 °C à 8 °C pour un maximum de 24 heures, protégée de la lumière. Le sac peut ensuite être à température ambiante (environ 25 °C) et à l’abri de la lumière pour un maximum de 4 heures

Observation d’une heure après la première dose.

Prendre en note l’heure de préparation.

DISTRIBUTION :

DB-1303

* Attribution des # de kit par le système RTSM

Paclitaxel

* Attribution des # de kit par le système RTSM

Capécitabine

* Attribution des # de kit par le système RTSM

Nab-Paclitaxel

* Attribution des # de kit par le système RTSM

DOCUMENTS À REMPLIR :

Master Investigational Product Accountability Log

* DB-1303
* Paclitaxel
* Capécitabine
* Nab-paclitaxel

`

Subject Level Investigational Product Accountability Log

* DB-1303
* Capécitabine: inscrire aussi les retours

Log maison pour Akynzeo : sera remboursé par la compagnie

**Retours et destruction**

Médication utilisée ou expirée → destruction au site selon les MON

Conserver les boîtes vides jusqu’à la visite du CRA

**Facturation**

# unité administrative : 193889

* DB-1303 🡪 fourni par la compagnie
* Paclitaxel 🡪 fourni par la compagnie
* Capécitabine 🡪 fourni par la compagnie
* Nab-Paclitaxel 🡪 fourni par la compagnie
* Akynzeo 🡪 fourni par nous et remboursé par la compagnie

**Formation**

Ce document de travail interne a été préparé par :

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** | Roxanne Bournival (débuté) | | |
| **Titre :** | Pharmacienne | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** | 13 juin 2024 | **Initiales :** | RB |

**À partir des documents suivants :**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Protocole** | | | | |
|  | Version : |  | Date : |  |
| **Brochure de l’investigateur – DB-1303** | | | | |
|  | Version : | 3.0 | Date : | 02 June 2023 |
| **Manuel de la pharmacie** | | | | |
|  | Version : | 2.0 | Date : | 8 Feb 2024 |
| **Autres – Préciser le titre** | | | | |
|  | Version : |  | Date : |  |

Une visite d’initiation (SIV) a eu lieu le 13 juin 2024.

**Ce document interne a été révisé par :**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** | Josée Proulx | | |
| **Titre :** | Pharmacienne | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** | 18 juin 2024 | **Initiales :** | JP |

**Ce document interne sert d’autoformation** et sa lecture doit précéder toute activité reliée (rôle) à la médication et menée par le personnel de la pharmacie du Centre de Recherche, sous la responsabilité de la personne inscrite sur le log de délégation principal, soit :

* Réception/Commande/Retour/Destruction des produits de recherche
* Entreposage et Monitorage de la température
* Préparation et Distribution
* Utilisation d’une plateforme informatisée pour la gestion de la médication

**Ce document interne est mis à jour** par la personne inscrite sur le log de délégation principal à partir des documents/amendements reçus tout au long de l’étude. À noter que pour la pharmacie de recherche en oncologie, au CRC et à l’Hôtel-Dieu, les deux pharmaciennes responsables de la recherche pour chacune des pharmacies ont les mêmes rôles/responsabilités et peuvent signer tous les documents.

Seule l’information ayant un impact majeur sur la gestion conforme et sécuritaire de la médication et jugée pertinente par cette personne sera ajoutée/modifiée à ce document.

|  |
| --- |
| **J’ai pris connaissance de ce document, je m’engage à le respecter et à m’assurer de prendre connaissance d’éventuelles modifications en temps opportun.** |

**Section pour mise à jour**

**Ce document interne a été modifié par :**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** | Josée Proulx | | |
| **Titre :** | Pharmacienne | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** | 17 octobre 2024 | **Initiales :** | JP |

**À partir du document suivant :**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Manuel de pharmacie** | | | | |
|  | Version : | 3.0 | Date : | 23 Sep 2024 |

-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Ce document interne a été modifié par :**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

**À partir du document suivant :**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nom du document** | | | | |
|  | Version : |  | Date : |  |

-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Ce document interne a été modifié par :**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

**À partir du document suivant :**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nom du document** | | | | | | |
|  | | Version : |  | Date : | |  |
|  | |  |  |  | |  |
| **Nom :** | |  | | | | | |
| **Titre :** | |  | | | | | |
| **Signature :** | |  | | | | | |
| **Date :** | |  | | | **Initiales :** |  | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nom :** |  | | |
| **Titre :** |  | | |
| **Signature :** |  | | |
| **Date :** |  | **Initiales :** |  |