

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek naar pembrolizumab plus chemotherapie versus placebo plus chemotherapie voor de behandeling van patiënten met hormoonreceptor-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2-negatieve (HR-positieve/HER2-negatieve) plaatselijk terugkerende niet-opereerbare of gemetastaseerde borstkanker (KEYNOTE-B49).

Gepubliceerd: 13-04-2021 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506752-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. 1) Doel: vergelijken van pembrolizumab plus chemotherapie met placebo plus chemotherapie met betrekking tot progressievrije...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51870

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-B49

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

Borstcarcinoom, Borstkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme;soms samenwerkende studies

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: borstkanker, Fase 3, pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Het afzonderlijk vergelijken van pembrolizumab plus chemotherapie met placebo plus chemotherapie met betrekking tot progressievrije overleving
- Het afzonderlijk vergelijken van pembrolizumab plus chemotherapie met placebo plus chemotherapie met betrekking tot de totale overleving

Secundaire uitkomstmaten

- Het vergelijken van pembrolizumab plus chemotherapie met placebo plus chemotherapie met betrekking tot de progressievrije overleving
- Het vergelijken van pembrolizumab plus chemotherapie met placebo plus chemotherapie met betrekking tot de objectieve respons
- Het vergelijken van pembrolizumab plus chemotherapie met placebo plus chemotherapie met betrekking tot het ziektecontrolepercentage
- Het beoordelen van de duur van respons volgens

- Beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van pembrolizumab plus chemotherapie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Borstkanker is de meest voorkomende gediagnosticeerde maligniteit en is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van overlijden door kanker bij vrouwen. In ongeveer 73% van alle borstkankergevallen gaat het om HR-positieve/HER2-negatieve borstkanker. Het totale overlevingspercentage na 5 jaar voor HR-positieve/HER2-negatieve borstkanker hangt van het stadium van de ziekte af en varieert tussen de 98% tot 75% bij respectievelijk stadium I-III, terwijl het totale overlevingspercentage bij patiënten met verre metastase na 5 jaar niet meer dan 30% bedraagt. Zodra resistentie tegen endocriene therapie optreedt wordt sequentiële chemotherapie de pijler van de huidige behandeling voor HR-positieve/HER2-negatieve gemetastaseerde borstkanker. Hierin blijven de vooruitzichten op progressievrije overleving en totale overleving slecht.

Pembrolizumab is een monoklonaal antilichaam met hoge specificiteit van binding aan de PD-1-receptor (programmed cell death), waarmee de interactie met ligand PD-L1 en ligand PD-L2 wordt geremd. Op basis van preklinische in-vitro gegevens heeft pembrolizumab een hoge affiniteit en krachtige receptorblokkerende activiteit voor PD-1. Pembrolizumab heeft een aanvaardbaar preklinisch veiligheidsprofiel en is in klinische ontwikkeling als een intraveneuze (IV) immunotherapie voor gevorderde maligniteiten. Keytruda® (pembrolizumab) wordt al voor verschillende indicaties voorgeschreven.

De PD-1-receptor-ligandinteractie is een belangrijke route die door tumoren wordt *gekaapt* om immuuncontrole te onderdrukken. De normale functie van PD-1, dat onder gezonde omstandigheden tot expressie wordt gebracht op het celoppervlak van geactiveerde T-cellen, is het afreguleren van ongewenste of buitensporige immuunresponsen, waaronder auto-immuunreacties. De PD-1/PD-L1-route is hiermee een aantrekkelijk doelwit voor therapeutische interventie bij HR-positieve/HER2-negatieve lokaal terugkerende inoperabele of gemetastaseerde borstkanker .

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506752-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

1) Doel: vergelijken van pembrolizumab plus chemotherapie met placebo plus

3 - Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek naar pem ... 11-05-2025

chemotherapie met betrekking tot progressievrije overleving

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek met pembrolizumab plus chemotherapie versus placebo plus chemotherapie voor de behandeling van patiënten met hormoonreceptor-positieve, humane epidermale groeifactorreceptor 2-negatieve (HR-positieve/HER2-negatieve) plaatselijk terugkerende niet-opereerbare gemetastaseerde borstkanker.

Ongeveer 800 deelnemers worden willekeurig toegewezen (met ongeveer 400 deelnemers met een CPS van ≥ 10) aan een van de subgroepen. Na een screeningsperiode van maximaal 28 dagen wordt elke deelnemer willekeurig toegewezen aan de onderzoeksinterventie totdat er aan een van de voorwaarden voor de stopzetting van de onderzoeksinterventie is voldaan.

