

Een gerandomiseerd, open-label gecontroleerd klinisch fase III-onderzoek met actieve comparator naar pembrolizumab versus dubbele platinumchemotherapie bij deelnemers met dMMR (Mismatch Repair Deficient) gevorderd of recidiverend endometriumcarcinoom in de eerstelijnssetting (KEYNOTE-C93/GOG-3064/ENGOT-en15)

Gepubliceerd: 22-03-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506361-56-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dit onderzoek beoogt werkzaamheid en -veiligheid te beoordelen van pembrolizumab als monotherapie, in vergelijking met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53504

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-C93

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

baarmoederkanker, endometriumcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: endometriumcarcinoom, immuuntherapie, pembrolizumab, platinum-gebaseerde chemotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. PFS: de tijd vanaf randomisatie tot de eerste gedocumenteerde ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak ook, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.
2. OS: de tijd vanaf randomisatie tot overlijden, ongeacht de oorzaak.

Secundaire uitkomstmaten

1. OR: bevestigde CR of PR.
2. ORR: het percentage deelnemers met een beste respons bij ofwel bevestigde CR of PR.
3. DC: bevestigde CR of PR of stabiele ziekte gedurende minstens 24 weken.
4. DCR: het percentage deelnemers dat bevestigde CR of PR bereikte of stabiele ziekte vertoonde gedurende minstens 24 weken.
5. DOR: de tijd vanaf eerste gedocumenteerd bewijs van bevestigde CR of PR tot

de eerste vastgelegde datum van ziekteprogressie of overlijden ongeacht de oorzaak, afhankelijk van wat zich als eerste voordoet.

6. Progressievrije overleving (PFS)

7. PFS2: de tijd vanaf randomisatie tot daaropvolgende ziekteprogressie na instelling van een nieuwe antikankertherapie zoals beoordeeld door de onderzoeker conform de plaatselijke normale klinische praktijk of overlijden ongeacht de oorzaak, afhankelijk van wat zich als eerste voordoet.

8. Bijwerkingen (AE's). Stoppen van onderzoeksinterventie vanwege AE's.

9. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in de Global Health Score (GHS)/Quality of Life (QoL) schaal van de EORTC QLQ-C30.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Carcinoom van het baarmoederlichaam wordt vaak "EC" genoemd, omdat het merendeel van de gevallen (~92%) in het endometrium (binnenwand van de baarmoeder) optreedt. Een meerderheid van EC-gevallen wordt in een vroeg stadium geïdentificeerd met een 5-jaars overleving van ~94,9% bij gelokaliseerde ziekte. Ondanks vroegtijdige detectie recidiveert de ziekte in ongeveer 13% van de gevallen. Vrouwen met de diagnose niet-gespecificeerd (d.w.z. ongeacht MMR-/MSI-status) gevorderd of recidiverend EC hebben een slechte prognose met een 5-jaars overleving van slechts 17% bij behandeling met chemotherapie.

Standaardzorg is platinumchemotherapie met Q3W carboplatine/paclitaxel. Dit is het meest gebruikte regime op basis van werkzaamheid, en kent een lagere toxiciteit ten opzichte van behandeling met cisplatine/doxorubicine/paclitaxel. Ongeveer 24% van EC is MSI-H/dMMR. Eerder onderzoek toont aan dat het dMMR-subtype gepaard ging met de slechtste OS en RFS ten opzichte van de andere subgroepen, met uitzondering van mutant p53. Ook adjuvante chemotherapie i.c.m. bestraling gaf geen significant therapeutisch voordeel bij deze subgroep.

De werkzaamheid van pembrolizumab bij de behandeling van gevorderde solide maligniteiten is goed vastgesteld, en er zijn voldoende aanwijzingen dat pembrolizumab tot een significant langere PFS leidt bij MSI-H/dMMR kankertypen (vb KEYNOTE-158 en KEYNOTE-177). Daarbij wordt pembrolizumab in het algemeen

goed verdragen en kent het een gunstiger veiligheidsprofiel (minder AE's). Hiermee kan deze behandeling mogelijk ook voor deze indicatie voorzien in een on vervulde behandelingsbehoefte.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506361-56-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dit onderzoek beoogt werkzaamheid en -veiligheid te beoordelen van pembrolizumab als monotherapie, in vergelijking met standaardzorg met dubbele platinumchemotherapie voor eerstelijnsbehandeling van deelnemers met dMMR gevorderd of recidiverend EC. Primaire doelstelling is vergelijken van PFS en OS tussen pembrolizumab en chemotherapie, waarbij de onderzoekshypothese is dat pembrolizumab op beide vlakken superieur is.

