

Een klinisch fase II-onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab (MK-3475) bij proefpersonen met hoog-risico niet-spierinvasieve blaaskanker (NMIBC), niet responsief op Bacillus Calmette-Guerin (BCG) therapie

Gepubliceerd: 29-02-2016 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502526-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Doelstellingen:- Het beoordelen van de antitumoractiviteit van pembrolizumab (MK-3475), met betrekking tot de afwezigheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON46995

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-057

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Blaaskanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)
Overige ondersteuning: Industrie/bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Blaaskanker, Pembrolizumab (MK-3475)

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Complete respons (CR) voor patiënten in cohort A en ziektevrije overleving (DFS) van hoog-risico NMIBC voor patiënten in cohort B, vastgesteld door de centrale pathologie en radiologische evaluatie, worden als primaire werkzaamheid eindpunten gebruikt.

Secundaire uitkomstmaten

Naast complete respons / ziektevrije overleving:

- Responsduur
- PD-L1 expressie
- Totale overleving (Overall Survival)
- Progressievrije Overleving (PFS)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Blaaskanker vertegenwoordigt 4,4% van alle nieuwe diagnoses van kanker in de Verenigde Staten. Het is de vierde meest voorkomende kanker bij mannen, de tiende meest voorkomende bij vrouwen, en de tiende belangrijkste oorzaak van overlijden aan kanker in het algemeen. Blaaskanker wordt geassocieerd met de

hoogste kosten per patiënt van alle maligniteiten, vanaf de diagnose tot het overlijden, wat voornamelijk te wijten is aan de frequente procedures die noodzakelijk zijn voor het monitoren en behandelen van de ziekte. Blaaskanker kan worden gecategoriseerd als NMIBC, waar 75% van de primaire diagnoses onder valt en dat wordt gekenmerkt door frequente terugval en hoge morbiditeit, maar een laag risico van overlijden, of als spierinvasieve blaaskanker, waar de andere 25% van primaire diagnoses onder valt en dat bij 50% van de patiënten dodelijk is. Standaard behandeling voor patiënten met hoog-risico NMIBC omvat TURBT, aangevuld met intravesicale toediening van BCG. BCG is een van runderen afgeleid mycoplasma dat een ingrijpende immunologische/ontstekingsreactie veroorzaakt in het blaasepitheel, en op die wijze tumorrecidieven vermindert. Hoewel BCG-therapie succesvol is bij het voorkomen van vroege tumorrecidieven, behouden de meeste patiënten geen aanhoudende remissies. Met nacontroles iedere 5 jaar, wordt in 66% van de patiënten terugkerende blaastumoren waargenomen die repetitieve TURBT en verder cystoscopisch toezicht vereisen. Gezien de hoge percentages progressie naar de spierinvasieve stadia, hebben zowel de American Urological Association (AUA) als de Europese associatie van urologie, gepleit voor cystectomie als standaard optie voor BCG-refractair urotheelcarcinoom (UC) patiënten. Maar vanwege de 28% morbiditeit en 3% mortaliteit geassocieerd met cystectomie, hebben veel patiënten comorbiditeiten die de chirurgische ingreep in de weg staan, of zoeken zij naar alternatieve niet-chirurgische behandelingen. Aanvullende intravesicale behandeling met niet-BCG-middelen is uitgebreid onderzocht zowel voorafgaand aan, als na behandeling met BCG. Hoewel de 6-maand complete responspercentages bemoedigend zijn, heeft slechts 10-15% van de patiënten een recidiefvrije overleving van 1 jaar nadat de behandeling is stopgezet. Recentelijk zijn er nieuwe immune checkpointremmers ontwikkeld die proteïne geprogrammeerde cel-dood 1 (PD-1) blokkeren en/of de proteïne geprogrammeerde cel-dood ligand 1 (PD-L1) gemedieerde paden. Binnen normale fysiologie remt het PD-1/PD-L1 pad de inflammatoire immuunreacties als een checkpointbalans dat ongereguleerde destructieve ontsteking voorkomt. Er bestaat een sterke reden om pembrolizumab (MK-3475) te onderzoeken bij patiënten met NMIBC die niet reageren op BCG, gebaseerd op het volgende:

