

Een gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek naar pembrolizumab (MK-3475) in combinatie met epacadostat (INCB024360) of placebo bij deelnemers met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking komen voor cisplatine (KEYNOTE-672/ECHO-307)

Gepubliceerd: 12-10-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

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

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44517

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-672

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: blaaskanker, pembrolizumab

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 de eerste datum van ziekteprogressie of tot overlijden door welke oorzaak ook, als dat eerder is.

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).

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 patienten 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 chemotherapien, 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 na hun initele systemische behandeling.

Gezien het relatief beperkte voordeel van cytotoxische chemotherapie bij deelnemers met gevorderde/niet-reseceerbare (inoperabele) of gemetastaseerde urotheelkanker die niet in aanmerking komen voor cisplatine, 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 onderzoeksgeneesmiddelen epacadostat en pembrolizumab, vergeleken met pembrolizumab als monotherapie, bij personen met urotheelcarcinoom die niet in aanmerking komen voor cisplatine.

Onderzoeksopzet

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn twee behandelgroepen: 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 biopt 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. Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose hebben van gevorderde/niet-reseceerbare (inoperabele) of gemetastaseerde urotheelkanker van het nierbekken, de ureter, blaas of urethra. Zowel overgangscel- als gemengde overgangs-/niet-overgangscelhistologieën (overwegend overgang) zijn toegestaan. Deelnemers met niet-urotheelkanker van de urinewegen mogen niet deelnemen.
2. Meetbare ziekte hebben op basis van RECIST 1.1, zoals beoordeeld door de onderzoeker/radioloog van het lokale centrum.
3. Niet in aanmerking komen voor ontvangst van cisplatinegebaseerde combinatietherapie, gebaseerd op het voldoen aan ten minste één van de volgende criteria:
 - a. ECOG performancestatus (PS) van 2 binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie (het aandeel deelnemers met een ECOG PS van 2 zal worden beperkt tot ongeveer 50% van de

totale populatie)

b. Creatinineklaring (CrCl) (gecalculeerd of gemeten) < 60 ml/min maar ≥ 30 ml/min

c. Audiometrisch gehoorverlies van graad ≥ 2 volgens CTCAE v.4.0

d. Perifere neuropathie van graad ≥ 2 volgens CTCAE v.4.0

e. Hartfalen van klasse III volgens New York Heart Association (NYHA) (bijlage 6)

4. Weefsel hebben afgestaan voor PD-L1-analyse, afkomstig van een gearcheveerd weefselmonster of nieuw verkregen kернаald- of excisiebiopt van een tumorlaesie die niet eerder is bestraald. Deelnemers zullen worden uitgesloten als PD-L1-status niet kan worden bepaald.

5. Niet eerder behandeld zijn met systemische chemotherapie voor gevorderde/niet-reseceerbare (inoperabele) of gemetastaseerde urotheelkanker

a. Adjuvante, op platina gebaseerde chemotherapie na radicale cystectomie, met terugval > 12 maanden sinds voltooiing van de therapie, is toegestaan.

OF

b. Neoadjuvante, op platina gebaseerde chemotherapie, met terugval > 12 maanden sinds voltooiing van de therapie, is toegestaan.

Demografie

6. ≥ 18 jaar oud zijn op de dag van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier.

7. Een PS hebben van 0, 1 of 2 op de ECOG-performanceschaal binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie.

Mannelijke deelnemers:

8. Een mannelijke deelnemer dient akkoord te gaan met het gebruik van een voorbehoedmiddel zoals beschreven in bijlage 5 van dit protocol, 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:

9. 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.) Een vrouw die niet vruchtbaar is

OF

b.) Een vruchtbare vrouw die akkoord gaat met het volgen van de anticonceptierichtlijnen in bijlage 5, gedurende de behandelingsperiode en ten minste 120 dagen na de laatste dosis in de onderzoeksbehandeling.

Informatie en toestemming

10. De deelnemer geeft schriftelijk geïnformeerde toestemming voor het onderzoek.

Laboratoriumwaarden

11. Een adequate orgaanfunctie aantonen. Alle laboratoriumwaarden voor screening dienen binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie te worden verzameld.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een ziekte hebben die geschikt is voor plaatselijke therapie met curatieve intentie.

