

Een fase 1b/3, multicenter, onderzoek van talimogene laherparepvec in combinatie met pembrolizumab (MK-34-75) voor de behandeling van niet-reseceerbaar melanoom in stadium IIIB tot IVM1c (MASTERKEY-265)

Gepubliceerd: 03-02-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

PRIMAIRE DOELSTELLINGEN: Evalueren van de werkzaamheid van talimogene laherparepvec met pembrolizumab versus placebo met pembrolizumab, op basis van de progressievrije overleving (progression-free survival; PFS) (evaluatie van de respons door...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50729

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

20110265 MASTERKEY

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

1) Niet-reseceerbaar melanoom stadium IIIB tot IVM1c; 2) Niet verwijderd melanoom (vorm van huidkanker)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amgen

Overige ondersteuning: Amgen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Combinatietherapie Talimogene Laherparepvec/Placebo - Pembrolizumab, - Fase 1b/3, - Gerandomiseerd, - Melanoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- PFS (evaluatie van de respons door blinde onafhankelijke centrale review met behulp van de gewijzigde RECIST 1.1 criteria) PFS en OS

Secundaire uitkomstmaten

- iCRR door blinde onafhankelijke centrale review met behulp van gewijzigde irRC-RECIST
- iPFS door blinde onafhankelijke centrale beoordeling met behulp van gewijzigde irRC-RECIST (PFS2)
- OS in subjects exclusief fase IVM1c volgens CRF
- ORR (CR + PR), BOR, DRR, DOR en DCR (respons evaluatie door blinde onafhankelijke centrale beoordeling beoordeeld met behulp van gewijzigde RECIST 1.1 en iORR (iCR + iPR), iBOR, iDRR, iDOR, en iDCR (respons evaluatie door blinde onafhankelijke centrale beoordeling beoordeeld met behulp van gewijzigde irRC-RECIST)
- Incidentie van behandelingsgerichte en behandelingsgerelateerde AE's (alle AE's, graad ≥ 3 AE's, ernstige bijwerkingen, fatale AE's en AE's gedefinieerd als gebeurtenissen van belang) en abnormaal laboratorium uitslagen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De verwachting is dat Talimogene laherparepvec (T-VEC) de door dendritische cellen gemedieerde tumor antigenen zal verhogen door de lokale expressie van GM-CSF en dat de lokale vrijgifte van antigenen door directe tumor lysis zal verhogen. Pembrolizumab voorkomt dat T-cellen uitgeput geraken in de perifere weefsels. Er wordt verwacht dat de combinatie van een middel dat de tumor-specifieke immuunactivatie verhoogt samen met een middel dat de inhibiterende T-cel checkpoints blokkeert een grotere antitumor activiteit zal vertonen dan elk middel afzonderlijk.

Doel van het onderzoek

PRIMAIRE DOELSTELLINGEN:

Evalueren van de werkzaamheid van talimogene laherparepvec met pembrolizumab versus placebo met pembrolizumab, op basis van de progressievrije overleving (progression-free survival; PFS) (evaluatie van de respons door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling met behulp van de gemodificeerde RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors] 1.1 -criteria) en de totale overleving (overall survival; OS).

SECUNDAIRE DOELSTELLINGEN:

-Volledig reactietempo (iCRR) evaluatie van de respons door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling middels Immuungerelateerde responscriteria die simulatie van de evaluatiecriteria voor responsen in vaste stof simuleren (irRC-RECIST)

- iPFS door verblind onafhankelijk centraal beoordeeld gemodificeerd irRC-RECIST
- OS in vakken met uitzondering van fase IVM1c per geval rapportageformulier (CRF)

-• Evalueren van de werkzaamheid van talimogene laherparepvec met pembrolizumab versus placebo met pembrolizumab, op basis van:

-> ORR, BOR, DRR, DOR, DCR (evaluatie van de respons door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling met behulp van de gemodificeerde RECIST 1.1-criteria met behulp van de irRC-RECIST-criteria)

• Evalueren van de veiligheid van talimogene laherparepvec met pembrolizumab versus placebo met pembrolizumab, op basis van de incidentie van tijdens de behandeling optredende en therapiegerelateerde ongewenste voorvallen en abnormale labresultaten.

- Evalueren van de gediagnosticeerde resultaten (PRO) in fase 3, zoals beoordeeld door de Europese Organisatie voor Onderzoek en Behandeling van Kanker (EORTC) Kwaliteit van Levens Vragenlijst
- Core 30 (QLQ-C30) Global Health Status / Quality of Life (GHS / QoL) abonnee.

