

# Een gerandomiseerd, open-label fase III-onderzoek naar het enkelvoudige middel pembrolizumab vergeleken met, naar keuze van de arts, het enkelvoudige middel docetaxel, paclitaxel of irinotecan bij proefpersonen met gevorderd/gemetastaseerd adenocarcinoom en plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm met ziekteprogressie na eerstelijns standaardtherapie (KEYNOTE-181)

Gepubliceerd: 28-12-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primair:1) Het vergelijken van de OS bij proefpersonen met plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm2) Het vergelijken van de OS bij proefpersonen met PD-L1 Combined Positive Score (CPS)\*10%3) Het vergelijken van de OS bij alle proefpersonen Secondair:1...

|                             |                                      |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                      |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                      |
| <b>Type aandoening</b>      | Benigne neoplasmata maagdarmsstelsel |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON45950

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

MK3475-181

## Aandoening

- Benigne neoplasmata maagarmstelsel

### Synoniemen aandoening

slokdarmkanker

### Betreft onderzoek met

Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Merck Sharp & Dohme (MSD)

**Overige ondersteuning:** Bedrijven

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Pembrolizumab, slokdarmkanker

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

1. Overall Survival (OS) bij proefpersonen met plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm
2. Overall Survival (OS) bij proefpersonen met PD-L1 CPS\*10%
3. Overall Survival (OS) bij alle proefpersonen.

### Secundaire uitkomstmaten

1. Progressievrije overleving (PFS) \* RECIST 1.1 zoals beoordeeld door de centrale imaging leverancier voor alle proefpersonen, gedefinieerd als de tijd van randomisatie tot de eerste ziekteprogressie volgens RECIST 1.1 of overlijden.
2. Objective Response Rate (ORR) \* RECIST 1.1 zoals beoordeeld door de centrale imaging leverancier voor alle proefpersonen, gedefinieerd als de proportie

proefpersonen in de analyse populatie met een complete of partiele respons.

### 3. Eindpunten m.b.t. veiligheid en verdraagbaarheid

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Slokdarmkanker is de op 5 na vaakst voorkomende oorzaak van sterfte door kanker ter wereld en komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. In de ontwikkelingslanden is slokdarmkanker echter endemisch en is het de op 3 na vaakst voorkomende oorzaak van sterfte door kanker. Wereldwijd doen zich jaarlijks bijna 480.000 gevallen voor. In de VS zal in 2015 naar schatting 15.980 maal de diagnose slokdarmkanker worden gesteld, en geschat wordt dat 15.590 mensen uiteindelijk aan hun ziekte zullen overlijden. Bij de meerderheid van de patiënten wordt gevorderde/gemetastaseerde kanker gediagnosticeerd, en in deze context is de respons op chemotherapeutische middelen gering. Gezien de hoge incidentie en mortaliteit wereldwijd en het gebrek aan goede behandel mogelijkheden vormen slokdarmkankerpatiënten een groep met een grote on vervulde behoefte aan geneesmiddelenontwikkeling.

\*

De incidentie van slokdarmkanker is zeer uiteenlopend: in regio's met de hoogste incidentie is deze 60 maal hoger dan in regio's met de laagste incidentie. Gebieden met een hoge prevalentie zijn onder meer Azië, Afrika en Frankrijk, waar vooral plaveiselcelkankers van de slokdarm voorkomen. In de afgelopen decennia zijn de histologie en de locatie van tumoren van het maag-darmstelsel ingrijpend veranderd. In westerse landen bevindt slokdarmkanker zich meestal in het onderste derde deel van de slokdarm, en vaak is daarbij de GOJ betrokken. Voor ons onderzoek zullen wij gebruikmaken van de Siewert-classificatie voor adenocarcinoom van de GOJ en derhalve zullen patiënten met Siewert type I-tumoren (ongeveer 20% van de patiënten met GOJ-adenocarcinoom) geschikt zijn voor deelname. Siewert type I-tumoren zijn adenocarcinomen van de lagere slokdarm waarvan de kern zich binnen 1 tot 5 cm boven de anatomische GOJ bevindt. Siewert type II- en III-adenocarcinomen van de GOJ worden behandeld als maagkanker, en patiënten met deze adenocarcinomen nemen derhalve deel aan het tweedelijs (2L) onderzoek naar maagkanker, KN-061. De incidentie van adenocarcinoom is geleidelijk toegenomen onder mannen van alle etnische achtergronden en ook onder vrouwen. Plaveiselcelcarcinoom lijkt gevoeliger voor chemotherapie, chemobestraling en bestralingstherapie dan adenocarcinoom, maar voor beide histologieën is het resultaat op de lange termijn gelijk. Dit onderstreept dat voor beide histologieën betere

behandelingen nodig zijn.