- 1) NMIBC representeert een populatie die ontvankelijk is voor immuuntherapie;
- 2) Een recente openbare workshop van de Food and Drug Administration (FDA) en AUA wees BCG niet-responsieve NMIBC aan als een belangrijke on vervulde medische behoefte voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen, omdat deze patiënten weinig niet-chirurgische opties hebben;
- 3) Expressie van PD-L1 is frequent bij blaaskanker;
- 4) Activering van het PD-1/PD-L1 pad kan worden geïmpliceerd bij resistentie tegen BCG-therapie;
- 5) Pembrolizumab (MK-3475) heeft significante activiteit getoond in een eerder behandelde populatie met metastatische kanker aan de urinewegen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-502526-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Doelstellingen:

- Het beoordelen van de antitumoractiviteit van pembrolizumab (MK-3475), met betrekking tot de afwezigheid van hoog-risico NMIBC of progressieve ziekte bij proefpersonen met CIS bij aanvang van studie (cohort A) en zonder CIS bij aanvang van studie (cohort B)

Hypothesen:

- Intraveneuze toediening van monotherapie pembrolizumab (MK-3475) bij proefpersonen met hoog-risico NMIBC en onderliggend CIS op baseline die niet reageren op BCG, en hetzij niet in aanmerking komen voor een radicale cystectomie hetzij ervoor kiezen om de ingreep niet te ondergaan, zal resulteren in een percentage voor complete respons (CR) in hoog-risico NMIBC die groter is dan 20%.

- Intraveneuze toediening van monotherapie pembrolizumab (MK-3475) bij proefpersonen zal resulteren in een percentage van ziektevrije overleving (DFS) van 12 maanden in hoog-risico NMIBC dat groter is dan 20%.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicentrisch, open-labelonderzoek met één enkele groep naar pembrolizumab (MK-3475) bij proefpersonen met hoog-risico niet-spieurinvasieve blaaskanker (NMIBC), niet responsief op Bacillus Calmette-Guerin (BCG), die niet in aanmerking komen voor radicale cystectomie of die ervoor hebben gekozen deze ingreep niet te ondergaan

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen krijgen pembrolizumab (MK-3475) 200 mg, elke drie weken. De behandeling met pembrolizumab (MK-3475) zal voortduren tot terugkeer van hoog risico of gedocumenteerde ziekteprogressie (per graad of stadium zoals bepaald door de onderzoeker/centrumuroloog, centrale patholoog en/of centrale radioloog), onaanvaardbare bijwerking(en), bijkomende ziekte die verdere toediening van behandeling verhindert, de beslissing van de onderzoeker om de proefpersoon terug te trekken, de proefpersoon de toestemming intrekt, zwangerschap van de proefpersoon, het ontbreken van therapietrouw aan de onderzoeksbehandeling of -procedures, de proefpersoon 24 maanden behandeling met pembrolizumab (MK-3475) heeft voltooid, of om administratieve redenen.

Inschatting van belasting en risico

Behandelingscycli zullen drie weken duren, waarvan op dag 1 pembrolizumab wordt toegediend. Op iedere visite wordt een lichamelijk onderzoek gedaan, vitale functies gemeten en wordt er bloed afgenomen (zie aanvullende opmerkingen). Tevens wordt de proefpersoon gevraagd vragenlijsten in te vullen over de gezondheid en de symptomen (EuroQoL EQ-5D, FACT-B1 en CLSS/Core Lower Urinary Tract Symptom Score).

Aan het begin van de studie wordt eventueel een biopsie afgenomen. Ook wordt op

de screeningvisite, in cyclus 4 en 8, en in de follow-up fase een cytoscopie gedaan.

De patient kan mogelijk lichamelijk en/of psychisch ongemak ervaren bij de handelingen die tijdens een visite worden uitgevoerd, zoals venapunctie, aanleggen van een infuus, ECG, CT/MRI scan, cytoscopie en tumorbiopsie.

