

Fase 1b/2 onderzoek naar pembrolizumab (MK3475) combinatiebehandelingen bij patiënten met uitgezaaide castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) (KEYNOTE-365)

Gepubliceerd: 01-07-2021 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506987-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. 1) Doel: de veiligheid en verdraagbaarheid van de pembrolizumab-combinatietherapie evalueren. 2) Doel: Schatten van de PSA...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52154

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-365

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

prostaatcarcinoom, prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Farmaceutische Industrie

Overige ondersteuning: Merck;Sharp and Dohme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: castratieresistent, combinatiebehandelingen, prostaatkanker, uitgezaaid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling (en) en hypothese (n)

- 1) Doel: de veiligheid en verdraagbaarheid van de pembrolizumab-combinatietherapie evalueren.
- 2) Doel: Schatten van de PSA-respons van de pembrolizumab-combinatietherapie.
- 3) Doelstelling: Schatten van het overall response rate (ORR) op basis van RECIST 1.1 beoordeeld door BICR.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Tijd tot PSA-progressie
- 2) Overall response rate (ORR)
- 3) Radiografische progressievrije overleving (rPFS)
- 4) Overall survival (OS)
- 5) Duration of response (DOR) op basis van RECIST 1.1
- 6) Disease control rate (DCR) op basis van RECIST 1.1
- 7) Alleen voor cohort A:
 - reactie volgens RECIST 1.1 door BICR
 - PSA-responspercentage
 - conversie in het aantal circulerende tumorcellen (CTC).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prostaatkanker is wereldwijd een van de meest gediagnosticeerde kankersoorten en de tweede grootste oorzaak van kankergerelateerd overlijden bij mannen. Er blijft een on vervulde medische behoefte voor patiënten met mCRPC met ziekteprogressie na behandeling met een NHA en/of een chemotherapie op basis van docetaxel.

Pembrolizumab is een monoklonaal antilichaam met hoge specificiteit van binding aan de PD-1-receptor (programmed cell death), waarmee de interactie met ligand PD-L1 en ligand PD-L2 wordt geremd. Op basis van preklinische in-vitro gegevens heeft pembrolizumab een hoge affiniteit en krachtige receptorblokkerende activiteit voor PD-1. Pembrolizumab heeft een aanvaardbaar preklinisch veiligheidsprofiel en is in klinische ontwikkeling als een intraveneuze (IV) immunotherapie voor gevorderde maligniteiten. Keytruda® (pembrolizumab) wordt al voor verschillende indicaties voorgeschreven.

De PD-1-receptor-ligandinteractie is een belangrijke route die door tumoren wordt *gekaapt* om immuuncontrole te onderdrukken. De normale functie van PD-1, dat onder gezonde omstandigheden tot expressie wordt gebracht op het celoppervlak van geactiveerde T-cellen, is het afreguleren van ongewenste of buitensporige immuunresponsen, waaronder auto-immuunreacties. De PD-1/PD-L1-route is hiermee een aantrekkelijk doelwit voor therapeutische interventie bij mCRPC.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506987-15-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

- 1) Doel: de veiligheid en verdraagbaarheid van de pembrolizumab-combinatietherapie evalueren.
- 2) Doel: Schatten van de PSA-respons op de pembrolizumab-combinatietherapie.
- 3) Doelstelling: Schatten van de overall response rate (ORR) op basis van RECIST 1.1 beoordeeld door BICR.

Onderzoekopzet

Dit is een niet-gerandomiseerde (met uitzondering van Cohort I en J die 1: 1 gerandomiseerd zijn), multicenter, multicohort, open-label, fase Ib /

II-onderzoek met pembrolizumab (MK-3475) combinatietherapie bij personen met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC).

