

Een fase 3, gerandomiseerd, dubbel blind onderzoek naar Pembrolizumab plus enzalutamide plus ADT, versus placebo plus enzalutamide plus ADT in deelnemers met uitgezaaide hormoonongevoelige prostaatkanker (mHSPC) (KEYNOTE-991)

Gepubliceerd: 22-01-2020 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

1. Het vergelijken van pembrolizumab plus enzalutamide plus ADT met placebo plus enzalutamide plus ADT voor wat betreft radiografische progressievrije overleving (radiographic progression-free survival, rPFS). 2. Het vergelijken van pembrolizumab...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49942

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-991

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, mannelijk
- Prostaataandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

1 - Een fase 3, gerandomiseerd, dubbel blind onderzoek naar Pembrolizumab plus enzal ... 24-06-2025

hormoonongevoelige prostaatkanker, uitgezaaide hormoonongevoelige prostaatkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: MSD/Merck Sharp & Dohme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: enzalutamide, mHSPC, pembrolizumab, prostaatkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- radiografische progressievrije overleving (radiographic progression-free survival, rPFS): de tijd vanaf randomisatie tot radiografische progressie, of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.
- algehele overleving (overall survival, OS): de tijd vanaf randomisatie tot overlijden, ongeacht de oorzaak.

Secundaire uitkomstmaten

- tijd vanaf randomisatie tot initiatie van de eerste navolgende kankerbehandeling of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.
- tijd vanaf randomisatie tot de eerste skeletale symptomen.
- tijd tot PSA-progressie
- tijd tot radiografische progressie in de weke weefsels
- tijd vanaf randomisatie tot de progressie van pijn
- tijd vanaf randomisatie tot progressie van de ziekte zoals bepaald door de onderzoeker
- een daling van $\geq 50\%$ ten opzichte van de baseline

- PSA <0.2ng/ml tijdens studie interventie
- duur van de respons
- de veiligheid en verdraagzaamheid (bijwerkingen)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Prostaatkanker staat wereldwijd op de tweede plaats van meest voorkomende gediagnosticeerde kankersoorten bij mannen. Hoewel het bij veel mannen gaat om een lokale ziekte die vaak definitief behandeld wordt met bestraling of een operatie, krijgt ongeveer een derde van de mannen te maken met een recidiverende ziekte en ontwikkelen zij gemetastaseerde prostaatkanker. Zodra prostaatkanker is gemetastaseerd zijn er geen curatieve behandelingen meer en is de verwachte mediane overleving minder dan vijf jaar. Patienten met metastasen worden doorgaans eerst behandeld met ADT, meestal met een LHRH-agonis of antagonist die resulteert in de onderdrukking van de productie van testosteron in de testes. Dit volstaat vaak om de ziekte enige tijd, in veel gevallen jaren, onder controle te houden. Prostaatkanker vertoont echter onveranderlijk progressie en vereist aanvullende systemische therapieën om de ziekte opnieuw onder controle te krijgen.

De huidige standaardzorg voor patiënten met de diagnose mHSPC met een hoog volume of een hoog risico bestaat uit een combinatie van docetaxel of abirateron en ADT. Meer recentelijk is duidelijk geworden dat een combinatie van ADT met tweede generatie androgeenreceptorremmers apalutamide of enzalutamide resulteert in een significante verbetering van de algemene overleving. Hoewel deze therapieën aanvankelijk effectief zijn, bezwijken patiënten stevast aan hun ziekte en neemt de effectiviteit van de daaropvolgende therapieën af na progressie bij de eerdere therapie. Er blijft dus een significante behoefte bestaan aan nieuwe therapieën of combinatieregimes voor patiënten met uitgezaaide prostaatkanker.

Pembrolizumab is een krachtig, gehumaniseerd IgG4 monoklonaal antilichaam 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 kinische ontwikkeling als een IV-immunotherapie voor gevordere 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,

die 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 PD1/PD-L1-route is bijgevolg een aantrekkelijk doelwit voor therapeutische interventie bij mHSPC.

Doel van het onderzoek

1. Het vergelijken van pembrolizumab plus enzalutamide plus ADT met placebo plus enzalutamide plus ADT voor wat betreft radiografische progressievrije overleving (radiographic progression-free survival, rPFS).
2. Het vergelijken van pembrolizumab plus enzalutamide plus ADT met placebo plus enzalutamide plus ADT voor wat algemene overleving betreft (overall survival, OS)

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind, placebogecontroleerd, fase 3-onderzoek bij deelnemers met mHSPC naar pembrolizumab in combinatie met enzalutamide en ADT versus placebo in combinatie met enzalutamide en ADT.