## **Doel van het onderzoek**

Primair:

- 1) Het vergelijken van de OS bij proefpersonen met plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm
- 2) Het vergelijken van de OS bij proefpersonen met PD-L1 Combined Positive Score (CPS)\*10%
- 3) Het vergelijken van de OS bij alle proefpersonen

Secondair:

- 1) Het evalueren van de PFS volgens RECIST 1.1 zoals beoordeeld door het centrale laboratorium voor beeldvorming bij alle proefpersonen, behandeld met pembrolizumab vergeleken met paclitaxel, docetaxel of irinotecan.
- 2) Het evalueren van het objectieve responspercentage (Objective Response Rate, ORR) volgens RECIST 1.1 zoals beoordeeld door het centrale laboratorium voor beeldvorming bij alle proefpersonen, behandeld met pembrolizumab vergeleken met paclitaxel, docetaxel of irinotecan.
- 3) Het evalueren van PFS en ORR volgens RECIST 1.1 zoals beoordeeld door het centrale laboratorium voor beeldvorming bij proefpersonen met plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm en bij proefpersonen met PD-L1 CPS\*10%, behandeld met pembrolizumab vergeleken met paclitaxel, docetaxel of irinotecan.
- 4) Het beoordelen van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van pembrolizumab bij alle proefpersonen behandeld met pembrolizumab vergeleken met paclitaxel, docetaxel of irinotecan.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een gerandomiseerd, open-label onderzoek in meerdere centra naar pembrolizumab (MK-3475) vergeleken met, naar keuze van de onderzoeker, paclitaxel, docetaxel of irinotecan bij proefpersonen met gevorderd/gemetastaseerd adenocarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm, of gevorderd/gemetastaseerd Siewert type I-adenocarcinoom van de gastro-oesofageale junctie (GOJ).

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Groep 1: pembrolizumab (MK-3475) 200 mg IV elke 3 weken  
Groep 2: Keuze van de onderzoeker van: - paclitaxel 80-100 mg/m<sup>2</sup> op Dag 1, 8 en 15 van elke cyclus van 28 dagen (4 weken) OF - docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> op Dag 1 van elke cyclus van 21 dagen (3 weken) OF - irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> op Dag 1 van elke cyclus van 14 dagen (2 weken)

## **Inschatting van belasting en risico**

De patient zal de arts elke week of 3 weken bezoeken. De eerste visits zal

(indien nodig) een tumorbiopsie plaatsvinden. Elke visite zal een lichamelijk onderzoek plaatsvinden en zal er bloed worden afgenomen. Tevens zal de patient elke visite drie vragenlijsten invullen betreffende de kwaliteit van leven, te weten de EORTC OLO-C30, de eEuroQoL Q-5D en de EORTC QLQ-OES18.

De patient kan mogelijk lichamelijk en/of psychisch ongemak ervaren bij de handelingen die worden uitgevoerd tijdens een visite, zoals bloedafname, het aanleggen van een infuus, ecg, CT-scan, MRI, en tumorbiopsie.

De belangrijkste bijwerking die gemeld zijn bij het gebruik van MK3475 zijn vermoeidheid, jeuk, huiduitslag, frequents of overmatige ontlasting, gewrichtspijn en misselijkheid.

## 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

5 - Een gerandomiseerd, open-label fase III-onderzoek naar het enkelvoudige middel p ... 3-05-2025

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

## **Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)**

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek moet de proefpersoon aan de volgende voorwaarden voldoen:;1. \* 18 jaar oud zijn op de dag van ondertekening van de geïnformeerde toestemming ;2. een histologisch of cytologisch bevestigde diagnose hebben van adenocarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de slokdarm of Siewert type I-adenocarcinoom van de ;3. gemetastaseerde ziekte of plaatselijk gevorderde, niet-reseceerbare ziekte hebben. ;4. een levensverwachting hebben van meer dan 3 maanden.;5. meetbare ziekte hebben op basis van RECIST 1.1 zoals bepaald door de onderzoeker van het plaatselijke centrum/radiologische beoordeling. ;6. een performancestatus van 0 of 1 op de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatieschaal hebben.;7. gedocumenteerde, radiografische of klinische ziekteprogressie hebben ondervonden bij eerstelijns behandeling van de standaard behandeling.;8. een weefselmonster afstaan, danwel nieuw afgenomen of van bewaard weefsel voor intratumorale immuungerelateerde GEP-analyse. ;9. een toereikende orgaanfunctie laten zien, zoals gedefinieerd in tabel 1. ;10. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest op urine of op serum hebben voorafgaand aan het onderzoek en bereid zijn adequate methoden van anticonceptie te gebruiken.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

De proefpersoon moet worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek als de proefpersoon:

