

Een gerandomiseerd, open-label fase III-onderzoek naar pembrolizumab als enkelvoudig middel versus chemotherapie naar keuze van de arts als enkelvoudig middel voor gemetastaseerde, triple-negatieve borstkanker (mTNBC) * (KEYNOTE 119)

Gepubliceerd: 01-09-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het doel van dit onderzoek is het testen van de veiligheid, verdraagbaarheid en antitumoractiviteit van het onderzoeksgeneesmiddel, pembrolizumab (MK-3475), vergeleken met andere chemotherapeutische geneesmiddelen naar keuze van de arts (waaronder...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46885

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-119

Aandoening

- Borstneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd (incl. tepel)

Synoniemen aandoening

borstkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gemetastaseerd, Pembrolizumab, Triple- negatieve borstkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PRIMAIRE DOELSTELLINGEN:

(1) Het vergelijken van de totale overleving (overall survival, OS) bij proefpersonen met PD-L1-positieve tumoren.

(2) Het vergelijken van de OS bij alle proefpersonen.

Het onderzoek wordt beschouwd als aan de primaire doelstelling te hebben voldaan indien pembrolizumab superieur is aan TPC inOS bij proefpersonen met PD-L1-positieve tumoren of bij alle proefpersonen.

Secundaire uitkomstmaten

SECUNDAIRE DOELSTELLINGEN

(1) Het vergelijken van de progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), gebaseerd op RECIST 1.1 zoals beoordeeld door een geblindeerde leverancier van centrale beeldvorming bij proefpersonen met PD-L1-positieve

tumoren.

(2) Het vergelijken van de totale respons (overall response rate, ORR) per RECIST 1.1 zoals beoordeeld door een geblindeerde leverancier van centrale beeldvorming bij alle proefpersonen.

(3) Het beoordelen van de PFS en ORR gebaseerd op RECIST 1.1 zoals beoordeeld door een geblindeerde leverancier van centrale beeldvorming bij alle proefpersonen.

(4) Het beoordelen van de duur van respons (duration of response, DOR) en ziektecontrolepercentage (disease control rate, DCR) op basis van RECIST 1.1 zoals beoordeeld door een geblindeerde leverancier van centrale beeldvorming bij proefpersonen met PD-L1-positieve tumoren en bij alle proefpersonen.

(5) Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van pembrolizumab.

Als de inschrijving van proefpersonen met PD-L1 negatieve tumoren na de tussentijdse analyse 1 (paragraaf 8.7) wordt stopgezet, zal de secundaire doelstelling bij *alle proefpersonen* worden opgegeven.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Met uitsluiting van basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom huidkankers, is borstkanker de meest gediagnosticeerde maligniteit bij vrouwen, verantwoordelijk voor 29% van alle nieuwe kankergevallen. Het is ook de tweede belangrijkste oorzaak van kankersterfte (na longkanker) bij vrouwen. Ongeveer 232.670 nieuwe gevallen van borstkanker en 40.000 sterfgevallen als gevolg van borstkanker worden in 2014 verwacht bij vrouwen in de Verenigde Staten. Triple-negatieve borstkanker (TNBC) is fenotypisch gedefinieerd door een gebrek aan oestrogeenreceptor (ER) en progesteronreceptor (PR) expressie en de afwezigheid van humane epidermale groeifactor receptor 2 (HER2) overexpressie en/of amplificatie. TNBC vertegenwoordigt 15-20% van alle borstkankers en overlapt met, maar is niet synoniem aan het basaalachtige subtype gedefinieerd door genexpressie, aangezien ongeveer 70% van de TNBC*s basaalachtige kenmerken hebben.

Proefpersonen met TNBC waarvan de ziekte op ten minste één systemische behandeling voor mTNBC progressie heeft gekend, hebben een sombere prognose met een PFS van 2-3 maanden en een OS van 9-12 maanden. Aangezien er geen gevestigde zorgstandaard (standard of care, SOC) is voor mTNBC, kan elk geneesmiddel dat is goedgekeurd voor de behandeling van metastatische borstkanker, zoals capecitabine, eribuline, gemcitabine of vinorelbine, worden gebruikt. Tot op heden heeft geen enkel op mTNBC-gericht klinisch onderzoek de werkzaamheid van een van de bovenvermelde middelen geëvalueerd.

