

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch fase 3-onderzoek ter bestudering van de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab (MK-3475) in combinatie met chemoradiotherapie (CRT) versus CRT op zich bij deelnemers met spierinvasieve blaaskanker (MIBC) (KEYNOTE-992)

Gepubliceerd: 04-02-2020 Laatste bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503500-87-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dit onderzoek is ontworpen ter beoordeling van de antitumorwerkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab + CRT na maximale TURBT...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55121

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-992

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

- Blaas- en blaashalsaandoeningen (excl. stenen)

Synoniemen aandoening

spierinvasieve blaaskanker, Urotheelcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme;soms samenwerkende studies

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Blaaskanker, Fase 3, Interventie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het vergelijken van blaas-intacte voorvalvrije overleving bij deelnemers uit groep A (pembrolizumab + chemoradiotherapie) en groep B (placebo + chemoradiotherapie), op basis van cystoscopie, biopt met centrale pathologiecontrole (indien van toepassing), urinecytologie en radiografische beoordeling door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling.

Secundaire uitkomstmaten

1. Het vergelijken van de totale overleving tussen groep A (pembrolizumab + chemoradiotherapie) en groep B (placebo + chemoradiotherapie).
2. Het evalueren van de mate van metastasevrije overleving.
3. Om de tijd tot het optreden van niet-spier-invasieve blaaskanker (NMIBC) te evalueren.
4. De veiligheid en verdraagbaarheid van pembrolizumab + chemoradiotherapie evalueren.
5. Het evalueren van veranderingen vanaf de uitgangssituatie in de

gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en de tijd tot verslechtering

(TTD), met behulp van 2 algemene instrumenten en één ziektespecifiek instrument.

6. Om de tijd tot cystectomie te evalueren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Urotheelcarcinoom (UC) is een kanker die voortvloeit uit het urotheel endothelium, dat de binnenkant van organen bekleedt, waaronder de blaas, pelvis renalis, ureter en de urethra. UC is het overheersende histologisch type van blaaskanker in de VS en West-Europa. De wereldwijde incidentie van blaaskanker overschrijdt 549.000 gevallen per jaar en 199.000 sterfgevallen [Bray, F., et al 2018]. Volgens schattingen van het Surveillance, Epidemiology, Results, and End Program zullen er in de VS alleen ongeveer 80.470 nieuwe gevallen van blaaskanker zijn in 2019, met een geschatte 17.670 gerelateerde sterfgevallen [National Cancer Institute 2019]. Deze statistieken blijven vergelijkbaar met de eerder gemelde statistieken en zijn grotendeels ongewijzigd in de loop van ongeveer 25 jaar [Kaufman, D. S., et al 2009].

Van deze patiënten met blaaskanker werden ongeveer 25-30% gediagnosticeerd met MIBC bij presentatie van symptomen [Cumberbatch, M. G. K., et al 2018]. MIBC is een heterogene ziekte, gaande van T2-tumoren (die de muscularis propria binnendringen) tot T4-tumoren (die buiten de blaaswand zijn gegroeid en de prostaat, uterus, vagina, darmen of buikwand kunnen binnendringen) en veel patiënten met MIBC kunnen verborgen metastasen met zich meedragen [Chang, S. S., et al 2017].

Pembrolizumab is een krachtig, vermenselijk IgG4 mAb met hoge specificiteit van binding aan de PD-1-receptor, waardoor de interactie ervan met PD-L1 en 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 IV-immunotherapie voor gevorderde maligniteiten. KEYTRUDA® (pembrolizumab) wordt geïndiceerd voor de behandeling van patiënten in het geval van een aantal verschillende indicaties.

Het PURE-01-onderzoek evalueerde 3 cycli van neoadjuvant pembrolizumab voorafgaand aan RC bij 50 patiënten met klinisch stadium T2-T3N0M0 MIBC. 42% van alle deelnemers aan het onderzoek vertoonden een pathologisch stadium T0 [Necchi, A., et al 2018]. Dit pCR-percentages is vergelijkbaar met de historische pCR-percentages van cisplatine-gebaseerde combinatiechemotherapie (ongeveer 25%-40%) [Zargar, H., et al 2018] [Flaig, T. W., et al 2019]. Dit onderzoek toonde de activiteit van pembrolizumab aan als een mogelijk veilige

en doeltreffende monotherapie bij MIBC. Een soortgelijk opgezet onderzoek naar een andere PD-1/PD-L1-remmer, atezolizumab, als neoadjuvante behandeling voor MIBC (ABACUS) toonde een 29% pathologische T0-fase na 2 cycli atezolizumab [Powles, T., et al 2018].

