

Fase 2-onderzoek naar MK-6482 bij deelnemers met gevorderd niercelcarcinoom

Gepubliceerd: 17-08-2020 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502123-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het vergelijken van de dosis van 120 mg eenmaal daags (q.d.) en 200 mg q.d. dosis MK-6482 met betrekking tot objectieve...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56267

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK6482-013

Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

Synoniemen aandoening

niercelkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: MSD/ Merck Sharp & Dohme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: clear cell (heldercellig), MK6482, niercelcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Objectieve respons (objective response, OR): volledige respons (complete response, CR) of partiële respons (partial response, PR).

Secundaire uitkomstmaten

- PFS: de tijd vanaf randomisatie tot de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.
- 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
- Klinisch voordeel (clinical benefit, CB): stabiele ziekte ≥ 6 maanden of CR of PR op basis van beoordelingen door BICR volgens RECIST 1.1.
- OS: de tijd vanaf randomisatie tot overlijden, ongeacht de oorzaak.
- Bijwerkingen (adverse events, AE's).
- Stopzettingen van studie-interventies omwille van AE's.
- Maximale concentratie (C_{max}), dalconcentratie (C_{dal}).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Men denkt dat de hypoxie-induceerbare factor, HIF-2 α , een cruciale rol speelt in tumorigenese en tumorprogressie in RCC. MK-6482 is een oraal beschikbare,

kleinmoleculaire remmer van HIF-2 α , die selectief de heterodimerisatie van HIF-2 α met HIF-1 β verstoort. Het veiligheidsprofiel van MK-6482 bij 55 voorbehandelde gevorderde RCC-deelnemers (mediaan 3 eerdere regimes) in onderzoek MK-6482-001 (ook bekend als PT2977-101), samen met de ORR van 24%, suggereert dat MK-6482 een behandelingsoptie kan zijn voor deelnemers met gevorderde RCC die progressie hebben vertoond na eerdere behandeling [Jonasch, E., et al 2019]. De gedachte achter dit onderzoek is om de werkzaamheid en veiligheid te vergelijken tussen de doses van 120 mg en 200 mg. Als 200 mg significante en relevante werkzaamheid en een aanvaardbaar veiligheidsprofiel aantoon, kan dit worden overwogen voor verdere ontwikkeling. Zie paragraaf 2 voor verdere gedetailleerde achtergrondinformatie over het onderzoek.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502123-21-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het vergelijken van de dosis van 120 mg eenmaal daags (q.d.) en 200 mg q.d. dosis MK-6482 met betrekking tot objectieve responspercentage (objective response rate, ORR) op basis van Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1 zoals beoordeeld door middel van geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (blind independent central review, BICR).

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, open-label, multicentrisch, gerandomiseerd onderzoek ter vergelijking van de veiligheid en werkzaamheid van de doses van 120 mg q.d. en 200 mg q.d. van MK-6482 bij deelnemers met gevorderde RCC die progressie vertoonden na maximaal 3 eerdere systemische behandelingen.

Ongeveer 150 in aanmerking komende deelnemers die aan alle inclusiecriteria voldoen en geen van de uitsluitingscriteria, worden willekeurig toegewezen in een verhouding van 1:1 om ofwel 120 mg q.d. ofwel 200 mg q.d. van MK 6482 te ontvangen (~75 deelnemers in elke groep).

Onderzoeksproduct en/of interventie

eenmaal daags inname van MK6482 120 mg OF MK6482 200 mg

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 experimenteel geneesmiddel.

Het voorgestelde onderzoek zal deelnemers met gevorderde RCC inschrijven bij wie na eerdere behandeling progressie optrad. Zoals beschreven in paragraaf 2.2.3 is MK-6482 een krachtige en selectieve remmer van HIF-2 α in preklinische onderzoeken en klinische gegevens zoals beschreven in paragraaf 2.2.4 tonen antitumoractiviteit van MK-6482 aan, wat verder onderzoek rechtvaardigt. In MK-6482-001 (PT2977-101) was de ORR voor 55 voorbehandelde gevorderde RCC-deelnemers (62% die ≥ 3 eerdere behandelingsmethoden volgden) 24% (95% BI: 13, 37), met mediane duur van respons nog niet bereikt, een mediane PFS van 11 maanden (95% BI: 6, 17) en klinische activiteit gezien in IMDC-risicocategorieën [Choueiri, T. K., et al 2020]. Dit vergelijkt zich met name tot de ORR waargenomen met nivolumab in Checkmate 25 (25%, 95% BI: 3,68, 9,72) en cabozantinib in METEOR (17%, 95% BI: 13, 22) - beide onderzoeken bij gevorderde RCC-deelnemers met ten minste 2 eerdere behandelingsmethoden, inclusief na TKI-behandeling [Motzer, R. J., et al 2015] [Choueiri, T. K., et al 2017]. Hoewel er geen gegevens zijn over de doeltreffendheid van 200 mg, zoals beschreven in paragraaf 2.2.4 en 4.3.1, is er een potentieel voordeel dat ten minste gelijk is aan of zelfs groter is dan dat van de dosis van 120 mg q.d. Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in MK-6482-006 (PT2977-104) bij de dosis van 200 mg was vergelijkbaar met die waargenomen eerder voor de dosering van 120 mg, met de beperkingen dat het een onderzoek met één dosis was. Gezien het hoge risico op ziekteprogressie bij patiënten met gevorderde RCC, is er een on vervulde medische behoefte aan een effectievere en beter verdraagbare behandeling, en aangezien MK-6482 goed verdragen wordt voor verschillende tumortypes, wordt een positief baten-risicoprofiel verwacht.

