

Een fase 3-, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar pembrolizumab (MK-3475) in combinatie met docetaxel en prednison versus placebo in combinatie met docetaxel en prednison bij proefpersonen met chemotherapie-naïeve castratieresistente prostaatkanker (mCRPC) bij wie de ziekte progressie vertoont na next-gen hormoonbehandeling middel van de volgende generatie (KEYNOTE- 921)

Gepubliceerd: 20-03-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het vergelijken van pembrolizumab in combinatie met docetaxel en prednison met placebo in combinatie met docetaxel en prednison voor wat betreft algehele overleving (Overall Survival, OS)

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52582

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

castratieresistente uitgezaaide prostaat kanker, gemetastaseerde prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: castratieresistent, docetaxel, Pembrolizumab, prostaatkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- algehele overleving (Overall Survival, OS)
- radiografische progressievrije overleving (radiographic Progression-Free Survival, rPFS)

Secundaire uitkomstmaten

- de eerste navolgende kankerbehandeling of overlijden (The First Subsequent anti-cancer Therapy, TFST)
- prostaat-specifiek antigeen (PSA) responsratio
- Objectieve responsratio
- de duur van respons
- Tijd tot pijnprogressie
- Tijd tot eerste symptomatisch skeletgerelateerd voorval

- Tijd tot PSA-progressie
- Tijd tot radiografische progressie in de weke weefsels
- de veiligheid en verdraagbaarheid

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prostaatkanker is wereldwijd een van de vaakst gediagnosticeerde kankers en de tweede grootste oorzaak van kankergerelateerde overlijdens bij mannen. Er blijft een onvervulde medische behoefte voor patiënten met mCRPC met ziekteprogressie na behandeling met een NHA en/of een chemotherapie op basis van docetaxel.

Pembrolizumab is een krachtig, gehumaniseerd IgG4 monoklonaal antilichaam (monoclonal Antibody, mAb) met hoge specificiteit van binding aan geprogrammeerde celdodeiwit-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 (IV) immunotherapie voor gevorderde maligniteiten. Keytruda® (pembrolizumab) wordt geïndiceerd voor de behandeling van patiënten in het geval van een aantal verschillende indicaties. 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 naar omlaag moduleren van ongewenste of buitensporige immuunresponsen, waaronder auto-immuunreacties. De PD-1/PD-L1-route is bijgevolg een aantrekkelijk doelwit voor therapeutische interventie bij mCRPC.

Doel van het onderzoek

Het vergelijken van pembrolizumab in combinatie met docetaxel en prednison met placebo in combinatie met docetaxel en prednison voor wat betreft algehele overleving (Overall Survival, OS)

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentrisch, dubbelblind/gemaskeerd onderzoek met parallelle groepen naar pembrolizumab/placebo plus docetaxel plus prednison bij deelnemers met mCRPC.

Na een screeningfase van maximaal 42 dagen zullen ongeveer 1000 geschikte deelnemers willekeurig in een verhouding van 1:1 worden toegewezen naar de volgende van de 2 interventiegroepen in het onderzoek:

- Groep 1: pembrolizumab plus docetaxel plus prednison/prednisolon
- Groep 2: placebo plus docetaxel plus prednison/prednisolon

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: 1x per 3 weken 200 mg pembroluzimab en 75 mg/m² docetaxel via infuus en 2x daags 5 mg prednison oraal
Groep 2: 1x per 3 weken placebo en 75 mg/m² docetaxel via infuus en 2x daags 5 mg prednison 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 botskans, lichamelijke onderzoeken, mogelijk confronterende vragenlijsten en er wordt gevraagd om op geregelde tijden voor een bezoek naar het ziekenhuis te komen.

Patiënten krijgen via een infuuslijn pembrolizumab of placebo toegediend, gedurende cycli van drie weken, 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 kreeg wettelijke goedkeuring voor meerdere kankers. Over het algemeen wordt pembrolizumab goed verdragen aan dosissen t/m 10 mg/kg om de 2 weken (Q2W). Pembrolizumab bleek ook klinische antikankeractiviteit en doeltreffendheid te vertonen bij verschillende kankers.

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. Lijden aan een histologisch of cytologisch (indien aanvaardbaar volgens de plaatselijke regelgeving van de gezondheidsinstanties) bevestigd adenocarcinoom van de prostaat zonder kleincellige histologie. De diagnose moet vermeld zijn in een pathologierapport en bevestigd worden door de onderzoeker.
2. Progressie van prostaatkanker vertonen tijdens behandeling met androgeendepivatatiebehandeling (of na bilaterale orchidectomie) binnen 6 maanden voorafgaand aan screening, zoals bepaald door de onderzoeker
3. Progressie vertonen onder de volgende omstandigheden indien de patiënt anti-androgeenbehandeling kreeg voorafgaand aan inschrijving:
 - a. Bewijs van progressie >4 weken sinds de laatste behandeling met flutamide.
 - b. Bewijs van progressie >6 weken sinds de laatste behandeling met bicalutamide of nilutamide.
4. Huidig bewijs hebben van gemetastaseerde ziekte, gedocumenteerd door ofwel botlaesies op botscan en/of ziekte van de weke weefsels aan de hand van CT/MRI. Deelnemers bij wie de uitzaaiingen zich beperken tot plaatselijke lymfeklieren in het bekken komen niet in aanmerking.
5. Eerder behandeling gekregen hebben met 1 (maar niet meer dan 1) NHA (eg, abirateronacetaat, enzalutamide, apalutamide, or darolutamide) voor mHSPC of CRPC en ofwel

a) progressie vertonen tijdens de behandeling na minimaal 8 weken behandeling (minimum 14 weken voor diegene met progressie in de botten).

