

Een gerandomiseerd, gecontroleerd, klinisch fase III-onderzoek naar pembrolizumab met of zonder op platina gebaseerde combinatiechemotherapie versus chemotherapie bij proefpersonen met gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom

Gepubliceerd: 10-03-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Doelstellingen: Het vergelijken van PFS met gebruikmaking van RECIST 1.1 zoals beoordeeld aan de hand van BICR en OS bij PD-L1-positieve proefpersonen en alle proefpersonen tussen de volgende behandelingen: (a) Pembrolizumab + chemotherapie versus...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45288

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK-3475-361

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

blaaskanker; urotheelkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)
Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gevorderd of gemetastaseerd, pembrolizumab, uritheelcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten zijn progressievrije overleving (progression-free survival, PFS) voor combi vs chemo alleen in the populatie van alle proefpersonen met gebruikmaking van een geblindeerde, onafhankelijke centrale beoordeling (blinded independent central review, BICR) en RECIST 1.1 om ziekteprogressie en totale overleving (total survival OS) voor combi vs chemo alleen te bepalen in the populatie van alle proefpersonen en OS voor pembro vs chemo alleen in de PD-L1-positieve CPS voor zowel de PD-L1 CPS >10% en van alle proefpersonen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn onder meer de objectieve responsratio*s (objective response rates, ORR*s) en de duur van respons (duration of response, DOR) aan de hand van BICR en RECIST 1.1 om ziekteprogressie te bepalen, voor zowel de PD-L1-positieve populatie als de populatie van alle proefpersonen. Het gedeelte van de proefpersonen dat op specifieke tijdpunten progressievrij is, zal ook worden bepaald. Verkennende eindpunten zijn onder meer de gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven, zoals bepaald met behulp van de

vragenlijst over kwaliteit van leven van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) en de EQ-5D* (European Quality of Life [EuroQol]-vijf dimensies), en de relatie tussen genetische variaties en respons op de behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Urotheel (overgangscel)-carcinoom beschrijft een aantal tumoren die ontstaan vanuit het urotheelendotheel, dat de blaas, het nierbekken, de ureter en de urethra bekleedt. De wereldwijde incidentie van blaaskanker is meer dan 300.000 gevallen per jaar, waarmee blaaskanker op de zevende plaats staat van vaakst voorkomende kanker wereldwijd. Urotheelcarcinoom (zoals onderscheiden van plaveiselcel- of adenocarcinoom) is het belangrijkste histologische type blaaskanker in de Verenigde Staten (VS) en West-Europa, waar het ongeveer 90% van de gevallen van blaaskanker uitmaakt. In andere gebieden van de wereld komen niet-urotheel-histologische beelden vaker voor.

Patiënten met gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom leveren unieke problemen op. Dit zijn klinische scenario's waarin patiënten zich presenteren met plaatselijk gevorderde ziekte die niet met definitieve intentie kan worden behandeld, of als gemetastaseerde ziekte vanaf het begin, of met recidiverende ziekte die inoperabel is of met gemetastaseerde ziekte die progressie heeft vertoond na aanvankelijke behandeling met definitieve intentie. Hoewel in deze setting een verscheidenheid aan chemotherapeutische middelen wordt gebruikt die aanvankelijk geassocieerd zijn met een respons, is de prognose voor patiënten slecht - de mediane overleving op basis van onderzoeken in deze setting varieert van 8 tot 15 maanden, en de meeste patiënten overlijden aan complicaties die verband houden met de ziekte. De gevorderde/gemetastaseerde setting vertegenwoordigt een klinisch gebied waarin nieuwe therapeutische benaderingen nodig zijn, zoals behandeling met checkpoint-remmers met of zonder chemotherapie.

De primaire onderzoekshypothese is dat een op pembrolizumab gebaseerde behandeling de PFS en OS verlengt in vergelijking met alleen chemotherapie bij patiënten met gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom.

Doel van het onderzoek

Doelstellingen: Het vergelijken van PFS met gebruikmaking van RECIST 1.1 zoals beoordeeld aan de hand van BICR en OS bij PD-L1-positieve proefpersonen en alle

proefpersonen tussen de volgende behandelingen:

- (a) Pembrolizumab + chemotherapie versus chemotherapie
- (b) Pembrolizumab versus chemotherapie

2. Doelstelling: Het vergelijken van het ORR met gebruikmaking van RECIST 1.1 zoals beoordeeld aan de hand van BICR tussen de volgende behandelingen:

- (a) Pembrolizumab versus chemotherapie
- (b) Pembrolizumab + chemotherapie versus chemotherapie

