

Een Fase 3, Gerandomiseerd, Placebo-Gecontroleerd Klinisch Onderzoek om de Veiligheid en Werkzaamheid te Evalueren van Stereotactische Lichaamsradiotherapie met of zonder Pembrolizumab (MK-3475) in Deelnemers met Niet-Resecteerbare Fase I of II Niet-Kleincellige Longkanker (KEYNOTE-867)

Gepubliceerd: 29-11-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-500413-11-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van het onderzoek is het vergelijken van event free survival (EFS) en overall survival (OS) wanneer pembrolizumab +...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52095

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-867

Aandoening

- Overige aandoening
- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Longkanker, Niet-Kleincellige Longkanker

Aandoening

Niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: MSD / Merck Sharp & Dohme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: NSCLC, Pembrolizumab, Radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Doelstelling: het vergelijken van de voorvalvrije overleving (EFS).

Eindpunt: EFS: de tijd vanaf de randomisatie tot een voorval, gedefinieerd als

lokaal, regionaal of ver recidief van de behandelde NSCLC of overlijden door

welke oorzaak ook.

Doelstelling: het vergelijken van de totale overleving (overall survival, OS).

Eindpunt: Totale overleving: de tijd vanaf de randomisatie tot overlijden,

ongeacht de oorzaak.

Secundaire uitkomstmaten

Doelstelling: het vergelijken van de tijd tot overlijden of metastasen op

afstand.

Eindpunt: Tijd tot overlijden of metastasen op afstand: de tijd vanaf

randomisatie tot de eerste gedocumenteerde metastasen op afstand of overlijden door welke oorzaak ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Doelstelling: het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van SBRT + pembrolizumab.

Eindpunten: Bijwerkingen en Stopzettingen van onderzoeksinterventies omwille van AE*s.

Doelstelling: het vergelijken van de verandering ten opzichte van de baselinescores in algemene gezondheidstoestand/kwaliteit van leven (QoL), hoesten, pijn op de borst, dyspneu en schaal voor lichamelijk functioneren.

Eindpunt: Verandering ten opzichte van de baselinescores, berekend voor de volgende schalen/items op een vooraf gespecificeerd tijdpunt: algemene gezondheidsstatus/QoL (EORTC QLQ-C30 items 29 en 30), hoesten (EORTC QLQ-LC13 item 1), pijn op de borst (EORTC QLQ-LC13 item 10), dyspneu (EORTC QLQ-C30 item 8) en lichamelijk functioneren (EORTC QLQ C30 items 1-5).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pembrolizumab is een krachtig, vermenselijkt immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonaal antilichaam (mAb) met hoge specificiteit van binding aan geprogrammeerde celdoodeiwit-1 (PD-1)-receptor, waarmee de interactie met geprogrammeerde celdood-ligand 1 (PD-L1) en geprogrammeerde celdood-ligand 2 (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 (i.v.) immunotherapie voor

gevorderde maligniteiten. Keytruda® (pembrolizumab) wordt geïndiceerd voor de behandeling van patiënten in het geval van een aantal verschillende indicaties. Voor meer informatie over de specifieke indicaties zie de Investigator*s Brochure (IB).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-500413-11-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van het onderzoek is het vergelijken van event free survival (EFS) en overall survival (OS) wanneer pembrolizumab + SBRT wordt toegediend versus placebo + SBRT.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrum, placebo gecontroleerd, gerandomiseerd, dubbel-blind onderzoek, opgezet om de veiligheid en werkzaamheid van SBRT + pembrolizumab versus SBRT + placebo te vergelijken in deelnemers met niet-resecteerbare fase I of IIA niet-kleincellige longkanker (AJCC 8e editie). Patiënten die in aanmerkingen komen moeten histologische of cytologische fase I of IIA NSCLC hebben die niet eerder is behandeld.

