

Een gerandomiseerd, dubbelblind, klinisch fase 3-onderzoek naar pembrolizumab + epacadostat vs. pembrolizumab + placebo als behandeling voor recidiverend of progressief, gemetastaseerd urotheelcarcinoom bij patiënten bij wie een eerstelijns platinabevattend chemotherapieregime voor gevorderde/gemetastaseerde ziekte faalde (KEYNOTE-698/ECHO-303)

Gepubliceerd: 31-10-2017 Laatst bijgewerkt: 12-04-2024

Het doel van het onderzoek is het testen van de veiligheid, verdraagbaarheid en antitumoractiviteit van de combinatie van de onderzoeksmiddelen epacadostat en pembrolizumab, vergeleken met pembrolizumab als monotherapie, bij personen met gevorderd/...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44435

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-698

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

blaaskanker, urotheel carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Incyte Corporation, industrie, Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: epacadostat, pembrolizumab, urotheelcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De twee primaire uitkomstmaten zijn PFS (progressievrije overleving) en OS (algehele overleving).

PFS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot ziekteprogressie, of overlijden door welke oorzaak ook, wat het eerst plaatsvindt volgens de responseevaluatiecriteria bij solide tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1, naar het oordeel van de onderzoeker.

Algehele overleving wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van overlijden door

welke oorzaak ook.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten omvatten de evaluatie van veiligheid en verdraagbaarheid, objectieve responsratio (ORR) en tijd tot daadwerkelijke achteruitgang (TTD) van de algemene gezondheidstoestand/kwaliteit van leven (QoL).

ORR is gedefinieerd als het aandeel deelnemers in de analysepopulatie met complete respons (CR) of partiële respons (PR) als beste respons op basis van de Criteria voor responsevaluatie bij solide tumoren (RECIST) 1.1, naar het oordeel van de onderzoeker.

TTD is gedefinieerd als de tijd vanaf baseline tot het eerste begin van achteruitgang van het door de patiënt gemeld resultaat (PRO).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Jaarlijks zijn er meer dan 300.000 gevallen van blaaskanker wereldwijd. Urotheel carcinoom is de meest voorkomende vorm van blaaskanker in de Verenigde Staten en west-Europa (ca. 90% van alle gevallen van blaaskanker). Ongeveer 25% van de patiënten met spierinvasieve blaaskanker hebben of ontwikkelen later metastasen. Systemische chemotherapie is de standaardaanpak voor de eerste behandeling van patiënten met inoperabele lokaal gevorderde of metastatische urotheel maligniteiten. De mediaan overleving met chemotherapie is ongeveer 14 tot 15 maanden.

Hoewel dit een verbetering is ten opzichte van de geschatte 6-maanden

overleving met metastasen vóór de ontwikkeling van moderne chemotherapieën, is de 5-jaar overleving ongeveer 15% met de huidige regimes.

Effectievere en minder toxische behandelingen zijn nodig in deze patientengroep, en immunotherapie biedt aanvullende mogelijkheden voor patiënten met progressie die na hun initiële systemische behandeling progressief zijn.

Gezien het relatief beperkte voordeel van tweedelijns chemotherapie bij deze patientengroep (hooguit 6.9 maanden verlenging van OS), en de veelbelovende resultaten met pembrolizumab en IDO1, zullen pembrolizumab en epacadostat bij deze deelnemerpopulatie worden vergeleken met pembrolizumab plus placebo. Pembrolizumab is een krachtig en hoogselectief monoclonaal IgG4/kappa antilichaam dat direct de interactie blokkeert tussen PD-1 en de liganden daarvan, PD-L1 en PD-L2. Epacadostat is een nieuwe, krachtige en selectieve remmer van het enzyme IDO-1 in zowel tumorcellen als dendritische cellen.

De verwachting is dat gecombineerde inhibitie van de IDO1 én de PD-1 pathway een complementair therapeutisch effect zal hebben en tot een grotere suppressie van antitumor-immuniteit zal leiden.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het testen van de veiligheid, verdraagbaarheid en antitumoractiviteit van de combinatie van de onderzoeksmiddelen epacadostat en pembrolizumab, vergeleken met pembrolizumab als monotherapie, bij personen met gevorderd/niet-resecteerbaar of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (UC) dat recidief of progressief was na één eerdere lijn van platinabevattende chemotherapie voor gevorderde/gemetastaseerde ziekte.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3 onderzoek naar pembrolizumab in combinatie epacadostat of placebo.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1. Pembrolizumab 200 mg IV om de 3 weken (Q3W) + epacadostat 100 mg PO tweemaal daags
2. Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + placebo PO tweemaal daags

Inschatting van belasting en risico

Behandelingscycli zullen drie weken duren, waarvan op dag 1 pembrolizumab wordt toegediend en 2x daags epacadostat wordt ingenomen. Op elke visite zal een lichamelijk onderzoek worden gedaan, vitale functies worden gemeten, ECG worden gemaakt, en bloed worden afgenomen.