De belangrijkste bijwerkingen die gemeld zijn voor MK3475 zijn: vermoeidheid, jeuk, huiduitslag, frequente of onregelmatige ontlasting, gewrichtspijn en misselijkheid

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 diagnose hebben van hoog-risico niet-spierinvasieve (T1, hooggradige Ta en/of CIS) transitioneel celcarcinoom van de blaas.
2. Proefpersonen met papillaire tumoren (Ta en T1), moeten een volledige TURBT hebben ondergaan zoals gedefinieerd in het protocol.
3. Behandeld zijn geweest met adequate BCG therapie en die hoog-risico NMBIC hebben ontwikkeld die niet responsief is voor BCG therapie.
4. Hebben ervoor gekozen om geen radicale cystectomie te ondergaan, of komen hier volgens de behandelend chirurg niet voor in aanmerking.
5. Heeft weefsel afgegeven voor biomarkeranalyse van de meest recente cystoscopie/TURBT procedures, waarbij de laatste cystoscopie/TURBT binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste doses onderzoeksbehandeling is uitgevoerd. Tumorweefsel moet beschikbaar zijn.
6. Een performance status van 0,1, of 2 op de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-schaal. (Een maximum van 5% van de proefpersonen mag een ECOG van 2 hebben)
7. Een toereikende orgaanfunctie hebben.
8. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden moeten een negatieve zwangerschapstest (urine of serum) hebben binnen 72 uur voorafgaand aan de eerste dosis studiemedicatie en moeten bereid zijn tot het gebruik van adequate anticonceptie zoals beschreven in sectie 5.7.2. van het onderzoeksprotocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Hebben van spierinvasief (T2, T3, T4) lokaal gevorderd inoperabel of gemetastaseerd urotheelcarcinoom.
2. Hebben van gelijktijdig extravesicaal (i.e. urethra, ureter, nierbekken) niet-spierinvasief transitioneel celcarcinoom van het urotheel.
3. Momenteel aan een onderzoek deelnemen en daarvoor onderzoeksmedicatie krijgen, of mee hebben gedaan met een studie met een onderzoeksgeneesmiddel, of een experimenteel medisch hulpmiddel gebruikt hebben binnen 4 weken voorafgaand aan toediening van de eerste dosis onderzoeksmedicatie.
4. Een interventionele intravesicale chemotherapie of immunotherapie hebben ondergaan in de periode tussen de meest recente cystoscopie/TURBT en starten met de onderzoeksbehandeling.
5. Eerder chemotherapie, gerichte small-molecule therapie of bestraling hebben gehad binnen 2 weken voorafgaand aan cyclus 1, dag 1, of niet hersteld zijn (i.e. $\leq$ Grade 1 of bij baseline) van bijwerkingen als gevolg van een eerder toegediend middel.
6. Een bekende bijkomende maligniteit hebben die progressie vertoont of actieve behandeling behoeft.
7. Een actieve auto-immuunziekte hebben die systemische behandeling vereiste in de afgelopen 2 jaar.
8. Gediagnosticeerd zijn met immunodeficiëntie, of onder behandeling zijn met systemische

steroïdentherapie of een andere vorm van immunosuppressietherapie, binnen 7 dagen voorafgaand aan geplande eerste dosis studiemedicatie. Gebruik van fysiologische doses corticosteroïden kan worden toegelaten, na overleg met de sponsor.

9. Een geschiedenis hebben van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor behandeling met steroïden nodig was, of huidige pneumonitis.
10. Een actieve infectie hebben die systemische therapie vereist, met inbegrip van actieve of hardnekkige urineweginfectie (UTI) in de afgelopen maand.
11. Zwanger zijn of borstvoeding geven, of verwacht zwanger te worden binnen de verwachte duur van het onderzoek, vanaf het screeningsbezoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis studiemedicatie.
12. Eerder behandeld zijn met een anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 middel of een middel dat is gericht op een andere co-inhibitoire T-cel receptor (zoals CTLA-4, OX-40, CD137).
13. Een bekende voorgeschiedenis hebben van Humaan Immunodeficiëntievirus (HIV) (HIV-1/2 antilichamen).
14. Bekende actieve hepatitis B of hepatitis C.
15. Behandeld is met een levend virusvaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de geplande start met onderzoeksbehandeling.
16. Heeft een transplantatie gehad met allogeen weefsel / vast orgaan.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	11-10-2016
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: 29-02-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-05-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-07-2016
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 31-08-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-09-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-11-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek

(Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-12-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-09-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-05-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-10-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	19-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO Datum:	26-05-2023
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	CTIS2022-502526-41-00
EudraCT	EUCTR2014-004026-17-NL
CCMO	NL55403.056.16