Secundaire doelstellingen zijn het vergelijken tussen de behandelgroepen van:

1. ORR
2. DCR
3. DOR
4. PFS-PFS2
5. Veiligheid & verdraagbaarheid
6. Kwaliteit van leven & functioneren

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, ongeblindeerd open-label gecontroleerd, multicenter, fase 3-onderzoek met pembrolizumab (MK-3475) bij deelnemers met dMMR gevorderd of recidiverend EC in de eerstelijnssetting.

Proefpersonen worden gerandomiseerd in 1 van de 2 behandelgroepen

Groep 1: 18 cycli pembrolizumab monotherapie (Q6W)

Groep 2: 6 cycli chemotherapie (carboplatine / paclitaxel dan wel cisplatine / docetaxel bij intolerantie) (Q3W).

Voor groep 2 is een cross-over mogelijkheid ingesteld waarbij proefpersonen eventueel in aanmerking kunnen komen voor 18 cycli of pembroluzimab.

Proefpersonen uit groep 1 of cross-over kunnen in aanmerking komen voor een tweede behandeling van 9 cycli (~1 jaar) pembrolizumab.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: - Pembrolizumab 400mg; Q6W; IV; 18 cycli
Groep 2: - Carboplatine AUC (gebied onder de plasmaconcentratie-tijdscurve) 5 of 6; Q3W; IV; 6 cycli
OF - Cisplatine 75mg/m²; Q3W; IV; 6 cycli
- Paclitaxel 175 mg/m²; Q3W; IV; 6 cycli
OF - Docetaxel 75mg/m²; Q3W; IV; 6 cycli
(Bij intolerantie kan carboplatine vervangen worden door cisplatine, en paclitaxel door

docetaxel)

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek zullen patiënten worden blootgesteld aan invasieve procedures zoals het nemen van een biopt, bloedafnames, aanleggen van infuuslijn, CT-MRI- of botscans, lichamelijke onderzoeken, mogelijk confronterende vragenlijsten over functioneren en kwaliteit van leven, en er wordt gevraagd om op geregelde tijden voor een bezoek naar het ziekenhuis te komen. Patiënten zullen immuun- dan wel chemotherapie toegediend krijgen tijdens zes-weekse of drie-weekse cycli. Het kan niet worden gegarandeerd dat proefpersonen in 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 is al toegediend aan een groot aantal kankerpatiënten (verschillende indicaties) en heeft een gekend veiligheidsprofiel. Het is goedgekeurd voor de behandeling van meerdere soorten kanker. Over het algemeen wordt pembrolizumab goed verdragen en vertoont klinische antitumoractiviteit en doeltreffendheid te vertonen bij verschillende soorten kanker.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031BN
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 een histologisch bevestigde diagnose van inoperabel stadium III/IV, persistente of recidiverende EC of carcinosarcoom (gemengde Müller-tumor) dat centraal bevestigd is als dMMR.
2. Heeft radiografisch evalueerbare ziekte, ofwel meetbaar of niet-meetbaar conform RECIST 1.1, zoals beoordeeld door de onderzoeker.
3. Heeft geen eerdere systemische therapie voor EC gehad uitgezonderd:
 - * Kan 1 eerdere lijn van systemische op platina gebaseerde adjuvante en/of neoadjuvante chemotherapie hebben gekregen in de setting van resectie met curatieve intentie als het recidief optrad 6 maanden na de laatste dosis chemotherapie.
 - * Kan eerdere bestraling met of zonder radiosensibiliserende chemotherapie hebben gekregen als >2 weken voor het begin van de onderzoeksinterventie (zie ook rubriek 5.2).
 - * Kan eerdere hormoontherapie hebben gekregen voor de behandeling van EC, op voorwaarde dat het werd gestaakt 1 week voorafgaand aan randomisatie.
4. Is vrouw, minstens 18 jaar oud op het moment van het geven van geïnformeerde toestemming (ofwel machtiging voor vrijgifte van tumorweefsel of toestemming voor het hoofdonderzoek).
5. Heeft ECOG-prestatiestatus van 0 of 1 beoordeeld binnen 7 dagen vóór randomisatie.
6. Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als zij niet zwanger is, geen borstvoeding geeft en voldoet aan ten minste één van de volgende voorwaarden:
 - Is een vrouw die niet zwanger kan wordenOF
 - is een vrouw van vruchtbare leeftijd en gebruikt adequate anticonceptie (zoals omschreven in het protocol)
7. De deelnemer (of wettelijke vertegenwoordiger) heeft vastgelegde geïnformeerde toestemming/instemming voor het onderzoek gegeven.
8. Verstrekt een gearcheveerd tumorweefselmonster of nieuw verkregen (kernnaald-, incisie- of excisie-) biopt van een tumorlaesie dat niet eerder is

