

Een fase II klinisch onderzoek naar MK-3475 (Pembrolizumab) bij proefpersonen met gerecidiveerd of refractair (R/R) klassiek hodgkinlymfoom (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL)

Gepubliceerd: 13-05-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Primaire doelstellingen: (1) Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van pembrolizumab. Binnen elk van de 3 cohorten van proefpersonen met R/R cHL: (2) Het beoordelen van de totale respons (ORR) van pembrolizumab door onafhankelijke centrale...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hodgkin-lymfomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42797

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-087 pembrolizumab bij Hodgkin lymfoom

Aandoening

- Hodgkin-lymfomen

Synoniemen aandoening

Hodgkin lymfoom; ziekte van Hodgkin

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hodgkin lymfoom, Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Veiligheid en verdraagbaarheid van pembrolizumab
- Totale respons (onafhankelijke centrale beoordeling)

Secundaire uitkomstmaten

- Totale respons (onderzoeker beoordeling)
- Volledige remissie
- Progressievrije overleving
- Duur van respons
- Totale overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hodgkinlymfoom (HL) is jaarlijks verantwoordelijk voor ongeveer 10 procent van alle lymfomen en ongeveer 0,6 procent van alle kankers in de ontwikkelde wereld. Hoewel HL bij 80 % van de gediagnosticeerde patiënten te genezen is, zijn nieuwe therapieën noodzakelijk, vooral voor patiënten die zich presenteren met gevorderde ziekte. De zorgstandaard voor patiënten met gerecidiveerd of refractair HL is salvagechemotherapie en anti-CD-30-therapie gevolgd door autologe stamceltransplantatie (auto-SCT) dat bij ongeveer 50 % van de patiënten langdurige remissie kan induceren.

Bij patiënten met een recidief of progressief HL binnen 1 jaar na autologe stamceltransplantatie is de prognose uiterst slecht met een mediane overlevingstijd van ongeveer 1,2 jaar. De mediane progressie-vrije overleving

(PFS) na brentuximab vedotin is slechts 5,6 maanden zodat bijkomende behandelingen moeten worden ontwikkeld die de PFS bij deze patiëntenpopulatie zal verhogen. Patiënten die ook progressie hebben getoond na brentuximab vedotin hebben op dit moment geen beschikbare zorgstandaard en vertegenwoordigen een dringende on vervulde medische behoefte. Doel van dit onderzoek is het karakteriseren van de veiligheid en verdraagbaarheid van pembrolizumab bij proefpersonen met recidiverend of refractair hodgkinlymfoom.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

(1) Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van pembrolizumab.

Binnen elk van de 3 cohorten van proefpersonen met R/R cHL:

(2) Het beoordelen van de totale respons (ORR) van pembrolizumab door onafhankelijke centrale beoordeling volgens de responscriteria van de International Working Group (IWG) (Cheson, 2007).

Secundaire doelstellingen:

(1) Beoordelen van de ORR van pembrolizumab door de onderzoeker volgens de IWG-responscriteria; en daarnaast door onafhankelijke centrale beoordeling met gebruikmaking van de schaal met 5 punten volgens de Lugano-classificatie.

(2) Beoordelen van de volledige remissie (CRR) van pembrolizumab door onafhankelijke centrale beoordeling en door de onderzoeker volgens de IWG-responscriteria; en daarnaast door onafhankelijke centrale beoordeling met gebruikmaking van de schaal met 5 punten volgens de Lugano-classificatie.

(3) Beoordelen van progressievrije overleving (PFS) en de duur van respons (DOR) van pembrolizumab door onafhankelijke centrale beoordeling en door de onderzoeker volgens de IWG-responscriteria.

(4) Beoordelen van de totale overleving (OS) van pembrolizumab

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerd multicenteronderzoek met een enkele groep en meerdere cohorten naar pembrolizumab (MK-3475) bij proefpersonen met recidiverend of refractair klassiek hodgkinlymfoom: die geen respons behaalden of progressie hebben getoond na auto-SCT en gerecidiveerd zijn na behandeling met of geen respons hebben getoond op brentuximab vedotin na auto-SCT (cohort 1); die niet geschikt zijn voor een stamceltransplantatie (niet in staat om CR of PR te behalen met salvagechemotherapie) en gerecidiveerd zijn na behandeling met of geen respons hebben getoond op brentuximab vedotin na auto-SCT (cohort 2); en proefpersonen met een mislukte respons op of die progressie hebben getoond na auto-SCT en geen brentuximab vedotin hebben ontvangen na auto-SCT. Deze patiënten kunnen brentuximab vedotin hebben ontvangen als onderdeel van de primaire of salvage therapie (cohort 3).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle geïncludeerde patienten: pembrolizumab 200 mg IV elke drie weken

Inschatting van belasting en risico

Patienten krijgen het onderzoeksmiddel elke 3 weken tot maximaal 24 maanden. Na het behalen van een complete response en daardoor beëindiging van de eerste behandelingsperiode, is (onder bepaalde voorwaarden) een aanvullende behandeling met MK3475 mogelijk voor maximaal 1 jaar voor patienten die progressie hebben getoond.

