

Een gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd, adaptief fase III-multicenteronderzoek naar M7824 (bintrafusp alfa) versus pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker met PD-L1-expressie (MS200647-0037)

Gepubliceerd: 05-09-2018 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Om verbetering in progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) en/of algehele overleving (overall survival, OS) met M7824 ten opzichte van pembrolizumab aan te tonen bij eerstelijns deelnemers met gevorderde NSCLC met een hoog...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49475

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INTR@PID Lung 037 (MS200647-0037)

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, Niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck

Overige ondersteuning: Industry (Merck KGaA)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: M7824, Niet-kleincellige longkanker, PD-L1, pembrolizumab

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

1) Progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) volgens RECIST

1.1 naar het oordeel van de onafhankelijke reviewcommissie (IRC)

2) Algehele overleving (overall survival, OS)

Secundaire uitkomstmaten

1) Optreden van bijwerkingen die zich tijdens de behandeling voordoen

(treatment-emergent adverse events, TEAE's) en behandelingsgerelateerde

bijwerkingen (adverse events, AE's)

2) Algehele respons (overall response, OR) volgens RECIST 1.1 naar het oordeel

van de onafhankelijke reviewcommissie (IRC)

3) Duur van de respons (duration of response, DOR) beoordeeld aan de hand van

de complete respons (CR) of de partiële respons (PR) volgens RECIST 1.1 naar

het oordeel van de IRC tot progressie van de ziekte (progression of disease,

PD), overlijden of de laatste tumorbeoordeling

4) Farmacokinetisch (pharmacokinetic, PK)-profiel van M7824 wat betreft de

concentratie aan het einde van het infuus (C_{ei})

5) PK-profiel van M7824 wat betreft de dalconcentratie (C_{trough})

6) Immunogeniciteit, gemeten door middel van bepalingen van anti-geneesmiddel-antilichamen (anti-drug antibodies, ADA) bij baseline en tijdens de behandeling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is de voornaamste oorzaak van overlijden door kanker in de VS en leidt tot meer sterfgevallen door kanker dan borstkanker, prostaatkanker en colorectale kanker samen. Niet-kleincellige longkanker is verantwoordelijk voor ongeveer 80% van alle gevallen van longkanker. Naar schatting zullen er in 2018 alleen al in de VS 234.030 nieuwe gevallen van long- en bronchuskanker zijn, en zullen er 154.050 mensen overlijden ten gevolge van longkanker. In de EU werd voor 2017 voorspeld dat er 275.700 mensen zouden overlijden door longkanker. Wereldwijd zijn in 2012 ongeveer 1,8 miljoen nieuwe gevallen van longkanker geconstateerd, ongeveer 13% van het totale aantal nieuw gediagnosticeerde kankers.

M7824 is een eersteklas bi-functioneel fusie-eiwit dat een antilichaam tegen programmed death-ligand 1 (PD-L1) en een transforming growth factor α (TGF α) receptor II -als een TGF α -neutralizerende α -val- in een enkel molecuul combineert. Het richt zich daardoor op 2 belangrijke immuun-onderdrukkende mechanismen in de tumor micro-omgeving (door zowel de cel-intrinsieke PD-L1/PD-1 interactie als de immuunsuppressieve TGF α te blokkeren). Remmers van immuunsysteem-controlepunten hebben verbeterde uitkomsten in patiënten met niet-kleincellige longkanker laten zien; er is echter ruimte voor verbetering. Er wordt verwacht dat een nieuw middel zoals M7824 effectiever is dan middelen die zich slechts tot een enkel mechanisme richten.

Doel van het onderzoek

Om verbetering in progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) en/of algehele overleving (overall survival, OS) met M7824 ten opzichte van pembrolizumab aan te tonen bij eerstelijns deelnemers met gevorderde NSCLC met een hoog expressieniveau van PD-L1 in de tumor.

Onderzoeksopzet

Dit is een adaptieve fase 3, multicenter, internationaal, gerandomiseerd, open-label, gecontroleerd onderzoek om de effectiviteit en veiligheid van monotherapie met intraveneus (IV) M7824 versus pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling voor deelnemers met gevorderde NSCLC met een hoge expressie van PD-L1 in de tumor te bestuderen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers die voldoen aan de onderzoekscriteria worden 1:1 gerandomiseerd om ofwel: - M7824 in een dosis van 1200 mg per infuus om de 2 weken (q2w), of - Pembrolizumab in een dosis van 200 mg per infuus om de 3 weken (q3w) te ontvangen.

Inschatting van belasting en risico

Pre-klinische resultaten in muizen tumor modellen suggereren dat M7824 de anti-tumor activiteit zeer versterkt en de overleving verlengt ten opzichte van ofwel de anti-PD-L1 antilichaam avelumab of de TGF*-val controles op zichzelf. M7824 wordt momenteel onderzocht in Fase I onderzoeken (EMR200647-001, MS200647-0008) in patiënten met gevorderde solide tumoren, waaronder NSCLC, waarbij het een acceptabel veiligheidsprofiel heeft vertoond. In onderzoek EMR200647-001 was de respons op M7824 in tweedelijns NSCLC deelnemers substantieel beter dan historische controles, en werd de respons nog verder verbeterd bij hogere PD-L1 tumor expressie. De baten/risico balans van het voorgestelde onderzoek wordt daarom positief beschouwd.