Ongeveer 1232 proefpersonen zullen willekeurig ingedeeld worden in een verhouding van 1:1 naar één van de twee behandelingsgroepen na een screeningperiode van maximaal 42 dagen. Er kan niet tussen de behandelingsgroepen overgeschakeld worden.

Groep 1: Pembrolizumab 200mg om de drie weken (Q3W) in combinatie met enzalutamide 160mg eenmaal daags (QD)

Groep 2: Placebo Q3W in combinatie met enzalutamide 160mg QD

Tweede behandeling (second course retreatment): Patiënten pembrolizumab hebben gekregen en stoppen na clinical response, of na de volledige 35 cycli te hebben gehad, en die daarna progressie vertonen, kunnen mogelijk in aanmerking komen voor een additionele behandelperiode met maximaal 17 cycli pembrolizumab (ongeveer 1 jaar).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Groep 1: Pembrolizumab 200mg om de drie weken (Q3W) in combinatie met enzalutamide 160mg eenmaal daags (QD) Groep 2: Placebo Q3W in combinatie met enzalutamide 160mg QD

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek zullen de patiënten worden blootgesteld aan een aantal invasieve procedures zoals het nemen van een biopt bij de eerste visite (alleen wanneer er geen tumorweefsel meer beschikbaar is (van <12 maanden voorafgaand aan screening), bloedafnames, het aanleggen van een IV-infuuslijn, CT/MRI of botskans, lichamelijke onderzoeken, mogelijk confronterende vragenlijsten en er wordt aan de patiënt gevraagd op gezette tijden naar het ziekenhuis te komen.

Pembrolizumab of placebo zal via de infuuslijn toegediend worden aan patiënten, gedurende cycli van drie weken, tot een maximum van 35 behandelingen. Behandeling met enzalutamide start op dezelfde dag als dag 1 van cyclus 1 met pembrolizumab/placebo en zal doorgaan volgens een dagelijkse doseringscyclus tot wordt voldaan aan criteria voor stopzetting (bijvoorbeeld ziekteprogressie).

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 soorten kanker. Over het algemeen wordt pembrolizumab goed verdragen in doses tot en met 10mg/kg om de twee weken (Q2W). Pembrolizumab bleek ook effectief te zijn bij verschillende soorten kanker.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39 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 histologisch of cytologisch bevestigd adenocarcinoom van de prostaat, met niet-kleincellige histologie.
2. Heeft gemetastaseerde ziekte zoals beoordeeld door de onderzoeker en geverifieerd door BICR (voorafgaand aan randomisatie) door ofwel ≥ 2 botlaesies op botscan en/of viscerale ziekte door CT/MRI.
3. Eenmaal gerandomiseerd, moet de deelnemer bereid zijn om continu ADT te handhaven met een LHRH-agonist of antagonist tijdens de onderzoeksbehandeling of een geschiedenis van bilaterale orchiëctomie hebben.
4. Heeft een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1 beoordeeld binnen 10 dagen na randomisatie.
5. Deelnemers die botresorptietherapie ondergaan moeten aan een stabiel dosisregime zitten gedurende ≥ 4 weken voorafgaand aan randomisatie.
6. Laat een toereikende orgaanfunctie zien
7. Is mannelijk, ≥ 18 jaar oud op het moment van ondertekenen van de geïnformeerde toestemming.
8. Gaat akkoord met het volgende tijdens de interventieperiode en gedurende ten minste 120 dagen na de laatste dosis studie-interventie:
 - Zich te onthouden van het doneren van spermaPLUS ofwel:
 - Zich te onthouden van heteroseksuele gemeenschap als dit de gebruikelijke levensstijl is van de deelnemer en zijn voorkeur geniet en ermee instemmen om zich te blijven onthoudenOF
 - In te stemmen met het gebruik van anticonceptie, tenzij bevestigd wordt dat zij azoöspermisch zijn (vasectomisch of secundair aan medische oorzaak)
9. De deelnemer (of wettelijke vertegenwoordiger, indien van toepassing) verstrekt schriftelijke toestemming/instemming voor het onderzoek op basis van informatie.

10. Heeft nieuw verkregen kern- of excisiebiopsie (verkregen binnen 12 maanden na screening) aangeleverd uit zacht weefsel dat niet eerder is bestraald. Indien een nieuw biopt echter niet haalbaar is, kunnen deelnemers een gearriveerd tumorweefselstaal afstaan na overleg met de sponsor (SCF).