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. Moet een histologisch bevestigde diagnose hebben van lokaal geavanceerde/gemetastaseerde RCC met clear-cell-component (met of zonder sarcomatoïde kenmerken)
2. Heeft meetbare ziekte volgens RECIST 1.1 zoals beoordeeld door BICR.
3. Dien een gearchiveerd tumorweefselmonster in of een nieuw verkregen kernnaald- of excisiebiopt van een tumorlaesie die niet eerder bestraald is. FFPE-weefselblokken hebben de voorkeur boven objectglaasjes. Nieuw verkregen biopten hebben de voorkeur boven gearchiveerd weefsel.
4. Heeft ziekteprogressie ervaren op of na het ontvangen van eerstelijns systemische behandeling voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde RCC met eerdere anti-PD-1/L1 + anti-CTLA4-combinatie of anti-PD-1/L1 + VEGF-gerichte TKI-combinatie.
 - PD-1/L1 checkpoint-remmer-gebaseerde combinatieregimes (met ofwel VEGF-gerichte TKI ofwel anti-CTLA-4) behandelingsprogressie wordt gedefinieerd door aan ALLE van de volgende criteria te voldoen:
 - o Heeft minstens 2 doses van een anti-PD-1/L1 mAb gekregen.
 - o Heeft radiografische ziekteprogressie getoond tijdens of na een anti-PD-1/L1 mAb zoals beoordeeld door de onderzoeker.
 - Als de deelnemer >1 eerder regime heeft ontvangen, moet er radiografische ziekteprogressie na het meest recent ontvangen regime zijn aangetoond.
5. Heeft niet meer dan 3 eerdere systemische regimes gekregen voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde RCC.
6. Is man of vrouw, die ten minste 18 jaar oud is op het moment van ondertekenen van de geïnformeerde toestemming.
7. Heeft een KPS-score van ten minste 70% [Karnofsky, D. A., et al 1948] beoordeeld binnen 10 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van onderzoeksinterventie.

8. Mannelijke deelnemers komen in aanmerking voor deelname als ze akkoord gaan met het volgende tijdens de interventieperiode en gedurende ten minste 5 dagen na de laatste dosis onderzoeksinterventie:

- Ze moeten zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap als hun gewenste en gebruikelijke levensstijl (onthouding op lange en aanhoudende basis) en akkoord gaan om onthouding te blijven toepassen

OF

- Ze moeten ermee akkoord gaan om anticonceptie te gebruiken, tenzij azoöspermie is bevestigd

(vasectomie of secundair aan medische oorzaak) zoals hieronder uiteengezet:

- Ze moeten akkoord gaan met het gebruik van een mannencondoom plus partnergebruik van een extra anticonceptiemethode bij penis-vaginale geslachtsgemeenschap met een WOCBP die momenteel niet zwanger is.

- Mannelijke deelnemers moeten ook instemmen met het gebruik van mannencondoom bij het uitvoeren van elke activiteit die de passage van ejaculaat toestaat naar een andere persoon van welk geslacht dan ook.

- Anticonceptiemiddelen door mannen moeten in overeenstemming zijn met de plaatselijke regelgeving met betrekking tot de anticonceptiemethoden voor deelnemers aan klinische onderzoeken.

9. Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking om deel te nemen als ze niet zwanger is of borstvoeding geeft, en ten minste een van de volgende voorwaarden is van toepassing:

- Is geen WOCBP

OF

- Is een WOCBP en gebruikt een anticonceptiemethode die zeer effectief is (met een faalpercentage van <1% per jaar), met een lage gebruikersafhankelijkheid, of onthoudt zich van heteroseksuele geslachtsgemeenschap als haar gewenste en gebruikelijke levensstijl (onthouding op lange termijn en aanhoudende basis), tijdens de interventieperiode en gedurende ten minste 30 dagen na de laatste dosis onderzoeksinterventie. De onderzoeker moet de kans op falen van anticonceptiemethode beoordelen (d.w.z. niet-naleving, onlangs gestart) in verband met de eerste dosis onderzoeksinterventie.

- Een WOCBP moet een negatieve uiterst gevoelige zwangerschapstest hebben (urine of serum zoals vereist door lokale regelgeving) binnen 24 uur vóór de eerste dosis onderzoeksinterventie.

- Als een urinetest niet kan worden bevestigd als negatief (bijv. een dubbelzinnig resultaat), is een zwangerschapstest op serum vereist. In dergelijke gevallen moet de deelnemer worden uitgesloten van deelname als het resultaat van de zwangerschapstest op serum positief is.