Gezien (1) de slechte uitkomst van proefpersonen met gevorderde mTNBC, (2) het ontbreken van een TNBC-specifieke zorgstandaard voor de behandeling van mTNBC, (3) het gebrek aan gepubliceerde resultaten van fase III klinische onderzoeken die prospectief mTNBC proefpersonen inschrijven, en (4) het veelbelovende antitumor- en veiligheidsprofiel van pembrolizumab bij zwaar voorbehandelde mTNBC zoals aangetoond in het KN 012 hoofdonderzoek, dat een ORR van 18,5% en een duurzame respons toonde, zal het mogelijke gebruik van pembrolizumab als 2-3L monotherapie voor mTNBC verder worden onderzocht in een groot gerandomiseerd open-label fase 3-onderzoek (KN 119) ter vergelijking van pembrolizumab als enkelvoudig middel met TPC monotherapie.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het testen van de veiligheid, verdraagbaarheid en antitumoractiviteit van het onderzoeksgeneesmiddel, pembrolizumab (MK-3475), vergeleken met andere chemotherapeutische geneesmiddelen naar keuze van de arts (waaronder capecitabine, eribuline, gemcitabine of vinorelbine) bij proefpersonen met gemetastaseerde, triple-negatieve borstkanker (mTNBC).

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd, multicenter, internationaal fase III-onderzoek naar pembrolizumab als enkelvoudig middel versus chemotherapie naar keuze van de arts (Treatment of Physician*s Choice, TPC) als enkelvoudig middel bij proefpersonen die een tweedelijs- (2L) of derdelijsbehandeling (3L) voor gemetastaseerde, triple-negatieve borstkanker (mTNBC) krijgen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Na de screeningfase zullen de in aanmerking komende proefpersonen eerst volgens 2 stratificatiefactoren [PD-L1 - tumorstatus (positief versus negatief) en voorgeschiedenis van eerdere (neo-)adjuvante therapie versus de novo gemetastaseerde ziekte bij de eerste diagnose] worden gestratificeerd. De proefpersonen zullen vervolgens in een 1:1 verhouding worden gerandomiseerd om pembrolizumab 200 mg IV Q3W als enkelvoudig middel of chemotherapie naar keuze van de arts (TPC) te krijgen als enkelvoudig middel: capecitabine, eribuline, gemcitabine, of vinorelbine. Voor de TPC-groep is er een maximale inschrijvingslimiet van 60% voor elk chemotherapieneesmiddel. De TPC dosering en frequentie zal worden behandeld volgens de lokale voorschriften en richtlijnen.

Inschatting van belasting en risico

Patienten die aan de eerste behandelingsgroep worden toegewezen, krijgen elke 3 weken 200 mg pembrolizumab toegediend(1 cyclus). Er kunnen maximaal 35 cycli worden voltooid. Indien de ziekte verergert kunnen er 17 aanvullende behandelingen worden gedaan. Patientten die aan de tweede behandelingsgroep worden toegewezen, krijgen 1 van de 4 behandelingen naar keuze van de arts (capecitabine, eribuline, gemcitabine of vinorelbine). Elke behandelingscyclus van het onderzoek duurt ongeveer 3 weken.

Patientten moeten de volgende procedures ondergaan die als belasting en/of risico kan worden gezien: ECG, lichamelijk onderzoek en vitale functies, tumor imaging (CT of MRI), bloedafname, botscan, rontgenonderzoek, invullen van vragenlijsten en een zwangerschapstest (indien van toepassing)

De meest voorkomende bijwerkingen met pembrolizumab/KEYTRUDA behandelde patientten zijn: jeukende huid, vermoeidheid (gebrek aan energie), geen honger hebben, kortademig zijn en hoesten. Voor capecitabine zijn dit: diarree, misselijkheid/braken, buikpijn, hand-voetsyndroom en vermoeidheid en zwakheid. Voor eribuline zijn dit: koorts, rillingen, hoesten en een brandend gevoel of pijn bij het plassen. Bij gemcitabine en vinorelbine zijn een aantal van de ernstige bijwerkingen voorkomen aan het: bloedcirculatiesysteem, spijsverteringsstelsel, aan de ademhalingswegen, nieren, lever, neuropsychiatrisch, huid, injectieplaats en andere.