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
2. Heeft een actieve auto-immuunziekte die in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereiste
3. 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 studie-interventie.
4. Heeft een voorgeschiedenis van of een op dit moment aangetoonde aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde 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.
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
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 steroïden vereist was of huidige aanwezigheid van pneumonitis
10. Heeft bekende actieve hiv-, hepatitis B-virus of HCV
11. Heeft bekende of vermeende CNS-metastasen en/of carcinomateuze meningitis
12. Heeft bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden bemoeilijken.
13. Heeft een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen of een aandoening die kan leiden tot toevallen
14. Heeft een voorgeschiedenis van bewustzijnsverlies binnen 12 maanden voor het screeningbezoek
15. Heeft een myocardinfarct gehad of ongecontroleerde angina pectoris binnen 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.
16. Heeft (een voorgeschiedenis van) New York Heart Association klasse III of IV congestief hartfalen
17. Heeft een voorgeschiedenis van klinisch significante ventriculaire aritmieën
18. Heeft een voorgeschiedenis van Mobitz II tweedegraads of derdegraads

hartblok zonder dat een pacemaker werd geplaatst.

19. Lijdt aan hypotensie, zoals aangegeven door een systolische bloeddruk van <86 mm Hg tijdens het screeningbezoek.

20. Lijdt aan bradycardie, zoals aangegeven door een hartslag van <50 slagen per minuut bij de ECG-screening

21. Lijdt aan ongecontroleerde hypertensie, zoals aangegeven door een systolische bloeddruk van >170 mm Hg of diastolische bloeddruk van >105 mm Hg tijdens het screeningsbezoek

22. Heeft overgevoeligheid (>= graad 3) voor pembrolizumab en/of een van de hulpstoffen.

23. Is overgevoelig voor enzalutamide of een van de capsule-onderdelen, waaronder Labrasol, gebutyleerd hydroxyanisol, en gebutyleerd hydroxytolueen.

24. Heeft eerder farmacotherapie, bestraling of chirurgie gehad voor gemetastaseerde prostaatkanker met de volgende uitzonderingen:

a. Tot 3 maanden van ADT met LHRH-agonisten of antagonisten of orchiëctomie met of zonder gelijktijdige eerste generatie anti-androgenen voorafgaand aan randomisatie, zonder radiografisch bewijs van ziekteprogressie of stijgende PSA vóór de randomisatie wanneer de deelnemer niet werd behandeld met docetaxel voor gemetastaseerde prostaatkanker.

b. Mag 1 kuur met palliatieve bestraling of chirurgische therapie hebben om symptomen als gevolg van gemetastaseerde ziekte te behandelen als het minstens 4 weken voorafgaand aan randomisatie werd toegediend

c. Voor deelnemers met een laag volume gemetastaseerde ziekte (gedefinieerd als <4 botlaesies), mag 1 kuur definitieve radiotherapie (d.w.z. EBRT) aan de prostaat worden gegeven als deze minstens 4 weken voorafgaand aan randomisatie werd toegediend.

d. Maximaal 6 cycli van docetaxel-therapie waarbij de laatste toediening van de behandeling is afgerond binnen 2 maanden na randomisatie en wanneer er geen bewijs is van ziekteprogressie tijdens of na voltooiing van docetaxel-therapie. Bij deze deelnemers is tot 6 maanden ADT met LHRH-agonisten of -antagonisten of orchiëctomie met of zonder gelijktijdige eerste generatie anti-androgenen toegestaan.

25. Heeft eerder ADT ontvangen als neoadjuvante/adjuvante therapie voor niet-gemetastaseerde prostaatkanker gedurende >39 maanden of binnen 9 maanden voorafgaand aan randomisatie of met bewijs van ziekteprogressie tijdens het ontvangen van ADT.

26. Heeft een eerdere behandeling gehad met een volgende generatie hormonale agent

27. 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.

28. Heeft kruidenproducten gebruikt die hormonale activiteit kunnen hebben tegen prostaatkanker en/of waarvan bekend is dat ze PSA-waarden doen dalen binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.

29. Werd behandeld met 5- α -reductaseremmers, oestrogenen, cyproteronacetaat en/of androgenen binnen 4 weken voorafgaand aan randomisatie.

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

gekregen

31. Neemt momenteel deel of heeft deelgenomen aan een studie naar een onderzoeksgeneesmiddel, of heeft een onderzoekshulpmiddel gebruikt in de 4 weken voorafgaand aan randomisatie.

32. Heeft een *superscan* botscan.

33. 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:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	04-08-2020
Aantal proefpersonen:	35
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Xtandi
Generieke naam:	Enzalutamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-01-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-02-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-03-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-04-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-01-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

10 - Een fase 3, gerandomiseerd, dubbel blind onderzoek naar Pembrolizumab plus enzal ... 24-06-2025

Datum:	01-07-2021
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:	21-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2023
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
EudraCT	EUCTR2019-003633-41-NL
CCMO	NL72054.056.20