

Een overkoepelend, open-label, fase 1/2-onderzoek met wisselende groepen naar onderzoeksmiddelen met of zonder pembrolizumab bij deelnemers met PD-1/L1-refractair lokaal gevorderd of gemetastaseerde urotheelcarcinoom (KEYMAKER-U04): Deelonderzoek 04A

Gepubliceerd: 12-10-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506384-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair: • Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van MK2140 • Evaluatie van objectief responspercentage (ORR) van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51831

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-04A

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

blaaskanker, niet te opereren of uitgezaaide UC

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: fase 1/2, MK-2140, urotheelcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Bijwerking (AE's)
- Staken van de onderzoeksinterventie als gevolg van AE's
- Objectieve respons (OR): complete respons (CR) of gedeeltelijke respons (PR)

Secundaire uitkomstmaten

- DOR: voor deelnemers die CR of PR bereikten, wordt DOR gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste gedocumenteerde bewijs van CR of PR tot ziekteprogressie of overlijden door willekeurige oorzaak, afhankelijk van wat zich als eerste voordoet.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lokaal gevorderd of metastatisch urotheelcarcinoom (mUC) is een ernstige en ongeneeslijke aandoening met een slechte overleving op lange termijn en een hoge onvervulde medische behoefte.

Anti-PD-1/L1-middelen zijn goedgekeurd voor de adjuvante behandeling van spierinvasieve blaaskanker met een hoog risico en voor de behandeling van lokaal gevorderde en mUC in de 1L-setting voor cisplatine-ongeschikte patiënten met PD-L1 CPS ≥ 10 ; voor patiënten die niet in aanmerking komen voor

platinabevattende chemotherapie, ongeacht de PD-L1-status, en als onderhoudstherapie voor een subgroep van patiënten die op platina gebaseerde chemotherapie hebben gekregen.

Anti-PD-1/L1-middelen zijn ook goedgekeurd in de 2L-setting bij patiënten die als platina-refractair UC worden beschouwd. Ondanks de blijvende klinische voordelen van het gebruik van deze middelen, heeft een groot deel van de patiënten een ziekte die ofwel geen klinische respons vertoont, ofwel een respons die wordt gevolgd door progressie die daaropvolgende behandelingen vereist.

De patiënten die het beste reageren op anti-PD-1/L1-therapieën hebben een langer OS, maar degenen die geen respons hebben, ontwikkelen snel een progressieve ziekte. De taskforce Society for Immunotherapy of Cancer heeft klinische definities opgesteld voor resistentie tegen PD-1/L1-remmers in 3 verschillende scenario's: 1) primaire resistentie, 2) secundaire resistentie en 3) ziekteprogressie na stopzetting of stopzetting van PD-1/L1 remmers. Deze patiëntenpopulatie die resistent is tegen immunotherapie vertegenwoordigt een belangrijke on vervulde medische behoefte vanwege de zeer beperkte beschikbare behandelingsopties en vereist daarom de ontwikkeling van nieuwe behandelingen.

Het onderzoeksmiddel MK2140 in deze studie kan de responsiviteit verbeteren van tumoren die resistent of ongevoelig zijn voor anti-PD-1/L1-therapie.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506384-34-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

- Beoordeling van de veiligheid en verdraagbaarheid van MK2140
- Evaluatie van objectief responspercentage (ORR) van MK2140 zoals beoordeeld op grond van BICR conform RECIST 1.1

Secundair:

- Evaluatie van de duur van respons (DOR) bij MK2140 zoals beoordeeld op grond van BICR conform RECIST 1.1

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 1/2 deelonderzoek van MK2140 bij PD-1/L1-refractair lokaal gevorderd of mUC. Het onderzoek wordt uitgevoerd bij individuen van minstens 18 jaar met PD-1/L1-refractair lokaal gevorderd/inoperabel of metastatisch UC die worden behandeld met MK2140.

In dit deelonderzoeksprotocol wordt een opzet toegepast waarin in de toekomst nieuwe experimentele-behandelingsgroepen worden geopend voor deelname met wisselende groepen (rolling basis) ter evaluatie van nieuwe onderzoeksbehandelingen met of zonder pembrolizumab. Daarom zal het totaal aantal deelnemers afhangen van het aantal experimentele-behandelingsgroepen dat er is.

Ongeveer 40 deelnemers doen mee aan in dit onderzoek.

Het totaal aantal experimentele-behandelingsgroepen zal afhangen van het aantal onderzoeksmiddelen dat wordt geëvalueerd.