3. Doelstelling: Het evalueren van het ziektecontrolepercentage (disease control rate, DCR - gecombineerde percentages complete respons, gedeeltelijke respons en stabiele ziekte) bij alle proefpersonen (PD-L1-positieve en -negatieve) met gebruikmaking van RECIST 1.1 zoals beoordeeld aan de hand van BICR bij de volgende behandelingsgroepen:

- (a) Pembrolizumab
- (b) Pembrolizumab + chemotherapie
- (c) Chemotherapie

4. Doelstelling: Het schatten van PFS op hoofdtijdpunten (6 maanden, 12 maanden, 18 maanden, 24 maanden) bij alle proefpersonen (PD-L1-positieve en -negatieve) met gebruikmaking van RECIST 1.1 zoals beoordeeld aan de hand van BICR voor de volgende behandelingsvergelijkingen:

- (a) Pembrolizumab
- (b) Pembrolizumab + chemotherapie
- (c) Chemotherapie

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label fase III-parallelgroeponderzoek in meerdere centra waarbij de controlegroep een behandeling ontvangt, ter bepaling van de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab met of zonder chemotherapie versus alleen chemotherapie bij proefpersonen met gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom (blaaskanker).

er zijn 3 behandelingsgroepen: monotherapie met pembrolizumab, pembrolizumab plus chemotherapie of alleen chemotherapie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de groep van monotherapie met pembrolizumab en de vergelijkende groep van pembrolizumab + chemotherapie krijgt iedere proefpersoon de volgende dosis pembrolizumab: • Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken (q3w) (dag 1 van iedere cyclus van 3 weken) voor maximaal 35 doses. In de vergelijkende groepen van pembrolizumab + chemotherapie en die van alleen chemotherapie krijgt iedere proefpersoon 6 cycli van een op platina gebaseerde combinatiechemotherapie overeenkomstig de keuze van de onderzoeker (op basis van klinische factoren; raadpleeg paragraaf 4.2.1 voor richtsnoeren omtrent ongeschiktheid voor cisplatine) met: • cisplatine intraveneuze (IV) infusie 70 mg/m² op dag 1

(of dag 2 indien vereist op basis van plaatselijke richtsnoeren) van iedere cyclus van 3 weken + gemcitabine IV infusie 1.000 mg/m² op dag 1 en dag 8 van iedere cyclus van 3 weken OF (alleen indien ongeschikt voor cisplatine; raadpleeg paragraaf 4.2.1 voor richtsnoeren omtrent ongeschiktheid voor cisplatine) • carboplatine IV infusie gebied onder de curve 5 (area under the curve, AUC 5) (of AUC 4,5 indien vereist op basis van plaatselijke richtsnoeren) op dag 1 (of dag 2 indien vereist op basis van plaatselijke richtsnoeren) van iedere cyclus van 3 weken + gemcitabine IV infusie 1.000 mg/m² op dag 1 en dag 8 van iedere cyclus van 3 weken.

Inschatting van belasting en risico

De patient zal ongeveer 2 jaar aan het onderzoek mee kunnen doen zolang de kanker niet verergert. De behandel cyclus duurt ongeveer drie weken. Het is mogelijk dat de patient ivm het onderzoek vaker naar het ziekenhuis terug moet komen ivm extra onderzoeken tov de standaard behandeling.

De onderzoeken kunnen ongemakken met zich meebrengen, de onderzoeken moeten ook bij standaard behandeling plaatsvinden maar mogelijk minder frequent. De medicatie kan bijwerkingen veroorzaken en mogelijk zijn niet alle bijwerkingen bekend.