De studie zal worden uitgevoerd in lijn met Good Clinical Practices (GCP). Ongeveer 530 deelnemers zullen worden gerandomiseerd. Na een screening van maximaal 42 dagen, zal elke geschikte deelnemer gerandomiseerd worden in een ratio van 1:1 voor het krijgen van SBRT + pembrolizumab 200mg Q3W x 17 cycli versus SBRT + placebo. x 17 cycli. De eerste dosies SBRT wordt idealiter op Cyclus 1 Dag 1 gegeven (+7 dagen is toegestaan tot en met Cyclus 1 Dag 8) volgende op de pembrolizumab/placebo toediening. Alle gerandomiseerde patiënten krijgen pembrolizumab of placebo ongeacht of zij de SBRT voltooien. Randomisatie wordt gestratificeerd op basis van ziekte fase (Ia vs IIa), ECOG status (0, 1 of 2), geografische locatie (Oost-Azië vs Niet Oost-Azië) en de reden waarom geen chirurgische ingreep wordt toegepast (medisch inoperabel vs geweigerde operatie).

Onderzoeksproduct en/of interventie

In deze studie ondergaat de patiënt de experimentele behandeling met pembrolizumab (Toediening via IV) (Q3W regime) + SBRT of is onderdeel van de controle groep welke placebo (toediening via IC) (Q3W regime) + SBRT krijgt.

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 onderzoeksmiddel. Pembrolizumab en SBRT zijn echter onafhankelijk van elkaar effectief in de behandeling van NSCLC. Beschikbaar bewijs toont aan dat de 2 modaliteiten in nabijheid van elkaar kunnen worden toegediend, zonder verhoogde toxiciteit [Theelen, W. S. M. E., et al 2019] [Campbell, A. M., et al 2018].

Meer details betreffende specifieke baten en risico's voor de deelnemers in dit klinisch onderzoek kunnen worden gevonden in het bijgevoegde IB en informed consent document.

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. Heeft eerder onbehandelde NSCLC, gediagnosticeerd met histologie of cytologie en bevestigd als NSCLC stadium I of IIA (AJCC 8e editie) door CT- en PET-scan van de borstkas. Prospectieve deelnemers met mediastinale lymfeklieren gemeten op een CT van de borst als >1 cm op de korte as of PET-afgeleide lymfeklieren, kunnen in aanmerking komen als de betreffende lymfeklier(en) een biopsie heeft (hebben) ondergaan en histologisch goedaardig is (zijn).
2. Kan geen thoraxchirurgie ondergaan vanwege bestaande medische ziekte(n) of anatomisch niet-reseceerbare tumor, zoals bepaald door de multidisciplinaire tumorraad van het centrum. Medisch opereerbare deelnemers die beslissen om SBRT als definitieve behandeling te ondergaan in plaats van chirurgie komen ook in aanmerking, als de onwil van de patiënt om chirurgische resectie te ondergaan duidelijk gedocumenteerd is. Als er geen tumorraad is, zal deze beslissing door de onderzoeker worden genomen in overleg met een thoraxchirurg en een radiotherapeut-oncoloog, als de onderzoeker geen radiotherapeut-oncoloog is.
3. Heeft een ECOG-performancestatus van 0, 1 of 2.
4. Kan SBRT ontvangen en heeft geen ultracentraal gelokaliseerde tumor, zoals gedefinieerd in de stralingshandleiding.
5. Aanwezigheid van een adequate orgaanfunctie, zoals gedefinieerd in de volgende tabel (Tabel 2). Monsters moeten binnen 7 dagen vóór de start van de onderzoeksinterventie zijn verzameld.
6. Is man of vrouw van ≥ 18 jaar oud op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.

Mannelijke deelnemers:

7. Mannelijke deelnemers komen in aanmerking voor deelname als ze akkoord gaan met het volgende tijdens de interventieperiode en gedurende minstens 90 dagen na de laatste dosis radiotherapie:

- Afzien van het doneren van sperma

PLUS ofwel:

- zich onthouden van heteroseksuele geslachtsgemeenschap als favoriete en gebruikelijke levensstijl (onthouding op lange termijn en aanhoudende basis) en ermee instemmen om zich te onthouden

OF

- Moeten ermee instemmen anticonceptie te gebruiken, tenzij er bevestigde azoöspermie is (vasectomie of secundair aan medische oorzaak, gedocumenteerd door het onderzoekspersoneel op basis van het medisch dossier van de deelnemer, medisch onderzoek of medisch voorgeschiedenisgesprek) zoals hieronder beschreven:

-akkoord gaan met het gebruik van een mannencondoom plus gebruik door de partner van een aanvullende anticonceptiemethode bij penis-vaginale geslachtsgemeenschap met een vrouw die zwanger kan worden (WOCBP) en die momenteel niet zwanger is.