In de eerste en huidige behandelingsgroep (arm A), krijgen alle proefpersonen MK2140 als een IV infuus in 3 wekelijkse cycli waarbij MK2140 gegeven wordt op dag 1 en dag 8 van iedere cyclus.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het totaal aantal experimentele behandelingsgroepen in dit onderzoek hangt af van het aantal onderzoeksmiddelen dat wordt geëvalueerd. In dit onderzoeksprotocol is minstens 1 experimentele-behandelingsgroep (arm A) In arm A is het onderzoeksmiddel MK2140 dat op dag 1 en dag 8 gegeven wordt tijdens iedere Q3W cyclus (zie protocol sectie 10.6.2.2) MK2140 is een infuusoplossing met een dosering van 10 mg/ml dat gegeven wordt als 2 mg/kg infuus.

Inschatting van belasting en risico

Voor deze studie zullen proefpersonen worden blootgesteld aan invasieve procedures zoals biopsie, bloedafname, IV-infusies, CT-MRI of botskans, lichamelijk onderzoek en zal patiënten worden gevraagd om het ziekenhuis regelmatig te bezoeken.

Patiënten krijgen IMP op dag 1 en 8 in cycli van drie weken. Er kan niet worden gegarandeerd dat deelnemers aan klinische onderzoeken direct baat hebben bij onderzoeksbehandeling tijdens deelname, aangezien klinische onderzoeken zijn ontworpen om informatie te verschaffen over de veiligheid en werkzaamheid van een onderzoeksmiddel.

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. Heeft een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van lokaal gevorderd/inoperabel of mUC in het nierbekken, urineleider (hogere urinewegen), blaas of urinebuis. Deelnemers met niet-urotheliale tumoren, waaronder zuiver plaveiselcelcarcinoom, zuiver adenocarcinoom waaronder urachale adenocarcinomen, neuro-endocriene tumoren en mesenchymale tumoren, komen niet in aanmerking.
2. Heeft meetbare ziekte zoals beoordeeld door het onderzoekscentrum en geverifieerd op grond van BICR conform RECIST 1.1.
3. Heeft voor PD 1/L1 ongevoelig lokaal gevorderd of mUC zoals aangetoond op grond van:
OFWEL
ziekteprogressie tijdens behandeling of na behandeling met een anti PD 1/L1 mAb voor lokaal gevorderd/inoperabel of mUC toegediend ofwel als monotherapie of in combinatie met andere controlepuntremmers of andere therapieën. Bij deze deelnemers wordt behandeling met anti PD 1/L1 mAb gedefinieerd door te voldoen

aan ALLE volgende criteria:

- a. Heeft minstens 2 doses gekregen van een geregistreerde anti PD 1/L1 mAb.
- b. Heeft radiografische ziekteprogressie laten zien tijdens behandeling of na behandeling met een anti PD 1/L1 mAb volgens het oordeel van de onderzoeker.
- c. Ziekteprogressie is radiografisch vastgelegd door de onderzoeker binnen 12 weken na de laatste dosis anti PD 1/L1 mAb.

OF

Heeft recidiverende ziekte tijdens behandeling of na behandeling met een anti PD 1/L1 mAb voor MIUC toegediend als monotherapie. Bij deze deelnemers wordt behandeling met anti PD 1/L1 mAb gedefinieerd door te voldoen aan ALLE volgende criteria:

- a. Heeft minstens 2 doses gekregen van een geregistreerde anti PD 1/L1 mAb.
 - b. Heeft radiografische recidiverende ziekte laten zien tijdens behandeling met een anti PD 1/L1 mAb of binnen 6 maanden na afronding van de behandeling volgens het oordeel van de onderzoeker.
4. Deelnemers die werden behandeld met een anti PD 1/L1 mAb voor de behandeling van lokaal gevorderd/inoperabel of mUC, moeten ziekteprogressie hebben laten zien tijdens behandeling of na behandeling met een anti PD 1/L1 mAb volgens het oordeel van de onderzoeker. Indien beschikbaar dienen scans van voor behandeling met een anti PD 1/L1 of met het laagste punt tijdens behandeling met een anti PD 1/L1 mAb, en scans waarop radiografische ziekteprogressie binnen 12 weken (84 dagen) na de laatste dosis van een anti PD 1/L1 mAb is vastgelegd, te worden ingediend bij de iCRO.

Deelnemers die werden behandeld met een anti PD 1/L1 mAb voor de behandeling van MIUC, moeten recidiverende ziekte hebben laten zien tijdens behandeling of binnen 6 maanden na afronding van behandeling volgens het oordeel van de onderzoeker. Indien beschikbaar dienen een scan van voor behandeling met een anti PD 1/L1 mAb en een scan waarop radiografische recidiverende ziekte is vastgelegd, te worden ingediend bij de iCRO.

