

Een fase II-onderzoek naar pembrolizumab (MK-3475) bij proefpersonen met blaaskanker

Gepubliceerd: 30-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstelling: Het evalueren van de antitumoractiviteit van pembrolizumab (MK-3475) (200 mg Q3W) als 1L-therapie bij proefpersonen met gevorderde/inoperabele of metastatische urotheelkanker die niet in aanmerking komen voor op cisplatine...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46877

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-052

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

blaaskanker, urotheelkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Blaaskanker, Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire werkzaamheidsdoelstelling van dit onderzoek is het evalueren van de antitumoractiviteit van pembrolizumab (MK-3475) (200 mg q3w) als 1L-therapie bij proefpersonen met gevorderde/inoperabele of metastatische urotheelkanker die niet in aanmerking komen voor op cisplatine gebaseerde therapie.

Secundaire uitkomstmaten

PD-L1-expressie in tumorweefsel zal worden gekarakteriseerd met behulp van immunohistochemie om de relatie te verkennen tussen tumor-PD-L1-expressie en respons op behandeling met pembrolizumab (MK-3475).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De wereldwijde incidentie van blaaskanker is meer dan 300.000 gevallen per jaar, waarmee blaaskanker op de zevende plaats staat van vaakst voorkomende kanker wereldwijd. Op cisplatine gebaseerde combinatiechemotherapie is de gebruikelijke eerstelijnsbehandeling voor patiënten met gevorderde blaaskanker. De mediane overleving met deze regimes is 13 tot 15 maanden, en 5% tot 15% van de patiënten bereikt overleving op lange termijn. Ongeschiktheid voor behandeling met cisplatine komt echter vaak voor.

In het licht van het betrekkelijk beperkte voordeel van cytotoxische chemotherapie bij proefpersonen met gevorderde/inoperabele of metastatische urotheelkanker die geen cisplatine kunnen ontvangen, en de veelbelovende resultaten met pembrolizumab (MK-3475) en andere anti-PD-1-middelen, zal pembrolizumab (MK-3475) bij deze populatie als monotherapie worden geëvalueerd.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het evalueren van de antitumoractiviteit van pembrolizumab (MK-3475) (200 mg Q3W) als 1L-therapie bij proefpersonen met gevorderde/inoperabele of metastatische urotheelkanker die niet in aanmerking komen voor op cisplatine gebaseerde therapie. Totale responsepercentage (ORR) op basis van RECIST 1.1 zoals bepaald door middel van onafhankelijke radiologische beoordeling wordt gebruikt als primair eindpunt. De vereiste dat proefpersonen meetbare ziekte hebben wordt beoordeeld door een centrale vendor.

Zie sectie 3.2 van het protocol voor de secundaire doelstellingen.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerd, multicentrisch, open-label onderzoek naar pembrolizumab (MK-3475) bij proefpersonen met gevorderde/inoperabele of metastatische urotheelkanker, die geen eerdere systemische chemotherapie (d.w.z. eerstelijns, 1L) hebben gekregen en die niet in aanmerking komen voor het krijgen van cisplatine, uit te voeren overeenkomstig *goede klinische praktijken*. PD-L1-bepaling wordt gedaan met behulp van immunohistochemie (IHC).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle patiënten ontvangen pembrolizumab 200 mg IV elke drie weken.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten krijgen het onderzoeksmiddel elke 3 weken tot maximaal 24 maanden. Na het behalen van een complete response en daardoor beëindiging van de eerste behandelingsperiode, is (onder bepaalde voorwaarden) een aanvullende behandeling met MK3475 mogelijk voor maximaal 1 jaar voor patiënten die progressie hebben getoond.

De patient zal de arts elke 3 weken bezoeken. Bij het eerste bezoek zal een tumorbiopsie worden afgenomen. Elke visite zal een lichamelijk onderzoek gedaan worden, en wordt bloed afgenomen (6-45 ml per bezoek). De patiënten krijgen een CT- of MRI-scan bij cyclus 4 en daarna elke 6 weken gedurende het eerste jaar (elke 12 weken na het eerste jaar). Patiënten zullen ook elektronische vragenlijsten invullen (EuroQol EQ-5D en EORTC QLQ-C30) bij cyclus 1 t/m 5 en daarna om het andere bezoek.

De patient kan mogelijk lichamelijk en/of psychisch ongemak ondervinden bij de de procedures die tijdens de bezoeken gedaan worden, zoals bloedafname, biopsie, aanleggen van de infuuslijn, ECG, CT/MRI scan.

De belangrijkste bijwerkingen die gemeld zijn bij het gebruik van MK3475 zijn vermoeidheid, jeuk, huiduitslag, frequente of overmatige ontlasting, gewrichtspijn en misselijkheid.