1. momenteel deelneemt aan een onderzoek en een onderzoeksbehandeling krijgt, of heeft deelgenomen aan een onderzoek naar een experimenteel middel en een onderzoeksbehandeling heeft gekregen, of een experimenteel hulpmiddel heeft gebruikt binnen 4 weken vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksbehandeling.;2. een actieve auto-immuunziekte heeft waarvoor systemische behandeling nodig is geweest in de afgelopen 2 jaar.;3. een diagnose heeft van immunodeficiëntie of systemische therapie krijgt met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve therapie binnen 7 dagen vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksmedicatie. ;4. bekende metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis heeft zowel in de geschiedenis als huidige metastasen). ;5. eerder een monoklonaal antilichaam (mAb) tegen kanker, chemotherapie, gerichte therapie met kleine moleculen of bestralingstherapie heeft gehad binnen 2 weken vóór onderzoeksdag 1, of niet is hersteld (d.w.z. \* graad 1 of bij de uitgangswaarde) van bijwerkingen als gevolg van een eerder toegediend middel. De vastgestelde 2 wekelijkse periode tussen laatste dosis van de vorige behandeling en de eerste dosis met pembrolizumab is de minimaal verplichte tijdsduur. Proefpersonen mogen geen studie medicatie ontvangen eerder dan 2 weken na de

laatste dosis van de voorgaande behandeling. Een periode van meer dan 2 weken kan geïndiceerd zijn zowel klinisch en vanwege zorgen tussen mogelijk negatieve interacties tussen eerdere behandeling en de studie behandeling. ;6. eerder behandeld is met een anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel of als de proefpersoon eerder heeft deelgenomen aan klinische onderzoeken met pembrolizumab (MK-3475) van Merck. ;7. Eerder een hevige hypersensitiviteit reactie gehad hebben bij een behandeling met een ander monoklonaal antilichaam (mAb);8. Heeft objectief vastgestelde radiografische of klinische progressie ervaren tijdens of na meer dan 1 behandelingswijze. ;9. Heeft bijkomstige maligniteit gehad dat is toegenomen of behandeling nodig had in de afgelopen 5 jaar. Uitzonderingen zijn genezend behandeld basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom van de huid en/of genezend geopereerd in situ cervicale en/of in situ borstkankers en in situ van darmslijmvlies keelholte kanker. En levend vaccin toegediend heeft gekregen binnen 30 dagen vóór de geplande aanvang van pembrolizumab. ;10. een voorgeschiedenis heeft van of huidige aanwijzingen heeft voor een aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde die de resultaten van het onderzoek zouden kunnen verstoren, de deelname van de proefpersoon voor de hele onderzoeksduur zouden kunnen belemmeren of waardoor, naar de mening van de behandelende onderzoeker, deelname niet in het belang van de proefpersoon zou zijn.;11. een bekende voorgeschiedenis heeft van het humane immunodeficiëntievirus (hiv) (hiv-1/-2-antilichamen).;12. een bekende onbehandelde actieve hepatitis B of bekende hepatitis C heeft. ;13. een voorgeschiedenis heeft van (niet-infectieuze) longontsteking dat steroïde behandeling nodig had of huidige longontsteking.;14. een actieve infectie heeft die systemische behandeling vereist.;15. bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen heeft die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden bemoeilijken.;16. zwanger is of borstvoeding geeft, of verwacht zwanger te worden of een kind te verwekken binnen de geschatte duur van het onderzoek, vanaf het screeningbezoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis pembrolizumab of 180 dagen na de laatste dosis paclitaxel, docetaxel of irinotecan.;17. een allergie, overgevoeligheid of contra-indicatie heeft voor voorgeselecteerde chemotherapie middel (b.v. paclitaxel, docetaxel of irinotecan) of een van de hulpstoffen die bij de bereiding daarvan worden gebruikt. ;18. Heeft gewichtsverlies gehad > 10% in ongeveer 2 maanden voor de eerste dosis studie medicatie. ;19. Heeft bij het lichamelijk onderzoek klinisch aanwezige ascites of pleurale effusie.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| Fase onderzoek:  | 3                       |
| Type:            | Interventie onderzoek   |
| Onderzoeksmodel: | Parallel                |
| Toewijzing:      | Gerandomiseerd          |
| Blinding:        | Open / niet geblindeerd |

|           |                        |
|-----------|------------------------|
| Controle: | Geneesmiddel           |
| Doel:     | Behandeling / therapie |

## Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 08-12-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 10                    |
| 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:       | NA                                                     |
| Generieke naam: | Doxetaxel                                              |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | NA                                                     |
| Generieke naam: | Irinotecan                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering       |
| Soort:          | Geneesmiddel                                           |
| Merknaam:       | NA                                                     |
| Generieke naam: | Paclitaxel                                             |
| Registratie:    | Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 28-12-2015                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 06-06-2016                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
|                     |                                                                  |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 06-06-2016                                                       |
| Soort:              | Eerste indiening                                                 |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
|                     |                                                                  |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 21-11-2016                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
|                     |                                                                  |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 01-03-2017                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
|                     |                                                                  |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 29-03-2017                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
|                     |                                                                  |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 03-05-2017                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| 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:              | 19-10-2017                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |

|                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 26-10-2017                                                       |
| Soort:              | Amendement                                                       |
| Toetsingscommissie: | BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                                  |
| Datum:              | 19-03-2018                                                       |
| 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) |

## 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            | EUCTR2015-002782-32-NL |
| ClinicalTrials.gov | NCT02564263            |
| CCMO               | NL55808.056.15         |