

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek naar pembrolizumab (MK-3475) in combinatie met epacadostat of placebo bij proefpersonen met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom (KEYNOTE-252 / ECHO-301).

Gepubliceerd: 11-04-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

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 niet...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45831

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-252

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Incyte Corporation

Overige ondersteuning: Incyte Corporation, industrie, Merck

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: epacadostat, melanoom, pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

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

* Progressievrije overleving is gedefinieerd als: de tijd vanaf de randomisatiedatum tot de eerste dag waarop progressie van de ziekte is vastgesteld (door onafhankelijke centrale beoordeling van beeldvorming via RECIST 1.1), of overlijden door welke oorzaak dan ook, wat dan ook het eerste optreedt.

* Algehele overleving wordt gedefinieerd door de tijd vanaf de randomisatiedatum tot aan de datum van overlijden door welke oorzaak dan ook.

De studie wordt geacht zijn eerste doelstelling behaald te hebben als op het gebied van PFS en OS de combinatie van beide middelen superieur blijkt aan de combinatie pembrolizumab en placebo.

Secundaire uitkomstmaten

Objectieve respons, gedefinieerd als het aantal proefpersonen met een goede

respons op de therapie (CR - complete respons, hetzij PR - gedeeltelijke respons).

Duur van de respons (DOR), bepaald door beoordeling van de ziekte. Gedefinieerd als eerste dag dat respons vastgesteld is, tot de eerste dag van ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook (wat maar eerder optreedt).

Respons wordt geëvalueerd door een onafhankelijke centrale beoordeling via RECIST 1.1.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Melanoom is de meest ernstige vorm van huidkanker en komt voor bij volwassenen van alle leeftijden. Er komen in de EU alleen al ieder jaar 41000 gevallen bij en per jaar overlijden er ongeveer 11000 patiënten binnen de EU aan deze ziekte. De gemiddelde 5-jaars overleving is voor gevorderd melanoom slechts 15% en er bestaat dus een grote medische noodzaak tot het vinden van nieuwe, effectieve behandelingen. Chirurgische excisie met een grote marge is de standaardbehandeling voor melanoom in een vroeg stadium, en de meeste patiënten met in situ melanoom of melanoom in een vroeg stadium zijn genezen door excisie zonder verdere interventie.

Genezen van gemetastaseerd melanoom is heel onwaarschijnlijk met excisie alleen, vanwege de grote kans op micrometastases die te klein zijn om gevonden te kunnen worden door CT, MRI of PET scans. Vandaar dat in deze gevallen adjuvante behandeling geïndiceerd is. Bestraling heeft hierin een rol, met name na resectie van primair melanoom dat een grote kans op terugkeer heeft, en bij patiënten met positieve wondranden na chirurgische excisie. Daarnaast is blokkade van immuunremmende pathways in opkomst als belangrijke therapeutische strategie voor de behandeling van kanker. Bewijs hiervoor wordt gezien in de klinische respons op therapie met antilichamen tegen CTLA-4 en PD-1/PD-L1. 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.

Ook al laten deze middelen in monotherapie al antitumoractiviteit zien, er zijn

meerdere immuunremmende mechanismen aanwezig in het tumormicroklimaat. Dit suggereert dat combinatietherapieën mogelijk een optimaal therapeutisch effect hebben. Recent onderzoek heeft zich gericht op de rol van indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO1) als mechanisme wat tolerantie tegen maligniteit induceert. IDO1 activiteit resulteert in een sterke remming van de T-cel gemedieerde immuunrespons door het blokkeren van de T-cel activatie en het induceren van T-cel apoptose. Ook induceert IDO1 activiteit de differentiatie van naïeve T-cellen tot cellen met een regulatorisch fenotype (Treg). Onderzoeken wezen uit dat verhoogde Treg activiteit tumorgroei promoot. Andersom bleek Treg depletie een antitumor immuunrespons te induceren. Binnen de context van kanker, zijn er een aantal aanwijzingen dat IDO1 een belangrijke regulator is van de immuunsuppressieve mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontwijken van de immuunreactie door tumoren. Het wordt verwacht 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 niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom.

Onderzoeksopzet

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Beide behandelingsgroepen krijgen pembrolizumab (200 mg IV over 30 minuten) op dag een van elke drieweekse behandelingscyclus. Daarnaast krijgen patiënten oraal ofwel 100 mg bid epacadostat, ofwel placebo. Zie ook C16.

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. Voor sommige sites zijn er extra ECGs voorzien (dag 1 van cycli 1 en 2) en extra PK samples. Voor deze extra PK samples zullen proefpersonen langer in het ziekenhuis moeten blijven, omdat deze na 4-10 uur na toediening van pembrolizumab worden afgenomen. Deze extra PK samples zijn optioneel voor de proefpersonen en hiervoor wordt apart toestemming gevraagd in het toestemmingsformulier.

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], WPAI: Melanoma [Werkproductiviteit en belemmering van activiteiten]).