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. Het toestemmingsformulier hebben ondertekend.;2. ouder of gelijk dan 18 jaar oud zijn op de dag dat hij/zij het toestemmingsformulier ondertekent.;3. Eén of twee eerdere systemische behandelingen voor gemetastaseerde borstkanker hebben gekregen en gedocumenteerde ziekteprogressie bij of na de meest recente therapie.;4. Eerder zijn behandeld met een anthracycline en/of een taxaan in een (neo-)adjuvante of gemetastaseerde setting.;5. Centraal bevestigde mTNBC hebben (bepaald door middel van een nieuw verkregen kern- of excisiebiopsie van een gemetastaseerde, niet eerder bestraalde, tumorlaesie).;6. Meetbare ziekte hebben op basis van RECIST 1.1 zoals

beoordeeld door de onderzoeker van het centrum en lokale radiologische controle.;7. Een nieuw verkregen kern- of excisiebiopsie van een gemetastaseerde, niet eerder bestraalde, tumorlaesie hebben afgestaan voor de centrale bepaling van triple-negatieve borstkankerstatus en PD-L1 biomarkeranalyse. Geschiktheid van het bioptmonster voor de bovenstaande analyses moet door het centrale laboratorium worden bevestigd. Er kunnen opnieuw monsters nodig zijn als er geen geschikt tumorweefsel wordt verstrekt.;Opmerking: Proefpersonen voor wie geen verse tumorbipten kunnen worden verkregen (bijv. ontoegankelijke tumorsite of bezorgdheid over de veiligheid van de proefpersoon) kunnen alleen na instemming van de sponsor een gearhiveerd tumormonster indienen.;8. Een ECOG-performancestatus van 0 of 1 hebben, zoals gemeten binnen 10 dagen voorafgaand aan het begin van de behandeling.;9. Een toereikende orgaanfunctie laten zien (zie protocol paragraaf 5.1.2 tabel 2 met laboratorium waardes);10. Vrouwelijke proefpersonen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben binnen 72 uur voorafgaand aan randomisatie en moeten instemmen met het gebruik van doeltreffende anticonceptie, zoals bepaald in paragraaf 5.7.2. van het protocol. Mannelijke proefpersonen moeten instemmen met het gebruik van een geschikte anticonceptiemethode te beginnen bij de randomisatie tot ten minste 120 dagen na de laatste dosis pembrolizumab of TPC, volgens de plaatselijke zorgstandaard.;Opmerking: Voor proefpersonen in het VK is seksuele onthouding aanvaardbaar als dit de gevestigde en geprefereerde anticonceptiemethode voor de proefpersoon is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft deelgenomen aan of neemt nog deel aan een onderzoek met een experimenteel middel/hulpmiddel en heeft het experimenteel middel/hulpmiddel binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie gekregen of krijgt het nog.
Opmerking: Proefpersonen die in de follow-upfase van een experimenteel onderzoek zijn opgenomen, kunnen deelnemen zolang als er 4 weken zijn verstreken sinds de laatste dosis van het experimentele middel en/of verwijdering van het hulpmiddel.;2. Heeft binnen de 4 weken voorafgaand aan randomisatie monokonaal antilichaam (monoclonal antibody - mAb) gekregen voor directe antineoplastische behandeling.;3. Heeft ten minste 2 weken voorafgaand aan randomisatie chemotherapie, gerichte therapie met kleine moleculen of bestralingstherapie gehad.;4. Is niet hersteld van bijwerkingen (dwz afgenomen tot * graad 1 of naar baseline) als gevolg van een eerder toegediende therapie.;Opmerking: Proefpersonen met neuropathie van * graad 2 of alopecia van eender welke graad zijn een uitzondering op dit criterium en kunnen in aanmerking komen voor het onderzoek.;Opmerking: Als de proefpersoon een zware operatie onderging, moet hij/zij voldoende zijn hersteld van de toxiciteit en/of complicaties van de interventie alvorens te worden gerandomiseerd.;5. Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling vereist was in de afgelopen 2 jaar (d.w.z. met gebruik van middelen die het ziekteverloop beïnvloeden, corticosteroïden of immunosuppressieve geneesmiddelen).;Opmerking: Vervangingstherapie (bv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie, etc.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling.;6. Hij/zij heeft een diagnose van immunodeficiëntie of krijgt systemische