Tijdens het onderzoek krijgen de deelnemers in elke groep slechts één chemotherapeutisch middel (keuze van de onderzoeker) in combinatie met geblindeerde pembrolizumab of placebo. Deelnemers mogen tijdens de behandeling niet overschakelen naar een andere chemotherapie.

Deelnemers die de onderzoeksinterventie afronden na het krijgen van 35 doses van pembrolizumab of placebo, en deelnemers die een complete respons bereiken en stoppen met de onderzoeksinterventie, kunnen in aanmerking komen voor maximaal 17 aanvullende doses van pembrolizumab of placebo (ongeveer 1 jaar) nadat er bij hen sprake was van een verergering van de ziekte.

Aan het einde van de behandeling zal iedere deelnemer worden gevolgd voor het optreden van bijwerkingen en een spontaan gemelde zwangerschap. Deelnemers die stoppen om andere redenen dan radiografische ziekteprogressie, zullen na afloop van de behandeling een follow-upbeeldvorming voor de ziektestatus ondergaan, totdat aan één van de voorwaarden voor de stopzetting van de beeldvorming is voldaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Twee interventie groepen
Geneesmiddel: Dosissterkte: Dosisfrequentie: Toediening:
Behandelingsperiode: Gebruik: Groep 1 Pembrolizumab 200 mg Dag 1 IV Elke 21 dagen
Experimenteel Paclitaxel 90 mg/m² Dag 1, dag 8, dag 15 IV Elke 28 dagen Achtergrond-behandeling Nab-Paclitaxel 100 mg/m² Dag 1, dag 8, dag 15 IV Elke 28 dagen Achtergrond-behandeling Liposomaal doxorubicine 50 mg/m² Dag 1 IV Elke 28 dagen Achtergrond-behandeling Capecitabine 1000 mg/m² Tweemaal daags op dag 1-14 PO Elke 21 dagen Achtergrond-behandeling Groep 2 Normale zoutoplossing of dextrose N.v.t. N.v.t. IV Elke 21 dagen Placebo Paclitaxel 90 mg/m² Dag 1, dag 8, dag 15 IV Elke 28 dagen Achtergrond-behandeling Nab-Paclitaxel 100 mg/m² Dag 1, dag 8, dag 15 IV Elke 28 dagen Achtergrond-behandeling Liposomaal doxorubicine 50 mg/m² Dag 1 IV Elke 28 dagen Achtergrond-

behandeling Capecitabine 1000 mg/m² Tweemaal daags op dag 1-14 PO Elke 21 dagen
Achtergrond-behandeling Afkortingen: IV = intraveneus; PO = oraal.

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek zullen patiënten worden blootgesteld aan invasieve procedures zoals het nemen van een biopt bij de eerste visite, bloedafnames, aanleggen van infuuslijn, CT-MRI- of botscans, lichamelijke onderzoeken, mogelijk confronterende vragenlijsten en er wordt gevraagd om opgeregelde tijden voor een bezoek naar het ziekenhuis te komen. Patiënten zullen verschillende medicatie toegediend (Pembrbo + Chemo OF Placebo + chemo) krijgen tijdens tijdens een drie-weekse cycli tot een maximum van 35 behandelingen.

Het kan niet worden gegarandeerd dat deelnemers aan klinische onderzoeken rechtstreeks baat ondervinden van de studie-interventie tijdens de deelname, omdat klinische onderzoeken zijn bedoeld om informatie te verkrijgen over de veiligheid en werkzaamheid van een experimenteel geneesmiddel. Pembrolizumab werd toegediend aan een groot aantal kankerpatiënten met een grondig gekenmerkt veiligheidsprofiel en is goedgekeurd voor de behandeling van meerdere soorten kanker. Over het algemeen wordt pembrolizumab goed verdragen in doses t/m 10 mg/kg om de 2 weken (Q2W). Pembrolizumab bleek ook klinische antitumoractiviteit en doeltreffendheid te vertonen bij verschillende soorten kanker.

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)

Hier worden de belangrijkste inclusie criteria genoemd. Een complete lijst van inclusie criteria wordt beschreven in het onderzoeksprotocol.