bestraald voor verificatie van dMMR-status en histologie.

9. Als HBsAg-positief in aanmerking komt als ze antivirale therapie voor HBV hebben ondergaan gedurende minstens 4 weken en niet-detecteerbare virale lading van HBV hebben voorafgaand aan randomisatie.

10. Met voorgeschiedenis van HCV-infectie komt in aanmerking als de virale lading van HCV niet-detecteerbaar is bij screening.

11. Heeft adequate orgaanfunctie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft mesenchymale tumor in de uterus, zoals een endometrium stroma sarcoom, leiomyosarcoom of ander type zuivere sarcomen. Adenosarcomen zijn niet toegestaan. Neuro-endocriene tumoren zijn evenmin toegestaan.

2. Heeft EC van een histologie die pMMR is.

3. Is een kandidaat voor chirurgie of bestraling met curatieve intentie.

4. 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 (bijv. CTLA-4, OX-40, CD137).

5. Heeft eerdere systemische antikankertherapie gekregen, waaronder onderzoeksmiddelen voor gevorderde of gemetastaseerde EC.

6. Heeft een zware operatie gehad en is niet afdoende hersteld van de procedure en/of eventuele complicaties van de operatie voor de start van de onderzoeksinterventie.

7. Heeft een levend of levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksinterventie toegediend gekregen. Toediening van geïnactiveerde vaccins is toegestaan.

8. Neemt momenteel deel of heeft deelgenomen aan een onderzoek naar een onderzoeksmiddel voor EC; of heeft deelgenomen aan een onderzoek naar een onderzoeksmiddel voor niet-EC binnen 4 weken vóór de eerste dosis van de onderzoeksinterventie; of heeft een onderzoekshulpmiddel gebruikt binnen 4 weken vóór de eerste dosis van de onderzoeksinterventie.

9. Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of ontvangt chronische systemische behandeling met steroïden (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 onderzoeksinterventie.

10. Aanwezigheid van een bekende bijkomende maligniteit die progressie vertoonde of actieve behandeling vereiste in de afgelopen 3 jaar.

11. Heeft bekende actieve metastasen in het CZS en/of carcinomateuze meningitis.

12. Heeft een bekende intolerantie tegen een onderzoeksinterventie en/of van de hulpstoffen ervan.

13. Aanwezigheid van een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist was.

14. Een voorgeschiedenis heeft van (niet-infectieuze) pneumonitis/interstitiële longziekte waarvoor behandeling met steroïden nodig was, of momenteel pneumonitis/interstitiële longziekte heeft.
15. Een actieve infectie heeft die systemische behandeling vereist.
16. Heeft een bekende voorgeschiedenis van hiv-infectie. Hiv-testen zijn niet vereist, tenzij deze verplicht zijn door plaatselijke gezondheidsinstanties.
17. Heeft een voorgeschiedenis van of op dit moment aangetoonde aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde of andere omstandigheid die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren of de deelname gedurende de gehele onderzoeksduur voor de deelnemer zou kunnen belemmeren, zodanig dat het naar het oordeel van de behandelend onderzoeker niet in het beste belang van de deelnemer is.
18. Heeft een allogene transplantatie van een weefsel/solide orgaan gehad.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	27-09-2022
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Carboplatine
Generieke naam:	Carboplatine

Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cisplatine
Generieke naam:	Cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
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:	Paclitaxel
Generieke naam:	Paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-07-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2023
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	CTIS2023-506361-56-00
EudraCT	EUCTR2021-003185-12-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05173987
CCMO	NL80391.028.22