Ongeveer 1200 deelnemers worden toegewezen aan een van de cohorten. Screeningsprocedures moeten binnen 42 dagen voorafgaand aan de behandeling worden afgerond. Proefpersonen zullen worden toegewezen aan een van de volgende cohorten op basis van eerdere behandeling voor mCRPC en andere geschiktheidscriteria voor elk cohort. De door de onderzoeker gekozen standaardzorg zal ook worden gebruikt om proefpersonen toe te wijzen vanwege enige overlap in toelatingscriteria. In cohorten A, B, C, D, E, G en J zullen proefpersonen met adenocarcinoom (AC) worden opgenomen; Cohorten F, H en I zullen proefpersonen includeren met behandelingsgerelateerde neuro-endocriene (t-NE) kanker.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort A (AC) (gesloten): Pembrolizumab 200 mg intraveneus (IV) elke 3 weken (Q3W) + olaparib 400 mg (capsules) / 300 mg (tabletten) oraal (PO) tweemaal per dag (bid) Cohort B (AC) (gesloten): Pembrolizumab 200 mg IV q3w + docetaxel 75 mg / m² IV Q3W + prednison 5 mg PO bid Cohort C (AC) (gesloten): Pembrolizumab 200 mg IV q3w + enzalutamide 160 mg PO elke dag (QD) Cohort D (AC) (gesloten): Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + abirateronacetaat 1000 mg PO qd + prednison 5 mg PO bid Cohort E (AC): Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + lenvatinib 20 mg PO QD Cohort F (t-NE): Pembrolizumab 200 mg IV elke 3 weken + lenvatinib 20 mg PO QD Cohort G (AC): Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + MK-7684 (vibostolimab) 200 mg IV Q3W coformulatie (MK-7684A) Cohort H (t-NE): Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + MK-7684 (vibostolimab) 200 mg IV Q3W coformulatie (MK-7684A) Cohort I (t-NE): De proefpersonen zullen willekeurig worden toegewezen in een verhouding van 1: 1 om chemotherapie te krijgen met (arm 1) of zonder pembrolizumab (arm 2); beide armen zijn t-NE. Arm 1: Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + carboplatine getitreerd tot een AUC van 5 IV Q3W op dag 1 + etoposide 100 mg / m² IV Q3W op dag 1, 2 en 3. Arm 2: Carboplatine getitreerd tot een AUC van 5 IV Q3W op dag 1 + etoposide 100 mg / m² IV Q3W op dag 1, 2 en 3. Cohort J (AC): Ongeveer 20 deelnemers zullen worden ingeschreven in het initiële cohort om belzutifan monotherapie 120 mg te ontvangen QD (Arm J1). Als een werkzaamheidssignaal wordt gedetecteerd in de monotherapiearm op basis van een totaliteit van bewijsmateriaal, cohort J kan worden uitgebreid waarbij de volgende 180 deelnemers 1:1 worden gerandomiseerd om belzutifan 120 mg QD te ontvangen (Arm J1) of belzutifan 120 mg QD en pembrolizumab 200 mg Q3W (Arm J2), ongeveer 90 per arm in de expansie cohort. Arm J1 zal de veiligheid en werkzaamheid van belzutifan monotherapie onderzoeken. Arm J2 zal de veiligheid onderzoeken en werkzaamheid van de combinatie van belzutifan en pembrolizumab. Verkennende analyses van tussengroepen vergelijkingen voor Cohort J zonder formele hypothesetests kunnen in deze schattingsstudie worden uitgevoerd. Arm J1: Belzutifan 120 mg QD Arm J2: Pembrolizumab 200 mg IV Q3W + belzutifan 120 mg QD Opmerking: (amendement 08), Cohorten A, B, C en D zijn volledig ingeschreven en gesloten voor inschrijving

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek zullen patiënten worden blootgesteld aan invasieve procedures zoals het nemen van een biopsie bij de eerste visite, bloedafnames, aanleggen van infuuslijn, CT-MRI- of botscans, lichamelijke onderzoeken, mogelijk confronterende vragenlijsten en er wordt gevraagd om opgeregelde tijden voor een bezoek naar het ziekenhuis te komen. Patiënten zullen verschillende combinatie therapieën toegediend krijgen tijdens een drie-weekse cyclus tot een maximum van 35 behandelingen.