5. Deelnemers moeten een gearcheveerd tumorweefselmonster verstrekken of een recent afgenomen kern- of excisiebiopsie van een tumorlaesie die UC vertoont, niet eerder is bestraald en geschikt is voor biomarkerevaluatie. Een recent afgenomen biopsie heeft grote voorkeur, maar is niet noodzakelijk als gearcheveerd weefsel evalueerbaar is.

6. Heeft een ECOG-prestatiestatus van 0 tot 1 (zoals beoordeeld binnen 7 dagen na de eerste dosis van de onderzoeksinterventie; zie bijlage 10).

7. Toxische effect(en) zijn na de meest recente voorgaande therapie verminderd tot graad 1 of minder (behalve alopecia).

8. Heeft adequate orgaanfunctie. Monsters moeten binnen 7 dagen worden afgenomen voor de start van de onderzoeksbehandeling.

9. Deelnemers zijn man of vrouw, ≥ 18 jaar op het moment dat de gedocumenteerde ICF wordt verstrekt.

10. Mannelijke deelnemers komen in aanmerking voor deelname als ze instemmen met de anticonceptievoorwaarden voor de experimentele-behandelingsgroep waaraan ze zijn toegewezen

- Gebruik van anticonceptie door mannen dient overeen te komen met plaatselijke regelgeving ten aanzien van anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen

aan klinische onderzoeken. Als de anticonceptievereisten voor het plaatselijke indicatiegebied voor een van de onderzoeksinterventies strikter zijn dan de bovenstaande vereisten, dan dienen de vereisten voor het plaatselijke indicatiegebied te worden gevolgd.

11. Vrouwelijke deelnemers komen in aanmerking voor deelname als ze instemmen met de anticonceptievoorwaarden voor de experimentele-behandelingsgroep waaraan ze zijn toegewezen.

12. De deelnemer (of wettelijk aanvaardbare vertegenwoordiger) heeft gedocumenteerde geïnformeerde toestemming voor het onderzoek gegeven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft een bekende bijkomstige niet-urotheliale maligniteit met progressie of had actieve behandeling nodig binnen 3 jaar voorafgaand aan randomisatie/toewijzing in het onderzoek.
2. Heeft bekende actieve metastasen in het CZS en/of meningitis carcinomatosa.
3. Heeft bekende overgevoeligheid voor werkzame bestanddelen of een van de hulpstoffen, waaronder eerder klinisch significante overgevoeligheidsreactie op behandeling met pembrolizumab of andere onderzoeksmiddelen die in dit onderzoek worden geëvalueerd.
4. Heeft eerder systemische antikankertherapie gehad waaronder onderzoeksmiddelen binnen 4 weken voor randomisatie/toewijzing.
5. Heeft een actieve infectie waarvoor systemische therapie nodig is.
6. Heeft eerdere radiotherapie gehad binnen 2 weken na eerste dosis met onderzoeksinterventie. Deelnemers moeten zijn hersteld van alle aan straling verwante toxiciteiten, mogen geen corticosteroïden nodig hebben en geen bestralingspneumonitis hebben.
7. Heeft zware operatie ondergaan (<3 weken voor eerste dosis met onderzoeksbehandeling).
8. Heeft een levend of levend verzwakt vaccin gehad binnen 30 dagen vóór de eerste dosis met onderzoeksbehandeling. Toediening van dode vaccins is toegestaan.
9. Doet momenteel mee aan of heeft deelgenomen aan een onderzoek naar een onderzoeksmiddel of heeft een onderzoekshulpmiddel gebruikt binnen 4 weken vóór de eerste dosis met onderzoeksbehandeling.
10. Heeft bekende geschiedenis met humaan immunodeficiëntievirus (hiv; hiv 1/2 antilichamen).
11. Heeft bekende geschiedenis van infectie met hepatitis B (gedefinieerd als HBsAg reactief) of bekend hepatitis C virus (gedefinieerd als HCV RNA [kwalitatief] is gedetecteerd).
12. Heeft een geschiedenis of heeft momenteel aanwijzingen voor een aandoening, therapie of laboratoriumafwijking die de resultaten van het onderzoek zou kunnen troebelen, de deelname voor de volle duur van het onderzoek in de weg staat of dat het niet in het belang is van de deelnemer is om deel te nemen

volgens het oordeel van de behandelende onderzoeker.
13. Heeft een allogeen weefsel-/niet-hol orgaantransplantaat gehad.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	16-01-2023
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Zilovertamab vedotin
Generieke naam:	MK-2140

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2022

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2023
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
CTIS	CTIS2023-506384-34-00
EudraCT	EUCTR2020-004544-28-NL
Ander register	IND 152,554
CCMO	NL82488.056.22