- Het gebruik van anticonceptie door mannen moet in overeenstemming zijn met de lokale regelgeving met betrekking tot anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken. Als de lokale anticonceptievereisten voor een van de onderzoeksinterventies strenger zijn dan de bovenstaande vereisten, moeten de lokale vereisten worden gevolgd.

Vrouwelijke deelnemers:

8. Een vrouw komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is, geen borstvoeding geeft en ten minste één van de volgende voorwaarden van toepassing is:

- geen vruchtbare vrouw is (WOCBP)

OF

- een WOCBP is die ermee instemt de richtlijn voor anticonceptie in bijlage 10.5 te volgen tijdens de behandeling en gedurende ten minste 120 dagen vanaf de laatste dosis van pembrolizumab/placebo en 180 dagen na de laatste radiotherapie dosis. De onderzoeker moet de kans op falen van de anticonceptiemethode evalueren (dwz niet-naleving, recentelijk gestart) in verband met de eerste dosis onderzoeksinterventie.

- Een WOCBP moet een negatieve, zeer gevoelige zwangerschapstest hebben (urine of serum zoals vereist door lokale regelgeving) binnen 24 uur voor urine of binnen 72 uur voor serum vóór de eerste dosis onderzoeksinterventie.

- Als een urinetest niet als negatief kan worden bevestigd (bijv. een dubbelzinnige uitslag), dan is een serumzwangerschapstest vereist. In dergelijke gevallen moet de deelnemer worden uitgesloten van deelname als de serumzwangerschapuitslag positief is.

- Aanvullende vereisten voor zwangerschapstesten tijdens en na studieinterventie staan in paragraaf 8.3.4.2.

- De onderzoeker is verantwoordelijk voor het beoordelen van de medische geschiedenis, menstruatiegeschiedenis en recente seksuele activiteit om het risico op inclusie van een vrouw met een vroege onopgemerkte zwangerschap te verminderen.

- Het gebruik van anticonceptiva door vrouwen moet in overeenstemming zijn met de lokale regelgeving met betrekking tot anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken.

9. De deelnemer (of wettelijke vertegenwoordiger, indien van toepassing) verstrekt schriftelijke toestemming/instemming voor het onderzoek op basis van informatie. De deelnemer kan ook toestemming geven voor, of instemmen met, toekomstig biomedisch onderzoek. De deelnemer mag echter deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek.

10. Heeft een bestralingstherapieplan dat goedgekeurd is door de centrale

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De deelnemer moet worden uitgesloten van het onderzoek als het volgende op de deelnemer van toepassing is:

