

Een gerandomiseerd, dubbelblind fase III-onderzoek naar platina + pemetrexed-chemotherapie met of zonder pembrolizumab (MK-3475) bij proefpersonen met niet-squameuze niet-kleincellige longkanker in de eerstelijns metastatische setting (KEYNOTE-189)

Gepubliceerd: 14-12-2015 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Primaire doelstelling: 1) De tumor activiteit evalueren van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie, vergeleken met saline placebo in combinatie met chemotherapie, gebruikmakend van Progressievrije overleving (PFS) volgens RECIST 1.1, zoals...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50379

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-189

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

long kanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: longkanker, Pembrolizumab, platina

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van het onderzoek is PFS volgens RECIST 1.1 aan de hand van centrale beoordeling door een radioloog

Total overleving, gedefinieerd als tijd van randomisatie tot overlijden door elke oorzaak.

Secundaire uitkomstmaten

Objectieve respons ratio (ORR) volgens RECIST 1.1 aan de hand van centrale beoordeling (BICR)

Duur van de respons (DOR) volgens RECIST 1.1 aan de hand van centrale beoordeling (BICR)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In 2012 maakte longkanker naar schatting 13% van het totale aantal kankerdiagnosen uit, wat 1,8 miljoen nieuwe gevallen vertegenwoordigt. In 2012 bedroeg de mortaliteit door longkanker wereldwijd 1,6 miljoen sterfgevallen: de hoofdoorzaak van sterfte door kanker bij mannen en de op één na voornaamste oorzaak bij vrouwen. NSCLC maakt ongeveer 85% van alle longkankergevallen uit, waarbij het merendeel niet-squameus is.

Er is vooruitgang geboekt in de klinische hantering van NSCLC van een vroeg stadium door uitgebreide behandelingen met meerdere modaliteiten in te stellen; de prognose voor gevorderde ziekte is echter niet in aanzienlijke mate verbeterd. Met een percentage totale vijfjaarsoverleving van 9% tot 13% blijft de behandeling van NSCLC een sterk on vervulde medische behoefte. Cytotoxische chemotherapieën als enkelvoudige middelen of in combinatie fungeerden tientallen jaren lang als de pijler van behandeling, waarbij platinabevattende doubletten de grootste vooruitgang opleverden wat betreft totale overlevingswinst. Zoals vermeld in rubriek 4.1.4 is platina- en pemetrexedtherapie een relatieve standaardoptie voor niet-squameuze NSCLC geworden.

Bij een kleine ondergroep van patiënten met NSCLC heeft moleculaire profilering echter een duidelijke rol voor EGFR- en ALK-gerichte therapie gevestigd. De EGFR-tyrosinekinaseremmers gefitinib, erlotinib en afatinib hebben bij patiënten met activerende EGFR-mutaties een duidelijke superioriteit boven chemotherapie laten zien. Bovendien zijn ook middelen in ontwikkeling die resistentie tegen aanvankelijke therapie ondervangen. Evenzo hebben de ALK-remmers crizotinib en ceritinib significante activiteit laten zien bij NSCLC met ALK-herordening, en zijn er meer middelen in ontwikkeling. Interessant is dat de ALK-remmers ook actief zijn bij een zeldzame ondergroep van patiënten met NSCLC met ROS-1-herordening.

Dit onderzoek zal daarom beperkt zijn tot proefpersonen met niet-squameuze NSCLC bij wie EGFR- of ALK-gerichte therapie niet geïndiceerd is. Belangrijk is dat proefpersonen niet zullen worden geselecteerd aan de hand van PD-L1-expressiestatus, hoewel dit een stratificatiefactor is.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- 1) De tumor activiteit evalueren van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie, vergeleken met saline placebo in combinatie met chemotherapie, gebruikmakend van Progressievrije overleving (PFS) volgens RECIST 1.1, zoals bepaald aan de hand van geblindeerde centrale beoordeling (BICR) van beelden.
- 2) De tumor activiteit evalueren van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie vergeleken met saline placebo in combinatie met chemotherapie, gebruikmakend van totale survival (OS).

Secundaire doelstelling

- 1) De tumor activiteit evalueren van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie, vergeleken met saline placebo in combinatie met chemotherapie, gebruikmakend van ORR volgens RECIST 1.1, zoals bepaald aan de hand van geblindeerde centrale beoordeling (BICR)
- 2) De tumor activiteit evalueren van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie, vergeleken met saline placebo in combinatie met chemotherapie, gebruikmakend van DOR volgens RECIST 1.1, zoals bepaald aan de hand van geblindeerde centrale beoordeling (BICR)

3) Evalueren van het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van pembrolizumab gecombineerd met chemotherapie met pemetrexed/platina