therapie met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve therapie binnen 7 dagen vóór randomisatie.;7. Heeft een bekende bijkomende maligniteit die gevorderd is of in de afgelopen 5 jaar actieve behandeling vereiste. Uitzonderingen zijn onder meer basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid dat een mogelijk curatieve therapie heeft ondergaan, of in situ baarmoederhalskanker.;8. Heeft bekende actieve metastasen in de hersenen en/of carcinomateuze meningitis.;Opmerking: Bekende metastasen in de hersenen worden als actief beschouwd wanneer eender welk van de volgende criteria van toepassing is:;a. Beeldvorming van de hersenen tijdens de screening toont progressie van bestaande metastasen en/of het verschijnen van nieuwe laesies vergeleken met beeldvorming van de hersenen die minimaal 4 weken eerder werd uitgevoerd

b. Neurologische symptomen toegeschreven aan de metastasen in de hersenen zijn niet teruggekeerd naar de baseline

c. Er werden steroïden gebruikt voor metastasen in de hersenen binnen 28 dagen vóór randomisatie;9. Heeft een actieve/voorgeschiedenis van pneumonitis die behandeling met steroïden vereist, of een actieve/voorgeschiedenis van interstitiële longaandoening.;10. Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist.;11. Een voorgeschiedenis heeft van of huidige aanwijzingen heeft voor een aandoening, therapie 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.;12. Heeft bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden bemoeilijken.;13. Is zwanger of geeft borstvoeding of verwacht een kind te krijgen of te verwekken binnen de verwachte duur van het onderzoek, vanaf het screeningsbezoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling.;14. Heeft een eerdere therapie gekregen met een anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel of met een middel dat is gericht op een andere co-inhibitoire T-cel-receptor (bv. CTLA-4, OX-40, CD137) of heeft eerder deelgenomen aan Merck klinische onderzoeken met MK-3475.;15. Heeft een bekende voorgeschiedenis van het humane immunodeficiëntievirus (hiv) (hiv-1-/2-antilichamen).;16. Heeft een actieve of bekende voorgeschiedenis van hepatitis B (is bijvoorbeeld HBsAg-reactief) of hepatitis C (HCV-RNA [kwalitatief] wordt bijvoorbeeld gedetecteerd).;17. Heeft in de 30 dagen vóór de randomisatie een levend vaccin toegediend gekregen.;18.

Onderzoeksmedewerker of medewerker van de sponsor is die rechtstreeks betrokken is bij dit onderzoek of een naast familielid (bv. partner, ouder/wettelijk voogd, broer/zus of kind) heeft dat dat is, tenzij prospectieve goedkeuring is verleend door de commissie medische ethiek (Institutional Review Board * IRB) (voorzitter of aangewezen) waarbij voor een specifieke proefpersoon een uitzondering is toegestaan op dit criterium.

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:	23-03-2016
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Halaven
Generieke naam:	Eribuline
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	KEYTRUDA
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	N/A
Generieke naam:	Vinorelbine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xeloda
Generieke naam:	Capecitabine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-09-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-11-2015

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-01-2016

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-01-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-04-2016

Soort: Amendement

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: 14-06-2016

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	05-12-2016
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:	27-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-04-2017
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:	12-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
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: 12-04-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-05-2018

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

EudraCT

ID

EUCTR2015-001020-27-NL

Register

CCMO

ID

NL54416.056.15