Aan het begin van de studie wordt een biopt afgenomen (dit kan eventueel achterwege worden gelaten als er geschikt tumormateriaal beschikbaar is).

Wanneer de proefpersoon hierin toestemt kan er ook op week 12 en week 24, en na progressie, een biopt worden afgenomen. Er worden op verschillende momenten in de studie foto's gemaakt van de huidlaesies.

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. De belangrijkste gemelde bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie zijn vermoeidheid, jeuk, huiduitslag, frequente of onregelmatige ontlasting, pijn in de gewrichten, spieren, botten, buikpijn, en misselijkheid.

Contactpersonen

Publiek

Incyte Corporation

Augustine Cut-Off 1801
Wilmington DE 19803
US

Wetenschappelijk

Incyte Corporation

Augustine Cut-Off 1801
Wilmington DE 19803
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)

- Histologisch of cytologisch bevestigd melanoom hebben.
- Niet-reseceerbaar stadium III of stadium IV melanoom hebben, dat niet vatbaar is voor lokale behandeling.
- Niet behandeld zijn voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte, met een aantal uitzonderingen zoals beschreven in het protocol.
- Gedocumenteerde V600-activerende BRAF-mutatiestatus hebben of instemmen met BRAF-V600-mutatietests tijdens de screeningsperiode.
- Laboratoriumwaarden binnen het door het protocol gestelde bereik hebben.
- Ten minste één meetbare laesie hebben aan de hand van CT of MRI volgens de criteria van RECIST 1.1.
- Een baseline tumorbiops afstaan
- De toxische effect(en) van de meest recente eerdere behandeling tot graad 1 of minder (met uitzondering van alopecia) moeten zijn verdwenen.
- Een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-performancesstatus van 0 tot 1 hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Heeft eerdere systemische behandeling voor niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom gekregen (behalve zoals vermeld in inclusiecriterium 3).
- Heeft eerdere behandeling gekregen met een anti*PD-1-, anti*PD-L1-, anti*PD-L2-, anti*CD137- of IDO1-remmer of een ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek gericht is op andere checkpoint-routes dan anti-CTLA-4 die is toegestaan in de adjuvante setting.
- Heeft binnen 4 weken of 5 halfwaardetijden (wat er ook maar langer is) vóór toediening van studiemedicatie eerdere adjuvante behandeling, een monoklonaal antilichaam, chemotherapie of een onderzoeksmiddel of -hulpmiddel gekregen, of is niet hersteld (* graad 1 of op het uitgangsniveau) van AE's als gevolg van eerder toegediende middelen. Een uitzondering op deze regel is het gebruik van denosumab, dat niet wordt uitgesloten. Opmerking: Proefpersonen met * graad 2 neuropathie zijn een uitzondering en kunnen worden ingeschreven.
- Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of krijgt chronische systemische behandeling met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve behandeling binnen 7 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling.
- Heeft een bekende bijkomende maligniteit die zich ontwikkelt of actieve behandeling nodig

heeft. Uitzonderingen zij beschreven in het protocol.

- Heeft bekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinoomateuze meningitis.
- Heeft oculair melanoom.
- Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling nodig is geweest.
- Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist.
- Heeft een bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (HIV)
- Heeft een bekende voorgeschiedenis van of is positief voor hepatitis B of hepatitis C
- Heeft een medische geschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor behandeling met steroïden nodig was, of actieve pneumonitis.
- Heeft binnen 2 weken vóór de behandeling radiotherapie gekregen. Proefpersonen moeten zijn hersteld van alle bestralingsgerelateerde toxiciteiten, mogen geen corticosteroïden nodig hebben en mogen geen bestralingspneumonitis hebben gehad.
- Is zwanger of geeft borstvoeding of verwacht een kind te krijgen of te verwekken binnen de verwachte duur van het onderzoek.
- Heeft binnen 30 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling een levend vaccin gekregen.
- Heeft binnen de 21 dagen vóór starten met de studiebehandeling monoamineoxidaseremmers gekregen.
- Heeft een voorgeschiedenis van serotoninesyndroom na het krijgen van serotonerge geneesmiddelen.
- Heeft een gastro-intestinale aandoening die de geneesmiddelabsorptie kan beïnvloeden.
- Heeft een voorgeschiedenis of aanwezigheid van een abnormaal elektrocardiogram (ECG) die, naar de mening van de onderzoeker, van klinische betekenis is.
- Heeft klinisch significante hartziekte, waaronder instabiele angina, acuut myocardinfarct binnen 6 maanden vóór dag 1 van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel, congestief hartfalen van New York Heart Association klasse III of IV, en aritmie waarvoor behandeling nodig is. Medisch gecontroleerde aritmie is toegestaan.

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: 23-11-2016
Aantal proefpersonen: 14
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 de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-04-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 16-06-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-07-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-07-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-06-2018
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)

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	EUCTR2015-004991-31-NL
CCMO	NL56546.056.16