Hiernaast zullen de proefpersonen worden gevraagd om vragenlijsten in te vullen over de gezondheid en de symptomen (EuroQol EQ-5D-3L [Gezondheid], EORTC QLQ-C30 [Kwaliteit van leven]. Aan het begin van de studie wordt een biopsie afgenomen (dit kan eventueel achterwege worden gelaten als er geschikt tumormateriaal beschikbaar is). Er worden op verschillende momenten in de studie scans gemaakt van de tumor.

De proefpersonen kunnen mogelijk lichamelijk en/of psychisch ongemak ervaren bij de handelingen die tijdens het onderzoek worden uitgevoerd, zoals venapunctie, aanleggen van een infuus, ECG, CT/MRI scans, en tumorbiopsie. Enkele van de meest voorkomende bijwerkingen van de onderzoeksgeneesmiddelen zijn, jeuk, frequente of onregelmatige ontlasting, hoesten, vermoeidheid, misselijkheid, hoofdpijn, kortademigheid en huiduitslag.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
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)

1. Aanwezigheid van histologisch bevestigde diagnose van UC van het nierbekken, de urineleider, de blaas of de urinebuis, van het overgangsceltype of een combinatie van overgangs-/niet-overgangsceltype (voornamelijk overgangscel).;
 2. Aanwezigheid van progressie of recidief van UC na één eerder platinabevattend chemotherapieregime voor gemetastaseerde of niet-resecteerbare, lokaal gevorderde ziekte. Er zijn geen aanvullende systemische behandelingslijnen toegestaan.;
 3. Aanwezigheid van ten minste één meetbare laesie aan de hand van computertomografie (CT) of magnetische resonantiebeeldvorming (magnetic resonance imaging, MRI) volgens RECIST 1.1, zoals bepaald aan de hand van beoordeling door de onderzoeker/radiologie in het lokale centrum.
 - a. Als proefpersonen slechts 1 meetbare laesie hebben volgens RECIST 1.1, dan dient het biopt te worden verkregen op basis van de niet-beoogde laesie of archiefweefsel.
 - b. Als proefpersonen slechts 1 meetbare laesie hebben volgens RECIST 1.1, dan mag deze laesie zich niet in het gebied van eerdere bestraling hebben bevonden, tenzij er gedocumenteerde progressie van de laesie(s) is.;
 4. Een gearcheveerd weefselmonster of nieuw verkregen kernnaald- of excisiebiopt hebben afgestaan van een tumorlaesie die niet eerder is bestraald, voor PD-L1-analyse. Een nieuw verkregen biopt verdient sterk de voorkeur maar is niet vereist als gearcheveerd weefsel geschikt is voor analyse. Als ongekleurde coupes worden ingediend, dan dienen vers gesneden coupes binnen 14 dagen na het moment van snijden bij het centraal laboratorium te worden ingediend. Raadpleeg paragraaf 9.8.1 in het protocol voor uitleg. De PD-L1-status (CPS ≥ 10 of CPS < 10) dient voorafgaand aan randomisatie te worden bepaald door het centraal laboratorium. Deelnemers zullen worden uitgesloten als PD-L1-status niet kan worden bepaald.;
 5. Verdwijning van alle toxiciteiten en eventuele toxisch(e) effect(en) van de meest recente voorafgaande behandeling tot graad 1 of minder (met uitzondering van alopecia). Proefpersonen met neuropathie van $\geq$ graad 2 vormen een uitzondering en kunnen worden ingeschreven.;
 6. ≥ 18 jaar oud zijn op de dag van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier.;
 7. Performancestatus van 0-1 volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie.;
- Mannelijke deelnemers:
8. Een mannelijke deelnemer dient akkoord te gaan met het gebruik van een anticonceptiemiddel gedurende de behandelingsperiode en ten minste 120 dagen na de laatste dosis in de onderzoeksbehandeling, en gedurende deze periode af te zien van het doneren van sperma.;
- Vrouwelijke deelnemers:
- * Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als zij niet zwanger is, geen borstvoeding geeft en voldoet aan ten minste één van de volgende voorwaarden:
- a.) Geen vruchtbare vrouw (woman of childbearing potential, WOCBP)
- OF
- b.) Een WOCBP die akkoord gaat met het volgen van de anticonceptierichtlijnen, gedurende de behandelingsperiode en ten minste 120 dagen (komt overeen met de tijd die nodig is om