1. Een vruchtbare vrouw met een positieve hoog gevoelige zwangerschapstest binnen 24 uur op urine of binnen 72 uur op serum voorafgaand aan de randomisatie of behandelingstoewijzing (zie bijlage 10.5). Als de urinetest positief is of niet kan worden bevestigd als negatief, is een zwangerschapstest op serum nodig.
Opmerking: Als er tussen de zwangerschapstest bij de screening en de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling 24 uur bij urine of 72 uur bij serum zijn verstreken, dan moet er nog een zwangerschapstest (op urine of serum) worden uitgevoerd, die negatief moet zijn om de deelnemer te kunnen laten beginnen met het onderzoeksmiddel.
2. Werd eerder behandeld met een anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel of met een middel dat is gericht op een andere stimulerende of co-inhibitoire T-celreceptor (bv. CTLA-4, OX-40, CD137).
3. Heeft eerder radiotherapie gekregen van de thorax, waaronder radiotherapie van de slokdarm, het mediastinum of de borst. Deelnemers die ten minste 5 jaar voorafgaand aan de randomisatie radiotherapie hebben gekregen op de contralaterale borst kunnen nog steeds in aanmerking komen.
4. Heeft een levend vaccin ontvangen binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. Voorbeelden van levende vaccins omvatten, maar zijn niet beperkt tot, het volgende: mazelen-, bof-, rodehond-, varicella-zoster- (waterpokken-), gele koorts-, hondsdolheids-, Bacillus Calmette-Guérin (BCG)- en tyfusvaccin. Seizoensgriepvaccins voor injectie zijn meestal gedode virusvaccins en worden toegestaan; intranasale griepvaccins (bv. FluMist®) zijn echter levende verzwakte vaccins en worden niet toegestaan.
5. Heeft een onderzoeksmiddel gekregen of een onderzoekshulpmiddel gebruikt in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksinterventie toediening.
6. Aanwezigheid van een diagnose van immunodeficiëntie of ontvangst van een chronische systemische behandeling met steroïden (in doses die 10 mg dagelijks prednisonequivalent overschrijden) of een andere vorm van immunosuppressieve behandeling binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling.

7. Aanwezigheid van een bekende bijkomende maligniteit die progressie vertoonde of actieve behandeling vereiste in de afgelopen 3 jaar. Een eerdere NSCLC die zich voordeed en curatief werd behandeld ten minste 2 jaar voorafgaand aan de datum van de huidige diagnose, zou beschouwd moeten worden als een afzonderlijke primaire longkanker en dus als een bijkomende maligniteit.
OPMERKING: Deelnemers met basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoom in situ (bv. borstcarcinoom, baarmoederhalskanker in situ) die een mogelijk curatieve behandeling hebben ondergaan, worden niet uitgesloten.
8. Heeft een bekende overgevoeligheid ($\geq$ graad 3) voor pembrolizumab en/of een van de hulpstoffen.
9. Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor behandeling met steroïden vereist was of huidige aanwezigheid van pneumonitis.
10. Heeft een bekende voorgeschiedenis van hepatitis B (gedefinieerd als reactief op het hepatitis B-oppervlakteantigeen [Hepatitis B surface antigen, HBsAg]) of bekende actieve hepatitis C-virusinfectie (gedefinieerd als gedetecteerde HCV RNA [kwalitatief]).
Opmerking: Tests voor hepatitis B en hepatitis C zijn niet verplicht tenzij dit door de lokale overheidsdienst voor gezondheidszorg verplicht gesteld wordt.
11. Aanwezigheid van een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist was met uitzondering van vervangingstherapie (bijv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie).
12. Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist.
13. Heeft een bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv). Hiv-testen zijn niet vereist, tenzij deze verplicht zijn door plaatselijke gezondheidsinstanties.
14. Heeft een bekende voorgeschiedenis van actieve tuberculose (TB, bacillus tuberculosis). Tbc-testen zijn niet vereist, tenzij deze verplicht zijn door de plaatselijke overheidsdienst voor gezondheidszorg.
15. Een voorgeschiedenis van of op dit moment aangetoonde aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde heeft die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren, de deelname gedurende de gehele onderzoeksduur voor de deelnemer zou kunnen belemmeren of die naar het oordeel van de behandelend onderzoeker niet in het beste belang van de deelnemer is.
16. Een bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde aandoening heeft die het vermogen van de deelnemer om de onderzoeksvereisten na te leven, zou kunnen belemmeren.

17. Is zwanger of geeft borstvoeding of verwacht een kind te krijgen binnen de verwachte duur van het onderzoek, beginnend met het screeningsbezoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis pembrolizumab/placebo en 180 dagen na de laatste radiotherapie dosis.

18. Heeft een allogene transplantatie van een weefsel/solide orgaan gehad.

19. Deelnemers die niet voldoende hersteld zijn van ernstige operaties of chirurgische complicaties hebben.

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:	23-08-2022
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-01-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2022
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	CTIS2022-500413-11-00
EudraCT	EUCTR2018-004320-11-NL
Ander register	IND 116.833
CCMO	NL78926.028.21