2. Een bekende bijkomende maligniteit hebben die progressie vertoont of actieve

behandeling vereiste in de afgelopen 3 jaar.

3. Bekende actieve uitzaaiingen in het centraal zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis hebben.

4. Een actieve auto-immuunziekte hebben waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist was (d.w.z. met gebruik van ziektemodificerende middelen, corticosteroïden of immunosuppressiva).

5. Een diagnose hebben van immunodeficiëntie of systemische therapie ontvangen met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve therapie binnen 7 dagen voorafgaand aan toediening van de eerste dosis in de onderzoeksbehandeling.

6. Een voorgeschiedenis hebben van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor behandeling met steroïden vereist was, of momenteel pneumonitis hebben.

7. Een actieve infectie hebben die systemische behandeling vereist.

8. Een bekende voorgeschiedenis hebben van humaan immunodeficiëntievirus (HIV). HIV-testen zijn niet vereist, tenzij deze verplicht zijn door plaatselijke gezondheidsinstanties.

9. Een bekende voorgeschiedenis hebben van of positief testen op actieve hepatitis B (reactief voor het hepatitis B-oppervlakteantigeen [HBsAg]) of hepatitis C (HCV RNA).

Opmerking: Voor bepaling van geschiktheid dienen testen te worden uitgevoerd.

10. Een voorgeschiedenis hebben van een maagdarmaandoening of procedure die naar het oordeel van de onderzoeker de opname van orale geneesmiddelen kan beïnvloeden.

11. Een voorgeschiedenis hebben of aanwezigheid aantonen van een afwijkend elektrocardiogram (ECG) dat naar het oordeel van de onderzoeker klinisch betekenisvol is.

12. Een voorgeschiedenis hebben van of huidige aanwijzingen hebben voor een aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren, de deelname gedurende de hele 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.

13. Bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen hebben die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden kunnen belemmeren.

14. Een WOCBP met een positieve zwangerschapstest op urine binnen 72 uur voorafgaand aan randomisatie.

15. Zwanger zijn of borstvoeding geven of verwachten een kind te krijgen of te verwekken binnen de verwachte duur van het onderzoek, van het moment van screeningbezoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis pembrolizumab en epacadostat/overeenstemmende placebo.

Eerdere/gelijktijdige therapie

16. Eerdere behandeling ontvangen hebben 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.

17. Eerdere systemische antikankerbehandeling ontvangen hebben, waaronder onderzoeksmiddelen, binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.;18. Eerdere radiotherapie ontvangen hebben binnen 2 weken voorafgaand aan het begin van de onderzoeksbehandeling. Deelnemers moeten hersteld zijn van alle bestralingsgerelateerde toxiciteiten en geen corticosteroïden nodig hebben. Een uitspoeling van 1 week is toegestaan voor palliatieve bestraling (* 2 weken radiotherapie) voor niet-CZS-ziekte.

19. Een levend vaccin ontvangen hebben binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis

onderzoeksgeneesmiddel.

20. Behandeling met een MAOI, melatoninesupplement of UGT1A9-remmer ontvangen hebben binnen 21 dagen voorafgaand aan het begin van de behandeling, of verwachte behoefte aan één van deze verboden medicaties tijdens de behandelingsfase.

21. Een voorgeschiedenis hebben van serotoninesyndroom na ontvangst van serotonerge geneesmiddelen.

22. Ernstige overgevoeligheid (* graad 3) hebben voor de onderzoeksbehandeling (pembrolizumab en epacadostat) en/of één of meerdere van de bestanddelen ervan.

Eerdere/gelijktijdige ervaring in klinisch onderzoek

23. Momentele of eerdere deelname aan een studie naar een onderzoeksmiddel, of gebruik van een onderzoekshulpmiddel, binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de 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:	06-02-2018
Aantal proefpersonen:	31
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: 12-10-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-12-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-02-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-03-2018
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: 02-07-2018
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2019
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	EUCTR2017-002311-34-NL
CCMO	NL62920.056.17