OF

b) intolerant geworden zijn voor het geneesmiddel (na minimaal 4 weken behandeling).

6. Aanhoudende androgeendeprivatie hebben met een serumtestosteron van < 50 ng/dL ($< 2,0$ nM). Indien de deelnemer momenteel behandeld wordt met luteïniserend hormoonvrijgevende hormoonagonisten of - antagonist (deelnemers die geen orchidectomie hebben ondergaan), moet met deze behandeling gestart zijn minstens 4 weken voorafgaand aan randomisatie en moet deze behandeling in de loop van het onderzoek voortgezet worden.

7. Deelnemers die botresorptietherapie ondergaan (inclusief, maar niet beperkt tot bisfosfaat of denosumab) moeten aan een stabiel dosisregime zitten gedurende ≥ 4 weken voorafgaand aan randomisatie.

8. Een toereikende orgaanfunctie laten zien, zoals gedefinieerd in het protocol.

9. De deelnemer is mannelijk.

10. De deelnemer is ≥ 18 jaar oud op de dag van ondertekening van het informatie- en toestemmingsformulier.

11. Mannelijke deelnemers zijn geschikt voor deelname indien ze met het volgende akkoord gaan tijdens de behandelperiode en tot minimal 120 dagen na de laatste dosis pembrolizumab, of 180 dagen na de laatste dosis docetaxel (welke periode langer is):

a) geen sperma doneren

DAARNAAST of

b) volledige abstinentie

of

c) gebruik van een goedgekeurd anticonceptiemiddel (tenzij bevestigd onvruchtbaar), zoals een mannencondoom icm een extra anticonceptiemiddel bij sexueel contact met een vrouw in de vruchtbare leeftijd.

12. Mannelijke deelnemers moeten ermee akkoord gaan een mannencondoom te gebruiken wanneer ze een activiteit ondernemen waarbij ejaculaat kan worden overgezet op een persoon van eender welk geslacht.

13. 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.

14. Een nieuw verkregen kern- of excisiebiopt afstaan (verkregen binnen 12 maanden na screening) van week weefsel dat nog niet bestraald werd (stalen uit tumoren die progressie vertonen op een plaats die eerder bestraald werd, zijn toegestaan; er kunnen andere uitzonderingen gelden na overleg met de sponsor). Deelnemers met ziekte in alleen de botten of hoofdzakelijk de botten kunnen een botbiopsiestaal afstaan. Indien een vers biopt echter niet haalbaar is, kunnen deelnemers een gearchiveerd tumorweefselstaal afstaan na overleg met de sponsor (SCF). Met formaline gefixeerde, in paraffine ingebedde (Formalin-Fixed, Paraffin Embedded, FFPE) weefselblokken hebben de voorkeur boven objectglasjes. Nieuw verkregen biopten hebben de voorkeur boven

archiefweefsel., Merk op: Als er ongekleurde coupes worden ingediend, moeten dit vers gesneden coupes zijn die binnen 14 dagen na de snijdatum bij het testlaboratorium worden ingediend (details over het indienen van tumorweefsel zijn te vinden in de handleiding voor procedures).

15. Performancestatus van 0-1 volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) binnen 7 dagen na randomisatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van een bekende bijkomende maligniteit die progressie vertoonde of actieve behandeling vereiste in de afgelopen 3 jaar. Deelnemers met basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoom in situ, die een mogelijk curatieve behandeling hebben ondergaan, worden niet uitgesloten.
2. Aanwezigheid van een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist was (d.w.z. met gebruik van ziektemodificerende middelen, corticosteroiden of immunosuppressiva). Vervangingstherapie (bijv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroidenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie, enz.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling.
3. Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of ontvangt chronische systemische behandeling met steroiden (in doseringen die 10 mg dagelijks prednison of gelijkwaardig overschrijden) of een andere vorm van immunosuppressieve behandeling binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis studie-interventie.
4. 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 gedurende de hele 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.
5. Heeft een belangrijke ingreep ondergaan, inclusief lokale prostaatinterventie (exclusief prostaatbiopsie) binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie en is niet voldoende hersteld van de toxiciteiten en/of complicaties.
6. Heeft een maagdarmsstelselaandoening die de absorptie aantast (bijv. gastrectomie, actieve maagzweer binnen de afgelopen 3 maanden).
7. Is niet in staat tabletten/capsules door te slikken.
8. Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist.
9. Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor behandeling met steroiden nodig was, of heeft momenteel pneumonitis.
10. Heeft een gekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen, die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden bemoeilijken.
11. Heeft een gekende actieve besmetting met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B-virus (bijv. hepatitis B-oppervlakteantigeen-reactief) of hepatitis C-virus (HCV) (bijv. HCV RNA [kwalitatief] wordt gedetecteerd). Het