Onderzoeksopzet

Dit is een wereldwijd, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, multicentrisch, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen naar intraveneus (IV) pembrolizumab (ook bekend als MK-3475) gecombineerd met chemotherapie met platina-pemetrexed versus fysiologisch-zoutplacebo gecombineerd met chemotherapie met platina-pemetrexed bij proefpersonen met gevorderde of metastatische niet-squameuze niet-kleincellige longkanker (non-small cell lung cancer, NSCLC) die geen voorafgaande systemische behandeling hebben gekregen voor gevorderde ziekte en bij wie EGFR- of ALK-gerichte therapie niet geïndiceerd is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Er zijn 2 behandelingsgroepen: • Pembrolizumab plus carboplatine of cisplatine, en pemetrexed: Pembrolizumab 200 mg + pemetrexed 500 mg/m² (met vitamineaanvulling) + cisplatine 75 mg/m² OF carboplatine AUC 5 alle op dag 1 q3w gedurende 4 cycli, gevolgd door pembrolizumab 200 mg + pemetrexed 500 mg/m² elke 3 weken (q3w) tot progressie. • Fysiologisch-zoutplacebo plus carboplatine of cisplatine, en pemetrexed: Fysiologisch-zoutplacebo + pemetrexed 500 mg/m² (met vitamineaanvulling) + cisplatine 75 mg/m² OF carboplatine AUC 5 alle op dag 1 q3w gedurende 4 cycli, gevolgd door fysiologisch-zoutplacebo + pemetrexed 500 mg/m² q3w tot progressie.

Inschatting van belasting en risico

De patient zal de arts elke week of 3 weken bezoeken. De eerste visits zal (indien nodig) een tumorbiopsie plaatsvinden. Elke visite zal een lichamelijk onderzoek plaatsvinden en zal er bloed worden afgenomen. Dit varieert van 3 - 49.5 ml per visite. Tevens zal de patient elke visite twee vragenlijsten invullen, te weten een 'kwaliteit-van-leven-vragenlijst' (EORTC QLQ-C30) en een vragenlijst waarbij gevraagd wordt naar de gezondheid van de patient (eEuroQoL EQ-5D).

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

De belangrijkste bijwerking die gemeld zijn bij het gebruik van MK3475 zijn vermoeidheid, jeuk, huiduitslag, frequents of overmatige 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)

- Een histologisch bevestigde of cytologisch bevestigde diagnose van stadium IV (M1a- of M1b-AJCC 7e editie) niet squameuze NSCLC hebben.
- Een bevestiging hebben dat EGFR- of ALK-gerichte therapie niet geïndiceerd is
- Meetbare ziekte hebben op basis van RECIST 1.1 zoals bepaald door de onderzoeker van het plaatselijke centrum/radiologische beoordeling. Doelwitlaesies die in een eerder bestraald gebied zijn gelegen, worden beschouwd als meetbaar als in dergelijke laesies progressie is aangetoond.

- Nog geen systemische behandeling hebben gekregen voor zijn/haar gevorderde/metastatische NSCLC. Proefpersonen die adjuvante of neoadjuvante therapie kregen, komen in aanmerking zolang deze behandeling ten minste 12 maanden vóór de ontwikkeling van metastatische ziekte werd voltooid.
- Tumorweefsel hebben afgestaan op plaatsen die vóór de biopsie niet zijn bestraald; met formale gefixeerde monsters nadat de proefpersoon is gediagnosticeerd met metastatische ziekte hebben de voorkeur voor bepaling van de PD-L1-status voorafgaand aan randomisatie. Biopten die zijn verkregen vóór het krijgen van adjuvante/neoadjuvante chemotherapie zijn toegestaan als een recent biopt niet haalbaar is.,
- Ten minste 18 jaar of ouder zijn op de dag dat het informed consent getekend wordt,
- Een levensverwachting van ten minste 3 maanden hebben.
- Een performancestatus van 0 of 1 op de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status hebben.
- In geval van een vrouwelijke proefpersoon die zwanger kan worden: een negatieve zwangerschapstest op urine of serum hebben binnen 72 uur voorafgaand aan het krijgen van de eerste dosis onderzoeksmedicatie. Als de urinetest positief is of niet kan worden bevestigd als negatief, is een zwangerschapstest op serum nodig.
- In geval van een vrouwelijke proefpersoon die zwanger kan worden: bereid zijn om gedurende het onderzoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie of tot en met 180 dagen na de laatste dosis chemotherapeutische middelen, zoals omschreven in het protocol, een adequate vorm van anticonceptie te gebruiken, zoals samengevat in het protocol. ,
- In geval van een mannelijke proefpersoon met (een) vrouwelijke partner(s) die zwanger kan/kunnen worden: instemmen met het gebruik van een adequate vorm van anticonceptie, zoals samengevat in het protocol, te beginnen met de eerste dosis onderzoeksmedicatie tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie of tot en met 180 dagen na de laatste dosis chemotherapeutische middelen, zoals omschreven in het protocol. Mannen met zwangere partners moeten instemmen met het gebruik van condooms; er is geen extra anticonceptiemethode voor de zwangere partner vereist.,
- Proefpersoon heeft vrijwillig ingestemd met deelname door schriftelijk een geïnformeerde toestemming te geven voor het onderzoek of ermee in te stemmen. De proefpersoon kan ook toestemming geven voor, of instemmen met, toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon mag evenwel deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- NSCLC met een histologisch beeld van voornamelijk plaveiselcellen heeft. Gemengde tumoren zullen worden gecategoriseerd aan de hand van het overheersende celtype; als sporen van kleine cellen aanwezig zijn, is de proefpersoon ongeschikt.