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)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek moet de proefpersoon aan de volgende voorwaarden voldoen:

1. Bereid en in staat zijn om schriftelijk geïnformeerde toestemming/instemming voor het onderzoek te geven. De proefpersoon kan ook toestemming geven voor, of instemmen met, toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon mag evenwel deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek.
2. *18 jaar oud zijn op de dag dat hij/zij het informatie- en toestemmingsformulier ondertekent.
3. Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van gevorderde/inoperabele of metastatische urotheelkanker van het nierbekken, de ureter, blaas of urethra hebben. Zowel overgangscel- als gemengde overgangs-/niet-overgangscelhistologieën zijn toegestaan. Proefpersonen met non-urotheelkanker van de urinewegen mogen niet deelnemen.
4. Geacht worden cisplatine-ongeschikt te zijn voor het krijgen van op cisplatine gebaseerde combinatietherapie, gebaseerd op het voldoen aan ten minste één van de volgende criteria:
 - a. ECOG-performance status van 2 (het aandeel van ECOG 2-proefpersonen zal worden beperkt tot ongeveer 50% van de totale populatie)
 - b. Creatinineklaring (berekend of gemeten) <60 ml/min maar >30 ml/min
Opmerking: Proefpersonen met een creatinineklaring (berekend of gemeten) <30 ml/min of onder behandeling met dialyse worden uitgesloten van het onderzoek.
 - c. CTCAE v.4, graad >2 audiometrisch gehoorverlies (25 dB bij twee opeenvolgende golfbereiken)
 - d. CTCAE v.4, graad >2 perifere neuropathie
 - e. NYHA-klasse III hartfalen (bijlage 12.6)
Opmerking: In het geval dat proefpersonen worden ingeschreven met het doel van het bepalen van het afsnijpunt voor biomarkers, voorafgaand aan de aanvang van het hoofdgedeelte van dit onderzoek, hoeven deze proefpersonen niet ongeschikt voor cisplatine te zijn en gelden de bovenstaande criteria niet. Dergelijke proefpersonen moeten echter blaaskanker hebben die refractair voor de beschikbare therapie is of waarvoor geen effectieve standaardtherapie bestaat.
5. Niet eerder behandeld met systemische chemotherapie voor gevorderde/inoperabele of metastatische urotheelkanker
 - a. Adjuvante, op platina gebaseerde chemotherapie, na radicale cystectomie, met recidief >12 maanden sinds voltooiing van de therapie, is toegestaan
 - b. Neoadjuvante, op platina gebaseerde chemotherapie, met recidief >12 maanden sinds voltooiing van de therapie, is toegestaan.
6. Weefsel hebben afgestaan voor biomarkeranalyse van een nieuw verkregen kern- of excisiebiopt van een tumorlaesie die niet eerder is bestraald (verplicht). Geschiktheid van het bioptmonster voor PD-L1-biomarkeranalyse moet door het centrale laboratorium worden bevestigd.
7. Op basis van RECIST 1.1 meetbare ziekte hebben, zoals bepaald door middel van centrale beoordeling. Tumorlaesies in een eerder bestraald gebied worden als meetbaar beschouwd als in dergelijke laesies progressie is aangetoond.
8. Een performancestatus van 0, 1 of 2 op de ECOG-performance schaal hebben, zoals gemeten binnen 10 dagen voorafgaand aan het begin van de behandeling.
9. Een toereikende orgaanfunctie laten zien, zoals gedefinieerd in tabel 1. Alle laboratoriumonderzoeken van de screening moeten binnen 10 dagen vóór het begin van de behandeling worden uitgevoerd.
10. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest op urine of serum hebben binnen 72 uur voorafgaand aan het krijgen van

de eerste dosis onderzoeksmedicatie. Als de urinetest positief is of niet kan worden bevestigd als negatief, is een zwangerschapstest op serum nodig.

11. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn om 2 methoden van anticonceptie te gebruiken of moeten chirurgisch steriel zijn of zich onthouden van heteroseksuele activiteit gedurende de loop van het onderzoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie (referentieparagraaf 5.7.2). Proefpersonen die zwanger kunnen worden, zijn personen die niet chirurgisch gesteriliseerd zijn of gedurende >1 jaar niet vrij zijn geweest van menstruatie.

Opmerking: Seksuele onthouding is aanvaardbaar als dit de gevestigde en geprefereerde anticonceptiemethode voor de proefpersoon is.

12. Mannelijke proefpersonen moeten instemmen met het gebruik van een adequate methode van anticonceptie vanaf de eerste dosis onderzoekstherapie tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoekstherapie.