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 3, multicentrische, open-label klinische studie.

Het is een dubbel-blinde, placebo-gecontroleerde, multicentrische, gerandomiseerde studie die de werkzaamheid, geëvalueerd op basis van PFS en OS, van de behandeling met talimogene laherparepvec in combinatie met pembrolizumab evalueert in vergelijking met pembrolizumab en placebo bij personen met niet-reseceerbaar melanoom stadium IIIB tot IVM1c. Ongeveer 660 personen zullen volgens een 1:1 verhouding gerandomiseerd worden om het volgende te ontvangen:

- Arm 1: talimogene laherparepvec plus pembrolizumab
- Arm 2: placebo plus pembrolizumab

De randomisatie zal gestratificeerd worden volgens het stadium van de ziekte: minder gevorderde stadia (IIIB, IIIC, en IVM1a) versus meer gevorderde stadia (IVM1b en IVM1c) en volgens een vroegere behandeling met een BRAF-inhibitor: geen vroegere BRAF-inhibitor versus BRAF-inhibitor met of zonder MEK-inhibitor. De personen zullen behandeld worden met talimogene laherparepvec in combinatie met pembrolizumab (arm 1) of placebo met pembrolizumab (arm 2) tot 24 maanden vanaf de eerste dosis van pembrolizumab of het einde van de behandeling om andere redenen zoals beschreven in Rubriek 3.1.2 van het protocol, afhankelijk van wat het eerst optreedt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosering en toediening van het onderzoeksmiddel van Amgen: Talimogene laherparepvec of placebo zal toegediend worden door intralesionale injectie in injecteerbare cutane, subcutane en ganglionaire laesies met of zonder echografische geleiding. Er mag geen onderzoeksmiddel worden toegediend in metastasen in viscerale organen. De eerste dosis van de dubbelblinde behandeling is maximaal 4,0 ml talimogene laherparepvec van 106 PFU (plaque-forming units)/ml, of placebo (hulpstoffen van de talimogene laherparepvec-formulering, zoals beschreven in de onderzoeksbrochure over talimogene laherparepvec). De tweede dosis van maximaal 4,0 ml talimogene laherparepvec van 108 PFU/ml of placebo dient te worden toegediend 21 (+ 3) dagen na de eerste dosis. De volgende doses van maximaal 4,0 ml talimogene laherparepvec van 108 PFU/ml of placebo dienen tot week 9 te worden toegediend om de 2 weken ($\pm$ 3 dagen) en daarna om de 3 weken ($\pm$ 3 dagen). Wanneer de dubbelblinde behandeling en pembrolizumab op dezelfde dag worden toegediend, dient eerst de dubbelblinde behandeling te worden toegediend. Dosering en toediening van het onderzoeksmiddel niet afkomstig van Amgen: Pembrolizumab zal iedere 3 weken ($\pm$ 3 dagen) intraveneus worden toegediend in een dosis van 200 mg. De tweede dosis pembrolizumab zal toegediend worden 21 (+3 dagen) na de eerste dosis. Zie Rubriek 6.2.2 voor meer informatie over de dosering en de toediening van pembrolizumab.

Inschatting van belasting en risico

RISICO:

Bijwerkingen van talimogene laherparepvec en pembrolizumab . Tijdens de bezoeken aan het ziekenhuis zal de patiënt onderzocht worden op bijwerkingen.

BELASTING:

Maximale studieduur is ca 2jaar + 60 maanden FU overleving

Contactpersonen

Publiek

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817ZK
NL

Wetenschappelijk

Amgen

Minervum 7061
Breda 4817ZK
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)