- testen bij de screening is niet verplicht, tenzij dit wordt opgelegd door lokale regelgeving. Zie Bijlage 7 voor nationale vereisten inzake testen.
12. Heeft bekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (Central Nervous System, CNS) en/of carcinomateuze meningitis. Proefpersonen met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen deelnemen, op voorwaarde dat ze stabiel zijn en geen steroïden gebruiken gedurende minimaal 7 dagen vóór de randomisatie.
 13. Heeft overgevoeligheid (\geq graad 3) voor pembrolizumab en/of een van de hulpstoffen.
 14. Heeft CTCAE \geq graad 2 perifere neuropathie, tenzij dit te wijten is aan een trauma.
 15. Heeft ascites en/of klinisch significante pleurale effusie.
 16. Heeft symptomatisch congestief hartfalen (New York Heart Association klasse III of IV hartziekte).
 17. Heeft een transfusie met volbloed gekregen in de afgelopen 120 dagen voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek. Transfusies met geconcentreerde rode bloedcellen en bloedplaatjes zijn aanvaardbaar indien ze niet werden gegeven binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis studie-interventie.
 18. Heeft koloniestimulerende factoren gekregen (bijv. granulocyten koloniestimulerende factor [Granulocyte Colony-Stimulating Factor, G-CSF], granulocyten-macrofaag koloniestimulerende factor [Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF] of recombinante erythropoïetine) binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis studie-interventie.
 19. Heeft een eerder mAb tegen kanker gehad binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie, of niet is hersteld (d.w.z. \leq graad 1 of bij de baseline) van AE*s als gevolg van mAb*s die meer dan 4 weken voorafgaand aan randomisatie zijn toegediend.
 20. Heeft kruidenproducten gebruikt die hormonale activiteit kan hebben tegen prostaatkanker en/of waarvan bekend is dat ze PSA-waarden doen dalen (bijv. zaagpalmetto) binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie naar de behandeling.
 21. Werd eerder behandeld met radium of andere therapeutische radiofarmaceutica voor prostaatkanker.
 22. 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).
 23. Werd eerder behandeld met docetaxel of een ander chemotherapeutisch middel voor mCRPC. MERK OP: Deelnemers die \geq 6 cycli met docetaxel kregen voor mHSPC en bij wie de ziekte geen progressie vertoonde gedurende \geq 1 jaar na de laatste dosis docetaxel, komen in aanmerking voor inschrijving.
 24. Is overgevoelig voor docetaxel of polysorbaat 80.
 25. De deelnemer krijgt momenteel behandeling met sterke of matige remmers van cytochroom P450 (CYP)3A4, die voor de duur van het onderzoek niet kan worden stopgezet.
 26. Heeft eerder gerichte klein-moleculaire behandeling of abirateronacetaat of enzalutamide gekregen binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis

studie-interventie, of is niet voldoende hersteld (bijv. graad ≤ 1 of bij de baseline) van AE*s door eerder toegediende middelen.

27. Heeft eerder radiotherapie ontvangen binnen 2 weken voorafgaand aan het begin van de studie-interventie. Deelnemers moeten zijn hersteld van alle bestralingsgerelateerde toxiciteiten, mogen geen corticosteroïden nodig hebben en mogen geen bestralingspneumonitis hebben gehad. Een uitwassing van 1 week is toegestaan voor palliatieve bestraling (≤ 2 weken radiotherapie) voor niet-CZS-ziekte.

28. Heeft binnen 30 dagen voorafgaand aan randomisatie een levend vaccin gekregen.

29. Heeft behandeling gekregen met 5alfa reductaseremmers, oestrogenen, en/of cyproteron binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.

30. Is voorheen behandeld met ketoconazole voor prostaatkanker

31. Neemt momenteel deel aan een studie naar een onderzoeksgeneesmiddel, of heeft een onderzoekshulpmiddel gebruikt in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis studie-interventie.

32. Heeft een *superscan* botscan.

33. Verwacht een kind te verwekken binnen de verwachte duur van het onderzoek, beginnend met het screeningsbezoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis studie-interventie.

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

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-09-2019
Aantal proefpersonen:	40

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Docetaxel
Generieke naam: Docetaxel
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: Prednison
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 20-03-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-05-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-07-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-08-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 19-08-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 09-09-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 11-09-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 04-11-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 05-11-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 02-12-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 18-12-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 12-02-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO

Datum: 18-02-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 11-03-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 12-03-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 20-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 23-04-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 30-11-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 01-12-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 12-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 14-05-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO

Datum:	21-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
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

Ander register

EudraCT

CCMO

ID

122753

EUCTR2018-004116-22-NL

NL68667.028.19