Contactpersonen

Publiek

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

Wetenschappelijk

Merck

Frankfurter Strasse 250
Darmstadt 64293
DE

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. 18 jaar of ouder op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemmingsverklaring
2. histologisch bevestigde diagnose van gevorderde NSCLC en:
 - a. niet eerder behandeld zijn met systemische therapie voor de gevorderde of stadium IV NSCLC. Een voltooide behandeling met cytotoxische chemotherapie, biologische therapie, en/of bestraling als onderdeel van neoadjuvante/adjuvante therapie is toegestaan, mits de behandeling ten minste 6 maanden vóór de diagnose van uitgezaaide ziekte was afgerond.
Bevestiging dat toxische effecten van eerdere neoadjuvante/adjuvante chemotherapie zijn afgenomen tot graad 1 of lager. Voor stralingstoxiciteit of eerdere ingrijpende chirurgie geldt dat deelnemers hersteld dienen te zijn van bijwerkingen en/of complicaties.
 - b. Meetbare ziekte hebben volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1
 - c. Een levensverwachting hebben van ten minste 3 maanden
 - d. Beschikbaarheid van tumorweefsel (< 6 maanden oud, met uitzondering van botbiopten) vóór de eerste dosis, is een vereiste voor het bepalen van het expressieniveau van PD-L1 voorafgaand aan insluiting in het onderzoek
 - e. De PD-L1-status dient hoog te zijn, zoals bepaald door een centrale test.
(andere in het protocol omschreven criteria kunnen van toepassing zijn)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemers met niet-plaveiselcel histologieën waarvan de tumor een van de volgende moleculaire veranderingen heeft en doelgerichte therapie lokaal is

goedgekeurd:

- a. EGFR-sensitiserende (activerende) mutatie
 - b. ALK-translocatie(s) geassocieerd met responsiviteit op ALK-tyrosinekinaseremmers
 - c. ROS1-herschikking(en) geassocieerd met responsiviteit op ROS1-tyrosinekinaseremmers
 - d. BRAF V600E mutatie
2. Heeft in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel een ingrijpende operatie ondergaan;
heeft in de 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel thoracale radiotherapie met > 30 Gy gehad
7. Bekende ernstige overgevoelighedsreacties (graad * 3 Nationale kanker Instituut [NCI] "Common Terminology Criteria for Adverse Events" [CTCAE] v5.0) voor de onderzoeksmedicatie (M7824 of pembrolizumab) of componenten in hun formuleringen, of ongecontroleerde astma (dwz 3 of meer kenmerken van gedeeltelijk gecontroleerde astma)
8. Is ontvanger geweest van een orgaantransplantatie
9. Heeft een interstitiële longziekte (ILD) OF in de voorgeschiedenis komt pneumonitis voor waarvoor orale of IV-behandeling met steroïden nodig was
10. Significante acute of chronisch infecties
11. Heeft een voorgeschiedenis of huidige aanwijzingen van een aandoening, behandeling of laboratoriumafwijking die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren, deelname aan het volledige onderzoek zou kunnen belemmeren, of waardoor het naar het oordeel van de behandelend onderzoeker niet in het belang van de deelnemer is om mee te doen. Deelnemers met een voorgeschiedenis van bloedingsdiathese of met recente voorname bloedingsgebeurtenissen die door de onderzoeker als hoog risico worden beschouwd voor behandeling met onderzoeksmedicatie, zoals patiënten met klinisch relevante bloedingsvoorvallen van bloedspuwing * graad 2 in de afgelopen maand, zijn ook uitgesloten
12. Heeft eerdere therapie gekregen met een anti-PD-1,
12. Is eerder behandeld met een antilichaam tegen PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137 of cytotoxisch T-lymfocytgeassocieerd antigeen 4 (CTLA-4) (met inbegrip van ipilimumab of ieder ander antilichaam of geneesmiddel dat specifiek gericht is op costimulatie van T-cellen of checkpoint-routes).
13. Eerdere maligne ziekte
14. Heeft actieve metastasen in het CZS die klinische symptomen veroorzaken of metastasen waarvoor therapeutische interventie vereist is en/of carcinomateuze meningitis
15. Actieve auto-immuunziekte waarvoor in het afgelopen jaar systemische behandeling nodig is geweest OF krijgt systemische steroïdtherapie < 3 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel of krijgt enige andere vorm van immunosuppressieve medicatie.
16. Zal naar verwachting tijdens het onderzoek enig andere vorm van systemische of gelokaliseerde antineoplastische behandeling nodig hebben (met inbegrip van onderhoudstherapie met een ander middel tegen NSCLC, radiotherapie en/of chirurgische resectie) , (andere in het protocol omschreven criteria kunnen van

toepassing zijn)

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-05-2019
Aantal proefpersonen:	34
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KEYTRUDA
Generieke naam:	PEMBROLIZUMAB
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	M7824
Generieke naam:	bintrafusp alfa

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	07-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2018-001517-32-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03631706

Register

CCMO

ID

NL66163.031.18