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. Histologisch of cytologisch bevestigde diagnose van gevorderd/niet-resecteerbaar (inoperabel) of gemetastaseerd urotheelcarcinoom van het nierbekken, de ureter [bovenste urineweg], blaas of urethra hebben. Zowel overgangscel- als gemengde overgangs-/niet-overgangscel-histologische beelden zijn toegestaan, maar overgangscelcarcinoom moet het overheersende histologische beeld zijn.
2. Meetbare ziekte hebben op basis van RECIST 1.1 zoals bepaald door de onderzoeker van het plaatselijke centrum/radiologische beoordeling. Doelwitlaesies die in een eerder bestraald gebied zijn gelegen, worden beschouwd als meetbaar als in dergelijke laesies progressie is aangetoond.
3. Vrijwillig instemmen met deelname door schriftelijk een geïnformeerde toestemming te geven voor het onderzoek of ermee in te stemmen. De proefpersoon kan ook toestemming geven voor toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon mag evenwel deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek.
4. ≥ 18 jaar oud zijn op de dag van het ondertekenen van het toestemmingsformulier.
5. Geen eerdere systemische chemotherapie hebben gekregen voor gevorderd of gemetastaseerd urotheelcarcinoom, met de volgende uitzonderingen:
 - a. Neoadjuvante, op platina gebaseerde chemotherapie, met terugval >12 maanden sinds voltooiing van de therapie, is toegestaan.
 - b. Adjuvante, op platina gebaseerde chemotherapie na radicale cystectomie, met terugval >12 maanden sinds voltooiing van de therapie, is toegestaan.
6. Weefsel hebben afgestaan voor biomarkeranalyse, afkomstig van een gearcheveerd weefselmonster of nieuw verkregen kern- of excisiebiopt van een tumorlaesie die niet eerder is bestraald van een spierinvasief urotheel carcinoom of een metastatisch biopsie, afkomstig van de originele tumor. Een nieuw verkregen biopt verdient sterk de voorkeur maar is niet vereist als gearcheveerd weefsel evalueerbaar is. Als ongekleurde coupes worden ingediend, dienen vers gesneden coupes binnen 14 dagen vanaf het moment dat de coupes zijn gesneden bij het testlaboratorium te worden ingediend. Raadpleeg paragraaf 7.1.2.12 in het protocol voor uitleg. PD-L1 status (CPS $> 10\%$) moet tijdens de screeningsperiode voorafgaand aan inschrijving worden bevestigd door het centrale laboratorium.
7. Een ECOG-PS van 0, 1 of 2 hebben.
8. Toereikende orgaanfuncties laten zien zoals gedefinieerd in tabel 3.
9. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve

zwangerschapstest op urine of op serum hebben binnen 72 uur voorafgaand aan het krijgen van de eerste dosis onderzoeksmedicatie. Als de urinetest positief is of niet kan worden bevestigd als negatief, is een zwangerschapstest op serum nodig.

10. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten bereid zijn om gedurende het onderzoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis pembrolizumab of 180 dagen na behandeling met chemotherapie een adequate methode van anticonceptie te gebruiken zoals beschreven in paragraaf 5.7.2 - *Anticonceptie*. ;11. Mannelijke proefpersonen die een kind kunnen verwekken (paragraaf 5.7.2), moeten bereid zijn om gedurende het onderzoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis pembrolizumab of 180 dagen na behandeling met chemotherapie een adequate methode van anticonceptie te gebruiken zoals beschreven in paragraaf 5.7.2 - *Anticonceptie*.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft een ziekte die geschikt is voor plaatselijke behandeling met curatieve intentie.
2. Neemt momenteel deel aan een onderzoek en krijgt een onderzoeksbehandeling
3. Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of krijgt systemische behandeling met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve behandeling binnen 7 dagen vóór randomisatie.
4. Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist was
5. Heeft binnen 4 weken vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling een antikanker-mAb gekregen voor directe antineoplastische behandeling, of is niet hersteld (d.w.z. $\leq$ graad 1 of tot de uitgangswaarde) van bijwerkingen als gevolg van mAb*s die meer dan 4 weken daarvoor zijn toegediend.
6. Is niet hersteld van bijwerkingen als gevolg van een eerder toegediend middel.
7. Heeft een bekende bijkomende maligniteit die zich ontwikkelt of actieve behandeling vereist binnen de afgelopen 5 jaar.
8. Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor behandeling met steroïden nodig was, of heeft momenteel pneumonitis.
9. Heeft een bekende voorgeschiedenis van actieve tuberculose (TB) (*Bacillus tuberculosis*).
10. Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist.
11. Heeft een voorgeschiedenis van een ernstige overgevoeligheidsreactie op pembrolizumab, gemcitabine, carboplatine, cisplatine, of de analogons ervan en/of op een van diens hulpstoffen.
12. 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
13. Heeft bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen
14. Is zwanger of geeft borstvoeding, of verwacht zwanger te worden
15. Is eerder behandeld met een anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel
16. Heeft een bekende voorgeschiedenis van het humane immunodeficiëntievirus
17. Heeft bekende actieve hepatitis B/C.
18. Is behandeld met een levend virusvaccin binnen 30 dagen vóór de geplande start van de

onderzoeksbehandeling.

19. Heeft bekende actieve metastasen in het CZS en/of carcinoomateuze meningitis

20. Heeft symptomatische ascites of pleura-effusie

21. Heeft eerder een allogene stamcel- of beenmergtransplantatie ondergaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	14-07-2017
Aantal proefpersonen:	20
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:	N/A
Generieke naam:	Carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Gemcitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Platinol
Generieke naam:	Cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-03-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-04-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-10-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	21-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-10-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-06-2022

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
EudraCT	EUCTR2015-005731-41-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02853305
CCMO	NL60846.056.17