

Een open-label, multicentrisch fase 2-onderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab plus lenvatinib in combinatie met belzutifan bij meerdere solide tumoren

Gepubliceerd: 08-06-2021 Laatste bijgewerkt: 19-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503905-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De belangrijkste doelstellingen van dit onderzoek zijn: - Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54355

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK6482-016

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Solide tumoren

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Combinatie, Fase 2, Meerdere solide tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair resultaat voor het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid

- Dosisbeperkende toxiciteiten (dose-limiting toxicities, DLT*s) (alleen in de veiligheidsinloophase).
- Bijwerkingen (adverse events, AE*s).
- Stopzettingen van onderzoeksinterventies omwille van AE*s.

Primair resultaat voor het evalueren van ORR

- Objectieve respons (OR): volledige respons (complete response, CR) of gedeeltelijke respons (partial response, PR).

Secundaire uitkomstmaten

- DOR: de tijd vanaf het eerste gedocumenteerde bewijs van CR of PR tot ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.
- Ziektecontrole (disease control, DC): beste algemene respons van CR, PR of stabiele ziekte (stable disease, SD) na ≥ 6 weken (het begin van het venster

voor de eerste geplande scan).

- PFS: de tijd vanaf de eerste dag onderzoeksinterventie tot de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

- OS: de tijd vanaf de eerste dag van de onderzoeksinterventie tot overlijden door welke oorzaak dan ook.

- OR, DOR, DC en PFS

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het immuunmodulerende effect van lenvatinib kan leiden tot een krachtig combinatie-effect met PD-1/L1-signaalklokkers. Op basis van de preklinische bevindingen worden pembrolizumab en lenvatinib onderzocht bij meerdere solide tumoren in klinische fase 2- en fase 3-onderzoeken. Deze combinatie heeft klinische werkzaamheid laten zien bij verschillende tumortypes, heeft een beheersbaar veiligheidsprofiel aangetoond en is momenteel goedgekeurd voor endometriumkanker (niet-MSI-H) met versnelde goedkeuring.

De wetenschappelijke rationale voor het combineren van belzutifan met pembrolizumab en lenvatinib komt voort uit de rol van hypoxiesignalering en HIF-2 α bij meerdere afwaartse voorvallen. De rol van HIF-2 α bij hypoxiesignalering en -activatie van afwaartse routes gerelateerd aan cel-overleving, angiogenese, metastasen en tumorprogressie is relevant bij HCC. Er wordt ook een synergetisch effect verwacht met de toevoeging van belzutifan aan het doublet door de remming van pathogene angiogenese, opregulatie van immuunrespons door afname van TAM*s, en het overwinnen van resistentie tegen TKI*s als gevolg van de rol van HIF-2 α overexpressie in het mediëren van resistentie tegen VEGFR TKI*s zoals sorafenib.

De klinische rationale voor het bestuderen van de triplet van belzutifan,

pembrolizumab en lenvatinib bij de voorgestelde indicaties komt van veelbelovende doublet-antitumoractiviteit (pembrolizumab plus lenvatinib) en een beheersbaar veiligheidsprofiel; de toevoeging van een HIF-2 α -remmer zal naar verwachting de antitumoractiviteit en klinische respons verbeteren op basis van de hierboven voorgestelde wetenschappelijke rationale.

De tumortypes die in dit onderzoek zijn opgenomen, zijn hepatocellulaire kanker (HCC), colorectale kanker (CRC), pancreatisch ductaal adenocarcinoom (PDAC) en galwegkanker (BTC).

Voor HCC is het belang van de angiogenese route, de werkzaamheid van immuuncheckpointremmers, de mogelijkheid van synergisme door combinatie met HIF-2 α -remmer bij het remmen van pathogene angiogenese, en het overwinnen van resistentie tegen TKI*s een rationale om de werkzaamheid en veiligheid van de tripletcombinatie in de 1L-setting te bestuderen.

Voor CRC is er een hoge onvervulde behoefte aan doeltreffende behandelingsopties bij gemetastaseerde CRC na progressie op ten minste 2 eerdere behandelingen (3L of meer), vooral bij niet-MSIH/dMMR CRC, en zijn er nieuwe behandelingscombinaties nodig.