- Man of vrouw ≥ 18 jaar met histologisch bevestigde diagnose van melanoom stadium IIIB tot IVM1c bij wie chirurgie niet aanbevolen is. De proefpersonen dienen een meetbare ziekte te hebben en in aanmerking te komen voor de intralesionale toediening van de behandeling in cutane, subcutane of nodale laesies. De proefpersonen dienen een ECOG -performancestatus van 0 of 1 te hebben, alsook een adequate hematologische functie, leverfunctie, nierfunctie en stollingsfunctie.
- Proefpersonen met serine/threonine proteïne kinase B-Raf V600 (BRAFV600) wild-type tumoren mogen niet eerder systemische kankerbehandeling gekregen hebben bestaande uit chemotherapie, immunotherapie of een gerichte behandeling, gegeven in niet-adjuvante context voor niet-resecteerbaar melanoom stadium IIIB tot IVM1c. Proefpersonen met tumoren met een BRAFV600 (serine/threonine proteïne kinase B-Raf V600)-mutatie die eerder een behandeling hebben gehad met een BRAF-inhibitor, hetzij alleen, hetzij in combinatie met een MEK-inhibitor, als enige eerdere systemische behandeling, komen in aanmerking voor deelname aan fase 3 van dit onderzoek.
- Proefpersonen met BRAFV600-gemuteerd melanoom of een onbekende BRAFV600-mutatiestatus die geen BRAF-inhibitor hebben gekregen, komen ook in aanmerking voor fase 3 van dit onderzoek als eerstelijnsbehandeling als ze voldoen aan de volgende criteria: lactaatdehydrogenase (LDH) $<$ bovengrens van de normale waarden (ULN), geen klinisch significante tumorgerelateerde symptomen, en afwezigheid van snel progressief gemetastaseerd melanoom.
- Proefpersonen (BRAF mutant, wiltype en UNK) die eerder een adjuvante therapie voor melanoom hebben gekregen zullen niet uitgesloten worden, behalve dat eerdere adjuvante therapie met inhibitoren van PD-1 of PD-L1 niet is toegestaan. Als de proefpersoon echter een adjuvante therapie heeft gekregen, dient de behandeling minstens 28 dagen voor de opname in het onderzoek beëindigd te zijn.
- Proefpersonen dienen een tumormonster (gearchiveerd monster of recent genomen bipt) te hebben dat geschikt is voor evaluatie van PD-L1 voorafgaand aan de randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De proefpersonen mogen geen klinisch actieve cerebrale metastasen en / of carcinomatische meningitis hebben. Proefpersonen met tot 3 cerebrale metastasen mogen in het onderzoek worden opgenomen, op voorwaarde dat alle laesies adequaat behandeld zijn met stereotactische radiotherapie, craniotomie, of *gamma knife*-therapie, zonder tekenen van progressie, en dat ze geen steroïden nodig hebben, gedurende minstens 2 maanden voor de opname in het onderzoek.

Carcinomatische meningitis is uitgesloten, ongeacht de klinische stabiliteit

- De proefpersonen mogen niet één van de volgende hebben: primair uvea- of mucosaal melanoom, een voorgeschiedenis of tekenen van melanoom geassocieerd met immunodeficiëntie, of een voorgeschiedenis van een andere maligniteit tijdens de afgelopen 3 jaar met uitzondering van de eerdere maligniteiten vermeld in Rubriek 4.1.3.
- De proefpersonen mogen niet eerder zijn behandeld met de volgende geneesmiddelen: T-VEC of een ander oncolytisch virus, pembrolizumab of een andere inhibitor van PD-1, PD-L1 of (programmed cell death ligand 2)PD-L2.
- Eerdere behandeling met andere immunotherapieën is alleen toegestaan in adjuvante context.
- Proefpersonen mogen geen voorgeschiedenis of tekenen van symptomatische auto-immune glomerulonefritis, vasculitis of een andere symptomatische auto-immuunziekte hebben en mogen geen gedocumenteerde voorgeschiedenis van een auto-immuunziekte of syndroom hebben waarvoor in de afgelopen 2 jaar een systemische behandeling nodig was behalve vitiligo of inmiddels verdwenen astma/atopie als kind, en ze mogen geen tekenen vertonen van klinisch significante immunosuppressie.
- Proefpersonen mogen geen actieve herpetische huidlaesies of eerdere complicaties van een herpesinfectie hebben en mogen geen intermitterende of chronische behandeling met een antiherpesmiddel nodig hebben, behalve voor intermitterend topisch gebruik.

Raadpleeg voor een volledige lijst van de geschiktheidscriteria Hoofdstuk 4.1.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-08-2017

Aantal proefpersonen: 15
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Genetisch gemodificeerde organisme
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Imlygic
Generieke naam: Talimogene Laherparepvec
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Keytruda
Generieke naam: Pembrolizumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 03-02-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-01-2017
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-02-2017
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-03-2017
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-04-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-01-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-07-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-08-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-02-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2014-000185-22-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02263508
CCMO	NL54270.000.16

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 30-09-2021

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

02-07-2021