Opmerking: Seksuele onthouding is aanvaardbaar als dit de gevestigde en geprefereerde anticonceptiemethode voor de proefpersoon is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De proefpersoon moet worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als de proefpersoon:

1. Een ziekte heeft die geschikt is voor plaatselijke therapie met curatieve intentie.
2. Momenteel deelneemt aan een onderzoek en een onderzoeksbehandeling krijgt, of heeft deelgenomen aan een onderzoek naar een experimenteel middel en een onderzoeksbehandeling heeft gekregen of een experimenteel hulpmiddel heeft gebruikt binnen 4 weken vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksmedicatie.
3. Een eerder antikanker-monoklonaal antilichaam (mAb) heeft gehad voor directe antineoplastische behandeling binnen 4 weken voorafgaand aan onderzoeksdag 1, of niet is hersteld (d.w.z. van * graad 1 of bij baseline) van bijwerkingen als gevolg van middelen die meer dan 4 weken eerder werden toegediend.
4. Eerdere chemotherapie, gerichte therapie met kleine moleculen of bestralingstherapie heeft gehad binnen 2 weken vóór onderzoeksdag 1, of niet is hersteld (d.w.z. van * graad 1 of bij baseline) van bijwerkingen als gevolg van een eerder toegediend middel.

Opmerking: Proefpersonen met neuropathie of alopecia van * graad 2 zijn een uitzondering op dit criterium en kunnen in aanmerking komen voor het onderzoek.

Opmerking: Als de proefpersoon een zware operatie onderging, moet hij/zij voldoende zijn hersteld van de toxiciteit en/of complicaties van de interventie alvorens te beginnen met de therapie.

5. Een bekende bijkomende maligniteit heeft die zich ontwikkelt of actieve behandeling nodig heeft. Uitzonderingen zijn onder meer basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid dat een mogelijk curatieve therapie heeft ondergaan, of in situ baarmoederhalskanker. Een voorgeschiedenis van prostaatkanker die bij toeval werd vastgesteld na cystoprostatectomie voor blaaskanker is aanvaardbaar, mits aan de volgende criteria wordt voldaan: stadium T2N0M0 of lager; en Gleason-score ≤6, en niet-detecteerbaar PSA.

6. Bekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis heeft. Proefpersonen met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen deelnemen, op voorwaarde dat ze stabiel zijn (zonder aanwijzingen voor door middel van beeldvorming vastgestelde progressie [bevestigd aan de hand van een CT-scan indien CT werd gebruikt bij eerdere beeldvorming, of bevestigd aan de hand van MRI indien MRI werd gebruikt bij eerdere beeldvorming] gedurende ten minste vier weken vóór de eerste dosis onderzoeksmedicatie, en een terugkeer naar baseline van eventuele neurologische symptomen), geen aanwijzingen hebben voor nieuwe of zich uitbreidende hersenmetastasen en geen steroïden gebruiken gedurende ten minste 7 dagen vóór de toediening van de onderzoeksmedicatie. Carcinomateuze meningitis valt niet onder deze uitzondering en wordt uitgesloten, ongeacht de klinische stabiliteit.
7. Een actieve auto-immuunziekte heeft waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling nodig is geweest (d.w.z. met gebruik van ziekteverloopbeïnvloedende middelen, corticosteroïden of immunosuppressieve geneesmiddelen). Vervangingstherapie (bv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie, enz.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling.
8. Aangeetoonde interstitiële longziekte of actieve niet-infectieuze pneumonitis heeft.
9. Een actieve infectie heeft die systemische behandeling vereist.
10. Een voorgeschiedenis heeft van of huidige aanwijzingen heeft voor een aandoening, therapie of afwijkende laboratoriumwaarde die de resultaten van het onderzoek zouden kunnen verstoren, de deelname van de proefpersoon voor de hele onderzoeksduur zouden kunnen belemmeren of waardoor, naar de mening van de behandelende onderzoeker, deelname niet in het belang van de proefpersoon zou zijn.
11. Bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen heeft die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden bemoeilijken.
12. Zwanger is of borstvoeding geeft of verwacht een kind te krijgen of te verwekken binnen de verwachte duur van het onderzoek, vanaf het screeningsbezoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.
13. Behandeld is met eerdere therapie met een anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel of met een middel dat is gericht op een andere co-inhibitoire T-cel-receptor (bv. CTLA-4, OX-40, CD137).
14. Een bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (hiv-1/2-antilichamen) heeft.
15. Bekende actieve hepatitis B (is bijvoorbeeld HBsAg-reactief) of hepatitis C (HCV-RNA [kwalitatief] wordt bijvoorbeeld gedetecteerd) heeft.
16. Behandeld is met een levend virusvaccin binnen 30 dagen vóór de geplande start van de onderzoeksbehandeling.
17. Onderzoeksmedewerker of medewerker van de sponsor is die rechtstreeks betrokken is bij dit onderzoek, of een naast familielid (bv. partner, ouder/wettelijk voogd, broer/zus of kind) heeft dat dat is, tenzij prospectieve goedkeuring is verleend door de commissie medische ethiek (Institutional Review Board * IRB) (voorzitter of aangewezen) waarbij voor een specifieke proefpersoon een uitzondering is toegestaan op dit criterium.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	02-02-2016
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	27-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2014-002206-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02335424
CCMO	NL54417.078.15