Over het algemeen is het voordeel van latere behandelingen na behandeling met 1L zeer beperkt voor PDAC en overlijden de meeste patiënten aan hun ziekte (de ORR in 2L/3L is ongeveer 15%) [Wang-Gillam, A., et al 2016]. Daarom is er een enorme onvervulde behoefte aan nieuwe behandelingen in de 2L of latere setting voor PDAC.

Hoewel er veelbelovende nieuwe gerichte therapieën beschikbaar komen voor galwegkanker met genomische wijzigingen zoals hierboven vermeld, zoals pemigatinib (voor FGFR2-wijzigingen), met goede antitumoractiviteit bij een kleine subgroep van patiënten, heeft een overgrote meerderheid van de patiënten geen doeltreffende behandelingsopties. Daarom is er een hoge onvervulde medische behoefte aan nieuwe behandelingscombinaties in de 2L- of latere behandelingssetting bij gevorderde galwegkanker.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503905-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De belangrijkste doelstellingen van dit onderzoek zijn:

- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de combinatie van pembrolizumab en lenvatinib en belzutifan.
- Het evalueren van de bevestigde objectieve responsratio (ORR) volgens RECIST 1.1 zoals beoordeeld door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (blinded independent central review, BICR)

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerd, open-label, multicentrisch fase 2-onderzoek naar pembrolizumab plus lenvatinib in combinatie met belzutifan met deelnemerscohorten voor CRC (niet-MSI-H/dMMR), HCC, PDAC en BTC, esophageal SCC. Ongeveer 240 deelnemers (30 per cohort) die voldoen aan alle inclusiecriteria en geen van de exclusiecriteria, zullen worden ingeschreven (met een mogelijkheid tot 70 deelnemers per tumortype extra), inclusief deelnemers uit de inloophase voor veiligheid op het gekozen dosisniveau.

Er wordt een veiligheidsinloophase uitgevoerd met behulp van het mTPI-ontwerp (doel DLT-percentage van 30%) voor:

- deelnemers met HCC afzonderlijk (totaal N hangt af van het aantal beoordeelde dosisniveaus, maar moet maximaal 10 DLT-evalueerbare deelnemers omvatten op dosisniveau 0 of een dosisniveau dat zal worden gekozen om verder te gaan); en
- deelnemers met CRC, PDAC of BTC (samengevoegd; totaal N zal afhangen van het aantal beoordeelde dosisniveaus, maar moet maximaal 15 DLT-evalueerbare deelnemers omvatten op dosisniveau 0 of een dosisniveau dat zal worden gekozen om verder te gaan).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle cohorten krijgen: Q6W 400mg Pembrolizumab, dagelijks 20mg Lenvatinib (voor HCC, 8mg bij <60kg of 12mg bij >60kg) en dagelijk 120mg Belzutifan.

Inschatting van belasting en risico

Het kan niet worden gegarandeerd dat deelnemers aan klinische onderzoeken rechtstreeks baat ondervinden van de behandeling tijdens de deelname, omdat klinische onderzoeken zijn bedoeld om informatie te verkrijgen over de veiligheid en werkzaamheid van een onderzoeksmiddel.

Zoals beschreven in paragraaf 2.1 van het protocol, heeft de combinatie van pembrolizumab en lenvatinib veelbelovende werkzaamheidssignalen laten zien bij patiënten met HCC, CRC (niet-MSI-H/dMMR) en BTC. De toevoeging van de HIF-2 α -remmer, belzutifan, om de responspercentages te verbeteren bij deze indicaties van grote onvervulde behoeften, waaronder PDAC, wordt gerechtvaardigd door de rol die HIF-2 α speelt bij tumorhypoxiesignalering en afwaartse effecten op de bevordering van angiogenese, celproliferatie, metastase en een rol bij het verlenen van resistentie tegen TKI*s (bv. HCC). We verwachten dat de nieuwe drievoudige combinatie van belzutifan, pembrolizumab en lenvatinib de ORR kan verbeteren bij de tumortypes die worden bestudeerd in de combinatie pembrolizumab/lenvatinib, en duurzaam klinisch voordeel kan opleveren. Er zijn momenteel geen klinische gegevens voor de tripletcombinatie van pembrolizumab, lenvatinib en belzutifan bij welk tumortype dan ook en er zijn geen klinische gegevens voor de combinatie van pembrolizumab plus lenvatinib bij PDAC. De mogelijke risico*s van deze nieuwe combinatie kunnen echter verhoogde toxiciteit, onverdraagbaarheid of onverwachte bijwerkingen van het geneesmiddel zijn. Sommige van deze onverwachte bijwerkingen zijn anemie, hypoxie en hepatotoxiciteit. Vermeende risico*s in verband met de combinatie van

pembrolizumab en lenvatinib plus belzutifan, in aanvulling op het bekende veiligheidsprofiel van elk middel alleen, zijn hypoxie en anemie met verhoogde frequentie en/of ernst.