1. Heeft lokaal recidiverende inoperabele of gemetastaseerde HR+/HER2-borstkanker, die niet eerder is behandeld met cytotoxische chemotherapie in de niet-curatieve setting.
2. Heeft progressie vertoond bij eerdere endocriene therapie en is nu een kandidaat voor chemotherapie, die voldoet aan de kenmerken met betrekking tot eerdere behandelingen van één van de 4 groepen.
3. Heeft een gedocumenteerde radiografische ziekteprogressie gepresenteerd
4. Is een chemotherapiekandidaat die voldoet aan de criteria zoals beschreven in het protocol.
5. Biedt een nieuwe of de laatst verkregen kernbiopsie.
6. Heeft centraal bevestigde PD-L1 CPS ≥ 1 en HR+ (ER en/of PgR) /HER2-borstkanker zoals gedefinieerd door de meest recente ASCO/CAP-richtlijnen voor de meest recente tumorbiopsie.
7. Heeft een ECOG-performancestatus van 0 of 1, zoals beoordeeld binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling.
8. Toont voldoende orgaanfunctie, binnen 10 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksbehandeling, zoals gedefinieerd in het protocol.
9. Deelnemers zijn ten minste 18 jaar oud op de dag van ondertekening van de geïnformeerde toestemming
10. Mannelijke deelnemers komen in aanmerking voor deelname als ze akkoord gaan met de criteria zoals gedefinieerd in het protocol tijdens de periode van onderzoeksinterventie en gedurende ten minste 6 maanden na de laatste dosis chemotherapie.
11. Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is of borstvoeding geeft, en ten minste 1 van de aandoeningen die in het protocol zijn gedefinieerd.
12. De deelnemer (of wettelijke vertegenwoordiger indien van toepassing) geeft

gedocumenteerde geïnformeerde toestemming voor het onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hier worden de belangrijkste exclusie criteria genoemd. Een complete lijst van exclusie criteria wordt beschreven in het onderzoeksprotocol.

1. Heeft borstkanker die vatbaar is voor behandeling met curatieve intentie.
2. Heeft een voorgeschiedenis of huidig bewijs van een aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde zoals gedefinieerd in het protocol.
3. Heeft significante hartziekte zoals gedefinieerd in het protocol
4. Heeft gevorderde/gemetastaseerde, symptomatische viscerale verspreiding met risico op snelle ontwikkeling tot levensbedreigende complicaties, zie meer informatie in het onderzoeksprotocol.
5. Heeft alleen huidziekte. Deelnemers met gemetastaseerde ziekte die naast huidziekte aan de vorige criteria voldoet, kunnen worden ingeschreven.
6. Heeft een bekende kiembaan BRCA-mutatie en heeft geen eerdere behandeling met PARP-remming gekregen, noch in de adjuvante, noch in de metastatische setting. Behandeling met PARP-remmers als monotherapie telt niet als een lijn van endocriene behandeling.
7. Heeft eerder chemotherapie gekregen voor lokaal recidiverende inoperabele of gemetastaseerde borstkanker.
8. Heeft eerder behandeling gekregen met een anti-PD-1, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel of met een middel gericht op een andere stimulerende of co-inhibitoire T-celreceptor (bijv. CTLA-4, OX-40, CD137).
9. Heeft eerdere systemische antikankerbehandeling met andere experimentele middelen ontvangen binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.
10. Heeft eerder radiotherapie ontvangen binnen 2 weken voorafgaand aan de start van de onderzoeksinterventie of bestralingsgerelateerde toxiciteiten waarvoor corticosteroïden nodig zijn.
11. Heeft een levend of verzwakt vaccin gekregen binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksinterventie.
12. Heeft een experimenteel middel gekregen of heeft een experimenteel hulpmiddel gebruikt binnen 4 weken voorafgaand aan toediening van de onderzoeksinterventie.
13. Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of krijgt chronische systemische behandeling met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve behandeling zoals gedefinieerd in het protocol.
14. Heeft een bekende bijkomende maligniteit die progressie vertoont of actieve behandeling vereiste in de afgelopen 3 jaar.
15. Heeft bekende actieve CZS-metastasen zoals gedefinieerd in het protocol.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-02-2022
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Abraxane
Generieke naam:	Nab-Paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Capecitabine, Xeloda
Generieke naam:	Capecitabine
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:	Liposomaal doxorubicine

Generieke naam:	Liposomaal doxorubicine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Paclitaxel, Paxene, Taxol, Pazenir
Generieke naam:	Paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2021

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:	01-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-02-2023
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
CTIS	CTIS2023-506752-24-00
EudraCT	EUCTR2020-005407-38-NL
CCMO	NL76778.056.21