- Aanvullende vereisten voor een zwangerschapstest tijdens en na de onderzoeksinterventie

- De onderzoeker is verantwoordelijk voor de beoordeling van medische voorgeschiedenis, menstruatie- voorgeschiedenis en recente seksuele activiteit

om het risico op opname van een vrouw met een vroegtijdige niet-gedetecteerde zwangerschap te verminderen.

- Gebruik van anticonceptie door vrouwen moet in lijn zijn met lokale voorschriften met betrekking tot anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken.

10. De deelnemer (of wettelijke vertegenwoordiger, indien van toepassing) verstrekt schriftelijk geïnformeerde toestemming voor/instemming met het onderzoek. De deelnemer kan ook toestemming/instemming geven voor toekomstig biomedisch onderzoek (Future Biomedical Research, FBR). De deelnemer kan echter deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan FBR.

11. Heeft adequate orgaanfunctie, alle laboratoriumtests voor screening moeten worden uitgevoerd binnen 10 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksinterventie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een WOCBP met een positieve zwangerschapstest op urine binnen 24 uur voorafgaand aan randomisatie (zie bijlage 5). Als de urinetest positief is of niet kan worden bevestigd als negatief, is een zwangerschapstest op serum vereist.

2. Een van de volgende zaken is van toepassing:

- Heeft hypoxie zoals gedefinieerd door een pulsoximeter, die $<92\%$ in rust is, of

- Vereist intermitterende aanvullende zuurstof of

- Vereist chronische aanvullende zuurstof.

3. Heeft een bekende extra maligniteit die vordert of waarvoor actieve behandeling nodig was in de afgelopen 3 jaar.

4. Heeft bekende metastasen in het CZS en/of carcinomateuze meningitis.

5. Heeft klinisch significante hartziekte, waaronder instabiele angina pectoris, acuut myocardinfarct ≤ 6 maanden van dag 1 van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel of volgens New York Heart Association klasse III of IV congestief hartfalen. Medisch beheerste aritmie die stabiel is met medicatie is toegestaan.

6. Heeft matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B of C).

7. Heeft koloniestimulerende factoren ontvangen (bijv. G-CSF, GM-CSF of recombinant EPO) ≤ 28 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksinterventie.

8. Heeft bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden bemoeilijken.

9. Kan niet oraal toegediende medicatie inslikken of heeft een gastro-intestinale aandoening die de absorptie beïnvloedt (bv. gastrectomie, gedeeltelijke darmobstructie, malabsorptie).

10. Heeft een bekende overgevoeligheid of allergie voor het actieve farmaceutische ingrediënt of een onderdeel van de onderzoeksinterventie (MK-6482) formuleringen.

11. Heeft eerder een behandeling met MK-6482 of een andere HIF-2 α -remmer gekregen.
12. Heeft een type kleinmoleculaire kinaseremmer ontvangen (inclusief experimentele kinaseremmer) ≤ 2 weken vóór randomisatie.
13. Heeft een type systemische antikankerantilichamen gekregen (waaronder experimenteel antilichaam) ≤ 4 weken vóór randomisatie.
14. Heeft eerdere radiotherapie gekregen ≤ 2 weken vóór de eerste dosis van de onderzoeksinterventie. Deelnemers moeten hersteld zijn van alle bestralingsgerelateerde toxiciteiten en geen corticosteroïden nodig hebben. Een uitwasperiode van 1 week is vereist voor palliatieve bestraling (≤ 2 weken radiotherapie) voor niet-CZS-ziekte.
15. Heeft ≤ 3 weken voor de eerste dosis van de onderzoeksinterventie een zware operatie ondergaan.
16. Krijgt momenteel sterke (fenobarbital, enzalutamide, fenytoïne, rifampicine, rifabutine, rifapentine, carbamazepine, nevirapine en Sint-Janskruid) of matige (bv. bosentan, efavirenz, modafinil) inductoren van CYP3A4 die niet kunnen worden stopgezet voor de duur van het onderzoek.
17. Neemt momenteel deel aan een onderzoek naar een onderzoeksgeneesmiddel, of gebruikt momenteel een onderzoeksapparaat.
18. Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist.
19. Heeft actieve TB.
20. Heeft een diagnose van immunodeficiëntie.
21. Heeft een bekende voorgeschiedenis van hiv-infectie.
22. Heeft een gekende voorgeschiedenis van HBV (gedefinieerd als HbsAg-reactief) of bekend actieve HCV-infectie (gedefinieerd als HCV RNA [kwalitatief] wordt gedetecteerd).
23. Heeft een voorgeschiedenis van of huidige aanwijzingen op een aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumresultaten die de resultaten van het onderzoek en de deelname van de patiënt gedurende de volledige duur van het onderzoek verstoren, of niet in het beste belang van de deelnemer zijn om deel te nemen, naar mening van de behandelende onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Parallel
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	10-12-2020
Aantal proefpersonen:	19
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MK6482
Generieke naam:	NA

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-08-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2023
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	CTIS2022-502123-21-00
EudraCT	EUCTR2020-001907-18-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04489771
CCMO	NL74544.028.20