Het kan niet worden gegarandeerd dat deelnemers aan klinische onderzoeken rechtstreeks baat ondervinden van de studie-interventie tijdens de deelname, omdat klinische onderzoeken zijn bedoeld om informatie te verkrijgen over de veiligheid en werkzaamheid van een experimenteel geneesmiddel. Pembrolizumab werd toegediend aan een groot aantal kankerpatiënten met een grondig gekenmerkt veiligheidsprofiel en is goedgekeurd voor de behandeling van meerdere soorten kanker. Over het algemeen wordt pembrolizumab goed verdragen in doses tot 10 mg/kg om de 2 weken (Q2W). Pembrolizumab bleek ook klinische antitumoractiviteit en doeltreffendheid te vertonen bij verschillende soorten kanker.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Hier worden de belangrijkste inclusiecriteria genoemd. Voor een complete lijst van inclusiecriteria per cohort, verwijs ik u naar het onderzoeksprotocol. - Bereid en in staat zijn om gedocumenteerde schriftelijk geïnformeerde toestemming/instemming te geven voor het onderzoek - leeftijd van 18 of ouder op dag van ondertekening informatie- en toestemmingsformulier - lijden aan een histologisch of cytologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat zonder kleincellige histologie (cohort A-E, G, J) - lijden aan t-NE prostaatkanker, gedefinieerd door $\geq 1\%$ neuroendocrine cellen in de metastasis - tumorweefsel hebben afgeestaan van week weefsel dat nog niet bestraald werd - progressie van de prostaatkanker hebben in de 6 maanden voorafgaand aan de screening - progressie vertonen indien de proefpersoon anti-androgeenbehandeling kreeg voorafgaand aan inschrijving - aanhoudende androgeendeprivatie hebben met een serumtestosteron van $< 50\text{ng/dl}$ - proefpersonen die botresorptie krijgen moeten gedurende ≥ 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling stabiele doses hebben ontvangen - proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten instemmen met het gebruik van een adequate vorm van anticonceptie vanaf de eerste dosis onderzoeksbehandeling tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling - adequate orgaanfunctie vertonen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hier worden de belangrijkste exclusiecriteria genoemd. Voor een complete lijst van exclusiecriteria per cohort, verwijs ik u naar het onderzoeksprotocol. - heeft een eerder mAb tegen kanker gehad binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste behandelingsdosis, of is niet hersteld van AE's als gevolg van mAb's die meer dan 4 weken voorafgaand aan de eerste behandelingsdosis zijn toegediend - neemt momenteel deel aan een onderzoek naar een experimenteel middel en krijgt een onderzoeksbehandeling of heeft binnen 4 weken voor de toewijzing van de behandeling deelgenomen aan een onderzoek naar een experimenteel middel

- heeft een diagnose van immuundeficientie of systemische therapie met steroiden of een andere vorm van immuunsuppressieve therapie binnen 7 dagen voor de toewijzing van de behandeling
- als een proefpersoon een zware operatie heeft ondergaan, moet hij voldoende zijn hersteld van de toxiciteit/complicaties van de interventie alvorens te beginnen met de behandeling
- werd eerder behandeld met radium of met andere therapeutische radiofarmaceutica voor prostaatkanker
- heeft een bijkomende maligniteit die progressie heeft vertoond of actieve behandeling vereiste binnen de afgelopen 3 jaar
- aanwezigheid van een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist was
- heeft voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis/interstitiële longziekte waarvoor behandeling met steroiden nodig was, of heeft momenteel pneumonitis/interstitiële longziekte
- heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist
- heeft een voorgeschiedenis van, of huidige aanwijzingen voor, een aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren, de deelname voor de hele onderzoeksduur zou kunnen belemmeren of die maakt dat naar de mening van de behandelende onderzoeker, deelname niet in het belang van de proefpersoon is
- heeft bekende psychiatrische of aan middenenemisbruik gerelateerde stoornissen die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden bemoeilijken
- heeft eerder deelgenomen aan ander onderzoek naar pembrolizumab of heeft eerdere therapie gekregen met een anti-PD-1, anti-PD-L1 en anti-PD-L2 middel
- heeft een bekende voorgeschiedenis van HIV
- heeft een actief hepatitis B-of C-virus
- heeft een levend vaccin ontvangen binnen 30 dagen na de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling
- heeft kruidenproducten gebruikt die hormonale activiteit kan hebben tegen prostaatkanker en/of waarvan bekend is dat ze PSA-waarden doen dalen binnen 4 weken voorafgaand aan de toewijzing van de behandeling
- heeft bekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel en/of carcinoomateuze meningitis
- heeft eerder chemotherapie, gerichte klein-moleculaire behandeling, behandeling met abirateronacetaat of enzalutamide of radiotherapie gekregen binnen 2 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling of is niet voldoende hersteld van AE's door eerder toegediende middelen
- heeft een "superscan" botscan
- heeft eerder een transplantatie van een solide orgaan of beenmerg ondergaan

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	12-05-2022
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatine
Generieke naam:	Carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lenvatinib
Generieke naam:	Lenvatinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Vibostolimab
Generieke naam:	Vibostolimab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xtandi
Generieke naam:	Enzalutamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-07-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-01-2022

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-05-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

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	CTIS2023-506987-15-00
EudraCT	EUCTR2016-002312-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02861573
CCMO	NL75767.028.21