De patient zal de arts elke 3 weken bezoeken. Bij het eerste bezoek zal een tumorbiopsie (indien nodig) en een beenmergbiopsie worden afgenomen. Om de andere visite zal een lichamelijk onderzoek gedaan worden, en bij elke visite wordt bloed afgenomen (volume 2 - 41 ml per bezoek). Patienten zullen ook elektronische vragenlijsten invullen (EuroQol EQ-5D en EORTC QLQ-C30) bij elk bezoek behalve bezoek 6, 7 en 8.

De patient kan mogelijk lichamelijk en/of psychisch ongemak ondervinden bij de de procedures die tijdens de bezoeken gedaan worden, zoals bloedafname, biopsie, aanleggen van de infuuslijn, ECG, CT/PET scan, longfunctietest.

De belangrijkste bijwerkingen die gemeld zijn bij het gebruik van MK3475 zijn vermoeidheid, jeuk, huiduitslag, frequente 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

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)

Zie protocol sectie 5.1.2 voor een volledig overzicht van de inclusie criteria.;1. Bereid en in staat zijn om schriftelijk geïnformeerde toestemming/instemming voor het onderzoek te geven. De proefpersoon kan ook toestemming geven voor, of instemmen met, toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon mag echter deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek.

2. Tenminste 18 jaar oud zijn op de dag dat hij/zij het informatie- en toestemmingsformulier ondertekent.

3. Gerecidiveerd of refractair de novo klassiek hodgkinlymfoom hebben en aan één van de volgende cohortinclusies voldoen:

a. Cohort 1: Hebben geen respons behaald of kregen progressie na auto-SCT. Proefpersonen moeten gerecidiveerd zijn na behandeling met of hebben niet gereageerd op brentuximab vedotin na auto-SCT.

b. Cohort 2: Zijn niet geschikt voor een auto-SCT (niet in staat om volledige of partiële respons te behalen met salvagechemotherapie). Proefpersonen moeten gerecidiveerd zijn na behandeling met of hebben niet gereageerd op brentuximab vedotin na auto-SCT.

c. Cohort 3: Hebben geen respons behaald of vertonen progressie na auto-SCT en hebben geen brentuximab vedotin na auto-SCT ontvangen. Opmerking: Deze proefpersonen kunnen brentuximab vedotin hebben ontvangen als onderdeel van de primaire of salvage therapie.

4. Meetbare ziekte hebben, gedefinieerd als ten minste één laesie die nauwkeurig kan worden gemeten in ten minste twee richtingen met een spiraal-CT-scan.

5. Moet in staat zijn om een beoordeelbare kern- of excisiebiopsie van de lymfklier af te staan voor biomarkeranalyse van een gearchiveerde of nieuw verkregen biopsie bij de screening. Bovendien kunnen proefpersonen extra biopten afstaan in week 12 en op het moment van stopzetten als gevolg van progressie.

6. Moet een prestatiestatus van 0 of 1 hebben op de ECOG-prestatieschaal.

7. Moet een toereikende orgaanfunctie laten zien, zoals gedefinieerd in Tabel 1 in het protocol; alle laboratoriumonderzoeken van de screening dienen binnen 7 dagen na het begin van de behandeling te worden uitgevoerd.
8. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest op urine of serum hebben binnen de 72 uur voorafgaand aan het krijgen van de eerste dosis onderzoeksmedicatie.
9. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten bereid zijn om 2 methoden van geboortebeperking te gebruiken of steriel zijn door middel van chirurgie, of zich onthouden van heteroseksuele activiteit gedurende de loop van het onderzoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie.
10. Mannelijke proefpersonen moeten ermee akkoord gaan om een geschikte anticonceptiemethode te gebruiken vanaf de toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel tot en met 120 dagen na de toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Zie protocol sectie 5.1.3 voor een volledig overzicht van de exclusie criteria.;1. Momenteel aan een onderzoek deelneemt naar een experimenteel middel en onderzoeksbehandeling krijgt of heeft deelgenomen aan een onderzoek naar een experimenteel middel en een onderzoeksbehandeling heeft gekregen of een experimenteel hulpmiddel heeft gebruikt binnen 4 weken vóór toediening van de eerste dosis van de behandeling.