De klinische noodzaak voor betere behandelingen voor patiënten met MIBC en bewijs van de klinische activiteit van pembrolizumab in het gehele spectrum van ziektestatussen van urotheelcarcinoom - waaronder gemetastaseerde UC, MIBC en NMIBC - bieden een gegronde reden voor het onderzoeken van de toevoeging van pembrolizumab aan CRT voor blaassparende behandeling.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-503500-87-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dit onderzoek is ontworpen ter beoordeling van de antitumorwerkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab + CRT na maximale TURBT in vergelijking met placebo + CRT na maximale TURBT bij deelnemers met nieuw gediagnosticeerde T2 T4aN0M0 MIBC, die kiezen voor het ontvangen van CRT voor behoud van de blaas.

Onderzoeksopzet

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch fase 3-onderzoek ter bestudering van de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab (MK-3475) in combinatie met chemoradiotherapie (CRT) versus CRT op zich bij deelnemers met spierinvasieve blaaskanker (MIBC).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Parallel.

Inschatting van belasting en risico

De belangrijkste gemelde bijwerkingen van de onderzoeksmedicatie pembrolizumab zijn jeukende huid, dunne of waterige ontlasting, hoesten, gewrichtspijn, huiuitslag, koorts, rugpijn, buikpijn, huidplekken die hun kleur hebben verloren.

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. Een histologisch bevestigde initiële diagnose van MIBC met overheersende urotheel histologie (histologie en aanwezigheid van spierinvasie te bevestigen door BICR), verkregen via een diagnostische of maximale TURBT uitgevoerd binnen 90 dagen voorafgaand aan inschrijving (ondertekening van ICF).
2. Klinisch niet-metastatische blaaskanker (N0M0), bepaald door beeldvorming (CT van de borst en CTU/MRU van de buik en het bekken), bepaald door de arts en geverifieerd door BICR.
3. Tumorspecimen beschikbaar bij de centrale vendor om voorafgaand aan de randomisatie de PD-L1-status te bepalen.
4. Geplande én daarvoor in aanmerking komende CRT plus één van de door het protocol gespecificeerde bestralingsgevoeligmakende chemotherapieregimes.