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)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Diagnose van een van de volgende gevorderde (niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde) solide tumoren, gedocumenteerd door histopathologie of cytopathologie.

- HCC
- CRC
- PDAC
- BTC
- ESCC

2. ziekteprogressie hebben vertoond tijdens of sinds de meest recente behandeling (niet van toepassing op nieuw gediagnosticeerde niet-reseceerbare of gemetastaseerde HCC)

3. Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1 zoals lokaal beoordeeld (door de onderzoeker) en geverifieerd door BICR

4. Dient een gearriveerd weefselmonster in of een nieuw verkregen kernnaald- of excisiebiopt van een niet eerder bestraalde tumorlaesie.

5. Is man of vrouw van minstens 18 jaar oud.

6. Mannelijke deelnemers onthouden zich van heteroseksuele gemeenschap of gaan ermee akkoord om anticonceptie te volgen tijdens en gedurende ten minste 7 dagen na de laatste dosis onderzoeksinterventie met belzutifan en lenvatinib.

7. Vrouwelijke deelnemers zijn niet zwanger, zijn geen vrouw en van vruchtbare leeftijd en stemmen ermee in om anticonceptie te volgen tijdens de interventieperiode en gedurende ten minste 120 dagen na de laatste dosis pembrolizumab of gedurende ten minste 30 dagen na de laatste dosis lenvatinib of belzutifan, afhankelijk van wat zich het laatst voordoet na de laatste onderzoeksinterventie.

8. ECOG-performancestatus van 0 tot 1 binnen 7 dagen vóór de start van de onderzoeksinterventie.

9. Een toereikende orgaanfunctie

10. adequate gereguleerde bloeddruk met of zonder antihypertensiva.

Er zijn aanvullende specifieke inclusiecriteria van toepassing per cohort, raadpleeg hiervoor het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Niet in staat om oraal toegediende medicatie door te slikken of heeft een significante GI-aandoening die de absorptie van de onderzoeksinterventie kan beïnvloeden.

2. Aanwezigheid van een tweede maligniteit die progressie vertoonde of actieve behandeling vereiste in de afgelopen 3 jaar.
3. Een pulsoximeter die <92% in rust aangeeft, of een vereiste intermitterende aanvullende zuurstof / chronische aanvullende zuurstof.
4. Aanwezigheid metastasen in het CZS en/of carcinomateuze meningitis.
5. Klinisch significante cardiovasculaire aandoening binnen 6 maanden vanaf de eerste dosis onderzoeksinterventie.
6. Verlenging van QTc-interval van >480 ms.
7. Urine-eiwit ≥ 1 g/24 uur.
8. Symptomatische pleura-effusie tenzij klinisch stabiel na behandeling
9. Reeds bestaande GI- of niet-GI-fistel van $\geq$ graad 3.
10. Matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B of C).
11. Klinisch significante geschiedenis van bloeding binnen 3 maanden vóór screening.
12. Aanwezigheid van ernstige, actieve, niet-genezende wonden, zweren of botbreuken.
13. Noodzaak tot hemodialyse of peritoneale dialyse;
14. Heeft binnen 28 dagen voor de aanvang van de onderzoeksbehandeling koloniestimulerende factoren (bv. G-CSF, GM-CSF of recombinant EPO) of transfusie gekregen.

Raadpleeg het protocol voor de volledige lijst.

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:	31-08-2021
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lenvima
Generieke naam:	Lenvatinib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Welireg
Generieke naam:	Belzutifan

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-08-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2023
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	CTIS2023-503905-12-00
EudraCT	EUCTR2020-005-007-4-NL
CCMO	NL77365.028.21