2. Een diagnose heeft van immuunonderdrukking of systemische therapie met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve therapie krijgt binnen 7 dagen vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksbehandeling. Het gebruik van fysiologische doses corticosteroïden kan worden goedgekeurd na overleg met de sponsor

3. Een eerder monokonaal antilichaam gehad heeft binnen 4 weken voorafgaand aan onderzoeksdag 1, of niet hersteld is (d.w.z. van $\leq$ graad 1 of bij baseline) van bijwerkingen als gevolg van middelen die langer dan 4 weken eerder werden toegediend.

-Opmerking: Proefpersonen met neuropathie van $\leq$ graad 2 zijn een uitzondering op dit criterium en kunnen in aanmerking komen voor het onderzoek.

4. Eerdere chemotherapie, gerichte therapie met kleine moleculen of bestralingstherapie gehad heeft binnen 2 weken vóór onderzoeksdag 1, of niet hersteld is (d.w.z. van $\leq$ graad 1 of bij baseline) van bijwerkingen als gevolg van een eerder toegediend middel.

-Opmerking: Proefpersonen met neuropathie van $\leq$ graad 2 zijn een uitzondering op dit criterium en kunnen in aanmerking komen voor het onderzoek.

-Opmerking: Als de proefpersoon een zware operatie onderging, moet hij/zij voldoende zijn hersteld van de toxiciteit en/of complicaties van de interventie alvorens te beginnen met de therapie.

-Opmerking: Toxiciteit die nog niet tot een graad ≤ 1 is hersteld, wordt toegestaan indien zij voldoet aan de eisen voor laboratoriumparameters voor inclusie zoals gedefinieerd in Error! Reference source not found..

5. Eerder allogene hematologische stamceltransplantatie ondergaan heeft binnen de afgelopen 5 jaar. (Proefpersonen die langer dan 5 jaar geleden een transplantatie

ondergingen zijn geschikt zolang er geen symptomen aanwezig zijn van GVHD - graft versus host disease.)

6. Een bekende bijkomende maligniteit heeft die zich ontwikkelt of actieve behandeling nodig heeft. Uitzonderingen zijn onder meer basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid, of in situ baarmoederhalskanker, die een mogelijk curatieve therapie heeft ondergaan.

7. Een bekende klinisch actieve betrokkenheid van het CZS heeft.

8. Actieve auto-immuunziekte heeft waarvoor systemische behandeling nodig is geweest in de afgelopen 2 jaar (d.w.z. met gebruik van ziekteverloopbeïnvloedende 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

9. Aanwijzingen voor actieve, niet-infectieuze pneumonitis heeft.

10. Een actieve infectie heeft waarvoor intraveneuze systemische behandeling nodig is.

11. Bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen heeft die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden bemoeilijken.

12. Zwanger is of borstvoeding geeft, of verwacht zwanger te worden of kinderen te verwekken binnen de geschatte duur van het onderzoek, vanaf het voorscreenings- of screeningsbezoek tot en met 120 dagen na toediening van de laatste dosis onderzoeksbehandeling.

13. Eerdere therapie met een anti-PD-1-, anti-PD-L1-, anti-PD-L2-, anti-CD137- of anti-cytotoxische T-lymfocyt-geassocieerd antigen-4 (CTLA-4)-antilichaam (waaronder ipilimumab of een ander antilichaam of geneesmiddel dat zich specifiek richt op T-cel-co-stimulatie of controlepostroutes) heeft gekregen.

14. Een bekende infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B (HBV) of hepatitis C (HCV) heeft.

15. Een levend vaccin heeft gekregen binnen 30 dagen voor de eerste dosis.

16. Een direct familielid is of heeft (bijv. partner, ouder/wettelijk voogd, broer/zus of kind) die als onderzoeksmedewerker of medewerker van de sponsor rechtstreeks is betrokken bij dit onderzoek, tenzij prospectieve goedkeuring is verleend door de IRB (voorzitter of aangewezen) waarbij voor een specifieke proefpersoon een uitzondering is toegestaan op dit criterium.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 07-08-2015
Aantal proefpersonen: 9
Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Pembrolizumab
Generieke naam: Pembrolizumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-05-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 21-07-2015
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-07-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO
Datum: 19-11-2015
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-02-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-02-2016
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	EUCTR2014-004482-24-NL
CCMO	NL53010.056.15