- Neemt momenteel deel aan en ontvangt studiemedicatie of heeft deelgenomen in een onderzoek met een onderzoeksmiddel en heeft studie medicatie of onderzoeks hulpmiddel in de afgelopen 4 weken voor de toediening van pembrolizumab. , •

Vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling:

a) Eerdere systemische cytotoxische chemotherapie heeft gekregen voor metastatische ziekte

b) Antineoplastische biologische therapie (bv. erlotinib, crizotinib, cetuximab) heeft gekregen

c) Een zware operatie heeft gehad (< 3 weken vóór de eerste dosis)

3. Bestralingstherapie van > 30 Gy voor de longen heeft ondergaan binnen 6 maanden vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling.

- Palliatieve radiotherapie heeft voltooid binnen 7 dagen vóór de eerste dosis onderzoeksbehandeling.

- Naar verwachting een andere vorm van antineoplastische therapie nodig heeft tijdens deelname aan het onderzoek.

- Een vaccinatie met levend virus heeft gekregen binnen 30 dagen vóór de geplande start van de behandeling. Seizoensgriepvaccins die geen levend virus bevatten, zijn toegestaan.

- Klinisch actieve diverticulitis, een intra-abdominaal abces, GI-obstructie, abdominale carcinomatose heeft.

- Een bekende voorgeschiedenis van maligniteit heeft, behalve als de proefpersoon een mogelijk curatieve therapie heeft ondergaan zonder aanwijzingen dat gedurende 5 jaar sinds de aanvang van die therapie die ziekte is teruggekomen. , • Bekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis heeft. Proefpersonen met eerder behandelde hersenmetastasen mogen deelnemen, zolang ze gedurende ten minste 2 weken klinisch stabiel zijn en geen aanwijzingen hebben voor nieuwe of groter wordende hersenmetastasen, en ook 3 dagen vóór de dosering van de onderzoeksmedicatie zijn gestopt met steroïden. Stabiele hersenmetastasen volgens deze definitie dienen vóór de eerste dosis onderzoeksmedicatie te worden vastgesteld. Proefpersonen met asymptomatische hersenmetastasen die bekend zijn maar onbehandeld (d.w.z. er zijn geen neurologische symptomen, er zijn geen corticosteroïden nodig en er is geen laesie > 1,5 cm) mogen deelnemen, maar moeten regelmatig beeldvorming van de hersenen als een plaats van ziekte ondergaan.

- Eerder een ernstige overgevoeligheidsreactie op behandeling met een ander mAb heeft gehad.

- Een bekende gevoeligheid voor een bestanddeel van cisplatine, carboplatine of pemetrexed heeft.

- Actieve auto-immuunziekte heeft waarvoor systemische behandeling nodig is geweest in de afgelopen 2 jaar (d.w.z. met gebruik van ziekteverloop beïnvloedende middelen, corticosteroïden of immunosuppressieve geneesmiddelen).

Vervangingstherapie (bv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie, enz.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling.

- Onder chronische behandeling met systemische steroïden is. Proefpersonen met astma die intermitterende bronchodilatatie, inhalatiesteroïden of plaatselijke

injecties met steroïden moeten gebruiken, worden niet uitgesloten van het onderzoek.

- Niet in staat is om behandeling met aspirine of andere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID*s), behalve een aspirinedosis $\leq 1,3$ g per dag, gedurende een periode van 5 dagen (periode van 8 dagen voor langwerkende middelen, zoals piroxicam) te onderbreken.
- Niet in staat of niet bereid is om aanvullend(e) foliumzuur of vitamine B12 te gebruiken.
- Eerdere behandeling heeft gehad met een ander anti-PD-1- of -PD-L1- of -PD-L2-middel of een antilichaam dat zich richt op andere immunoregulerende receptoren of mechanismen. Heeft deelgenomen aan een ander onderzoek naar MK-3475 en is behandeld met MK-3475.

Voorbeelden van dergelijke antilichamen zijn onder meer (maar zijn niet beperkt tot) antilichamen tegen IDO, PD-L1, IL-2R, GITR

- Een actieve infectie heeft die behandeling vereist.
- Een bekende voorgeschiedenis van het humane immunodeficiëntievirus (HIV) heeft (bekend HIV-1/-2-antilichaampositief).
- Bekende actieve hepatitis B of C heeft. Actieve hepatitis B wordt gedefinieerd als een bekend positief HBsAg-resultaat. Actieve hepatitis C wordt gedefinieerd aan de hand van een bekend positief hep C-Ab-resultaat en bekende kwantitatieve HCV-RNA-resultaten die hoger zijn dan de ondergrens van detectie van de test., Zie het protocol voor meer exclusie criteria

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-08-2016

Aantal proefpersonen: 9
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Alimta
Generieke naam: pemetrexed
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: NA
Generieke naam: Carboplatine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-12-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-04-2016
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-05-2016

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-04-2017
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:	23-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2020
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:	28-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum: 21-02-2023
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	EUCTR2015-003694-15-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02578680
CCMO	NL55723.056.15