eventuele onderzoeksbehandelingen met MK-3475 en epacadostat te elimineren) na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.;9. De deelnemer (of wettelijk aanvaarde vertegenwoordiger indien van toepassing) verstrekt schriftelijke toestemming voor het onderzoek op basis van informatie.;10. Aanwezigheid van een adequate orgaanfunctie, zoals gedefinieerd in het protocol. Monsters dienen binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie te worden verzameld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van urotheelcarcinoom dat geschikt is voor lokale behandeling met curatieve intentie.;2. Aanwezigheid van een gastro-intestinale aandoening die naar het oordeel van de onderzoeker de geneesmiddelabsorptie kan beïnvloeden.;3. Aanwezigheid van klinisch significante hartziekte, waaronder instabiele angina, acuut myocardinfarct binnen 6 maanden voorafgaand aan dag 1 van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel of congestief hartfalen in klasse III of IV volgens de New York Heart Association. Medisch beheerste aritmie die stabiel is met medicatie is toegestaan.;4. Heeft een voorgeschiedenis of aanwezigheid van een abnormaal elektrocardiogram (ECG) die, naar de mening van de onderzoeker, van klinische betekenis is. Bij screening gecorrigeerd QT-interval (QTc) > 480 msec wordt uitgesloten (gecorrigeerd door formule van Fridericia of formule van Bazett). Als een enkelvoudige QTc > 480 milliseconde is, dan kan de deelnemer worden ingeschreven als het gemiddelde QTc voor de 3 ECG's < 480 milliseconde is.;5. Aanwezigheid van een voorgeschiedenis van of op dit moment aangetoonde aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren, de deelname gedurende de gehele onderzoeksduur voor de deelnemer zou kunnen belemmeren of die naar het oordeel van de behandelend onderzoeker niet in het beste belang van de deelnemer is.;6. Aanwezigheid van een diagnose van immunodeficiëntie of ontvangst van chronische systemische behandeling met steroïden (in doseringen die 10 mg dagelijks prednisonequivalent overschrijden) of een andere vorm van immunosuppressieve behandeling binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling.;7. Aanwezigheid van een bekende bijkomende maligniteit die progressie vertoonde of actieve behandeling vereiste in de afgelopen 3 jaar. ;8. Aanwezigheid van bekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis. Deelnemers met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen deelnemen als zij radiologisch stabiel zijn, d.w.z. zonder aangetoonde progressie gedurende ten minste 4 weken aan de hand van herhaalde beeldvorming (houd er rekening mee dat herhaalde beeldvorming tijdens de screening van het onderzoek dient te worden uitgevoerd), klinisch stabiel zijn en geen behandeling met steroïden nodig hebben gedurende ten minste 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosis in de onderzoeksbehandeling.;9. Aanwezigheid van ernstige overgevoeligheid (* graad 3) voor de onderzoeksbehandeling (pembrolizumab en epacadostat) en/of één of meerdere van de bestanddelen ervan.;10. Aanwezigheid van een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist was (d.w.z. met gebruik van ziektemodificerende middelen, corticosteroïden of immunosuppressiva). Vervangingstherapie (bv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie) wordt niet

beschouwd als een vorm van systemische behandeling en is toegestaan.;11. Aanwezigheid van een bekende voorgeschiedenis van of een positieve test op actieve hepatitis B (reactief voor HBsAg [hepatitis B-oppervlakteantigeen]) of actieve hepatitis C (HCV RNA). ;12. Een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor behandeling met steroïden vereist was of huidige aanwezigheid van pneumonitis.;13. Aanwezigheid van een actieve infectie die systemische behandeling vereist.;14. Een bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Hiv-test is niet vereist, tenzij deze verplicht is door plaatselijke gezondheidsinstanties.;15. Aanwezigheid van bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden kunnen belemmeren.;16. Een WOCBP met een positieve zwangerschapstest op urine binnen 72 uur voorafgaand aan randomisatie (zie bijlage 2). Als de urinetest positief is of niet kan worden bevestigd als negatief, is een zwangerschapstest op serum nodig.;17. Ontvangst van een eerdere behandeling met een anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti PD-L2-middel, IDO1-remmer of een op een andere stimulerende of co-inhibitoire T-cel-receptor gericht middel (bv. CTLA-4, OX 40, CD137), of een ander antilichaam of geneesmiddel dat gericht is op T-cel-costimuleringsroutes in de adjuvante of gevorderde/gemetastaseerde setting.;18. Ontvangst van een eerdere systemische antikankerbehandeling, waaronder onderzoeksmiddelen, binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.;19. Binnen 2 weken voorafgaand aan randomisatie radiotherapie ondergaan. Deelnemers dienen hersteld te zijn van alle bestralingsgerelateerde toxiciteiten (tot graad * 1) en geen corticosteroïden nodig te hebben. Er is een uitspoeling van 1 week toegestaan voor palliatieve bestraling (* 2 weken radiotherapie) bij niet-CZS-ziekte.;20. Ontvangst van een levend vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis in de onderzoeksbehandeling. ;21. Ontvangst van een behandeling met een MAOI, melatoninesupplement of UGT1A9-remmer binnen 21 dagen voorafgaand aan het begin van de behandeling, of verwachte behoefte aan één van deze verboden medicaties tijdens de behandelingsfase. ;22. Een voorgeschiedenis van SS na het krijgen van serotonerge geneesmiddelen.;23. Huidige of eerdere deelname aan een studie naar een onderzoeksgeneesmiddel, of gebruik van een onderzoekshulpmiddel in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling.;24. Is zwanger of geeft borstvoeding of verwacht een kind te krijgen of te verwekken binnen de verwachte duur van het onderzoek, beginnend met het screeningsbezoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-04-2018
Aantal proefpersonen:	36
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	INCB024360
Generieke naam:	epacadostat
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KEYTRUDA
Generieke naam:	pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2018
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	EUCTR2017-002310-31-NL
CCMO	NL62921.056.17