5. Een ECOG-prestatiestatus van 0, 1 of 2, beoordeeld binnen 14 dagen voorafgaand aan de randomisatie.
6. Een toereikende orgaanfunctie, zoals gedefinieerd in het protocol. Alle laboratoriumtests voor screening moeten worden uitgevoerd binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie.
7. Is man of vrouw van ten minste 18 jaar oud op het moment van ondertekening van het formulier voor geïnformeerde toestemming.
8. Mannelijke deelnemers zijn geschikt indien ze akkoord gaan met de vooraf bepaalde eisen tijdens de interventieperiode en tot minstens 180 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel. Gebruik van anticonceptie door mannen moet in overeenstemming zijn met lokale voorschriften met betrekking tot de methoden van anticonceptie voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken.
9. 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 worden.
 - Is een vrouw van vruchtbare leeftijd die een zeer effectieve anticonceptiemethode (met een faalpercentage van <1% per jaar) met een lage gebruiksafhankelijkheid gebruikt, of die zich onthoudt van heteroseksuele geslachtsgemeenschap als dit de gebruikelijke levensstijl is van de deelnemer en haar voorkeur geniet (onthouding op lange termijn en aanhoudende basis), tijdens de interventieperiode en gedurende ten minste 180 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel, en gaat ermee akkoord tijdens deze periode geen donatie te doen van eicellen (ova, oöcyten) aan anderen, noch deze in te vriezen/te bewaren voor eigen gebruik met zwangerschap als doel. De onderzoeker moet de kans op falen van de anticonceptiemethode (d.w.z. het niet naleven van de anticonceptiemethode, recentelijk gestart) beoordelen in relatie tot de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.
 - Een vrouw van vruchtbare leeftijd moet een negatieve, zeer gevoelige zwangerschapstest (op urine of serum zoals vereist door de lokale wetgeving) vertonen binnen 24 uur voor de eerste dosis van het onderzoeksmiddel.
 - Als de urinetest niet kan worden bevestigd als negatief (bv. een onduidelijk resultaat), is een zwangerschapstest op serum vereist. In dergelijke gevallen als het resultaat van de zwangerschapstest op serum positief is, moet de deelnemer van deelname worden uitgesloten.
 - Een vrouw mag geen borstvoeding geven tijdens de interventieperiode en tot minstens 120 dagen (5 halfwaardetijden) na de laatste dosis onderzoeksmiddel.
10. 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.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van diffuus CIS (meerdere locaties [4 of meer] van CIS) doorheen de blaas.
2. In de voorafgaande 2 jaar aanwezigheid van UC op eender welke plaats buiten de urineblaas, behalve voor Ta/T1/CIS van de bovenste urinewegen als de patiënt een volledige nefro-ureterectomie heeft ondergaan.
3. Aanwezigheid van eender welke kleine cel- of neuro-endocriene component in het tumorweefselmonster.
4. Aanwezigheid van een bekende bijkomende maligniteit die progressie vertoonde of actieve behandeling vereiste in de afgelopen 3 jaar.
5. Aanwezigheid van bilaterale hydronefrose tijdens de screeningperiode.
6. Beperkte blaasfunctie met frequentie van kleine hoeveelheden urine (<30 ml), urine-incontinentie, of vereist zelfcatheterisatie of een permanente verblijfskatheter.
7. Eerdere pelvis/lokale bestralingstherapie of eender welke antineoplastische behandeling voor MIBC.
8. 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 coïnhibitoire T-celreceptor (bijv. CTLA-4, OX-40, CD137).
9. Vaccinatie met een levend vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel. Voorbeelden van levende vaccins zijn inclusief maar niet beperkt tot: mazelen-, bof-, rodehond-, varicella/zoster- (waterpokken-), gele koorts-, hondsdolheids-, 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.
10. Gelijktijdige deelname aan een studie naar een onderzoeksmiddel, of heeft een onderzoekshulpmiddel gebruikt in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis studie-interventie.
11. Bekende ernstige overgevoeligheid ($\geq$ Graad 3) voor het geselecteerde chemotherapieregime, en/of voor eender welke van de hulpstoffen daarvan en hulpstoffen van pembrolizumab.
12. Diagnose van immunodeficiëntie of chronische systemische behandeling met steroïden (in doseringen die 10 mg dagelijks prednison of gelijkwaardig overschrijden) of een andere vorm van immuunonderdrukkende behandeling binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.
13. Aanwezigheid van een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist was (d.w.z. met gebruik van ziektemodificerende middelen, corticosteroïden of immunosuppressiva). Vervangingstherapie (bv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling en is toegestaan.
14. Een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor behandeling met steroïden vereist was of huidige aanwezigheid van pneumonitis.
15. Een actieve infectie die systemische behandeling vereist.

16. Een bekende voorgeschiedenis van hiv-infectie. Hiv-testen zijn niet vereist, tenzij deze verplicht zijn door plaatselijke gezondheidsinstanties.
17. Een bekende voorgeschiedenis van hepatitis B (gedefinieerd als HBsAg-reactief) of bekende actieve hepatitis C-virusinfectie (gedefinieerd als gedetecteerde HCV RNA [kwalitatief]).
18. Een bekende voorgeschiedenis van actieve tuberculose (TBC; Bacillus tuberculosis). TB-testen zijn niet vereist, tenzij deze verplicht zijn door plaatselijke gezondheidsinstanties.
19. Aanwezigheid van een voorgeschiedenis van of op dit moment aangetoonde aandoening, behandeling, afwijkende laboratoriumwaarde, of andere omstandigheden, die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren, de deelname gedurende de gehele onderzoeksduur voor de deelnemer zou kunnen belemmeren, zodat deze naar het oordeel van de behandelend onderzoeker niet in het beste belang van de deelnemer is.
20. Een bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde aandoening die het vermogen van de deelnemer om de onderzoeksvereisten na te leven, zou kunnen belemmeren.
21. Zwanger of borstvoeding gevend, of verwacht een kind te krijgen of te verwekken binnen de verwachte duur van het onderzoek, beginnend met het screeningsbezoek tot en met 180 dagen na de laatste dosis onderzoeksmiddel.
22. Een allogene transplantatie van een weefsel/solide orgaan gekregen.

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:	04-11-2020
Aantal proefpersonen:	20

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: 04-02-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-03-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-01-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 23-05-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	02-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	24-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-01-2023
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	CTIS2023-503500-87-00
EudraCT	EUCTR2019-004023-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04241185
CCMO	NL72314.056.20