

Een open-label fase II-onderzoek met één groep in meerdere centra voor het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab-monotherapie bij proefpersonen met gevorderde recidiverende ovariumkanker (KEYNOTE -100)

Gepubliceerd: 11-02-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Primaire doelstelling(en) en hypothese(n) Bij proefpersonen met gevorderde ROC:1)
Doelstelling: Het evalueren van de klinische antitumoractiviteit van pembrolizumab-monotherapie op basis van ORR zoals beoordeeld door CIV volgens RECIST 1.1 in de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47631

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-100

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

Eierstokkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

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

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ovariumkanker, Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire doelstelling (1) bestaat in het evalueren van de objectieve responsrate (ORR) bij de eerste 180 ingeschreven proefpersonen die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor cohort A.

Primaire doelstelling (2) bestaat in het evalueren van ORR bij proefpersonen die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor cohort A en die een hogere expressie van geprogrammeerde dood-ligandeiwit 1 ('programmed death ligand protein 1' * PD-L1) in tumorweefselmonsters hebben.

Primaire doelstelling (3) bestaat in het evalueren van ORR bij alle ingeschreven proefpersonen die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor cohort B.

Primaire doelstelling (4) bestaat in het evalueren van ORR bij in cohort B ingeschreven proefpersonen die tumorweefsel-PD-L1-expressie hoger dan het op basis van de trainingsset van cohort A vastgestelde klinische afsnijpunt hebben.

Secundaire uitkomstmaten

niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ovariumkanker is de dodelijkste gynaecologische kanker en de op vier na belangrijkste oorzaak van overlijden door kanker onder vrouwen in de Verenigde Staten (VS). In de VS beliep het geschatte aantal nieuwe gevallen van en sterfgevallen door ovariumkanker in 2014 respectievelijk 21.980 en 14.270. Vanwege het ontbreken van tumorspecifieke tekenen en symptomen en effectieve screeningstests voor vroege detectie wordt meer dan 70% van de patiënten met ovariumkanker voor het eerst gediagnosticeerd bij gevorderde stadia. Op basis van de Amerikaanse gegevens uit 2003 tot 2009 had bij de eerste diagnose 61% afgelegen metastase, 18% regionale ziekte en slechts 21% gelokaliseerde ziekte. Het percentage totale 5-jaarsoverleving van ovariumkanker bedroeg ongeveer 44% met meetelling van alle stadia; het percentage 5-jaarsoverleving bij patiënten met afgelegen metastase bedroeg slechts 27% [3].

Epitheliale ovariumkanker (EOC) neemt > 90% van de ovariumkanker voor zijn rekening en is erkend als een groep heterogene ziekten met onderscheiden histopathologische kenmerken, genetische veranderingen en klinische gedragingen. Er zijn onlangs vijf belangrijke EOC-subtypen aangewezen door de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): hooggradig sereus carcinoom ('high * grade serous carcinoma' * HGSC, neemt ~70% van de EOC voor zijn rekening), endometrioïd carcinoom (EC, ~10% van de EOC), 'clear cell'-carcinoom (CCC, ~10% van de EOC), mucineus carcinoom (MC, ~3% van de EOC), laaggradig sereus carcinoom (LGSC, 5% van de EOC) en EOC's die niet classificeerbaar zijn [4; 5]. Primair peritoneaal carcinoom en eileidercarcinoom zijn doorgaans samen met EOC behandeld en bestudeerd omdat ze klinisch-pathologische kenmerken met HGSC gemeen hebben.

De primaire standaardbehandelingen voor gevorderde EOC omvatten primaire cytoreductieve/debulking chirurgie, gevolgd door postoperatieve eerstelijns- (d.w.z. ondersteunende) systemische behandeling met carboplatine en paclitaxel q3w IV gedurende 6 cycli. Wekelijks paclitaxel is echter ook vaak gebruikt ter vervanging van q3w paclitaxel. In geschikte gevallen kan postoperatieve chemotherapie, doorgaans cisplatine plus paclitaxel, worden geleverd via de intraperitoneale (IP) route. Bij gevallen met volumineuze ziekten die aanvankelijk niet-operabel zijn, kan neoadjuvante therapie worden gegeven voorafgaand aan cytoreductieve chirurgie (d.w.z. interval-cytoreductieve chirurgie), gevolgd door standaardchemotherapie op basis van platina/taxaan [6; 7].

Het doel van cytoreductieve chirurgie is het bereiken van resectie van alle

zichtbare tumoren, en de doelen van postoperatieve eerstelijnschemotherapie zijn: 1) het helpen bereiken van complete remissie bij patiënten met resterende ziekte, en 2) het voorkomen van ziekterecidief voor patiënten met een volledige tumorresectie. Na deze primaire behandelingen zal echter slechts een klein gedeelte van de patiënten een langetermijn-ziektevrije en -overlevingsstatus bereiken. In een meta-analyse uitgevoerd door du Bois et al [8] op gegevens uit drie gerandomiseerde onderzoeken na de primaire standaardbehandeling met chirurgie en op platina-taxaan gebaseerde chemotherapie (n = 3126), was slechts 24% van de patiënten recidiefvrij na een mediane opvolgingstijd van 53,9 maanden en had de overgebleven 76% een recidief of progressie van de ziekte. Het percentage totale 5-jaars-PFS en -OS bedroeg respectievelijk 22,6% en 39,0%. Op basis van de tijd tot recidief ('time to recurrence' * TTR) sinds de laatste dosis platinabehandeling had 22% een recidief na 0 * 6 maanden, 22,5% na 6 * 12 maanden en 31,6% na > 12 maanden. Na 12 maanden bedroeg het percentage 12-maandsoverleving 30,6%, 55,1% en 66,1% in respectievelijk de groep met TTR 0 * 6 maanden, TTR 6 * 12 maanden en TTR > 12 maanden; het percentage 24-maandsoverleving bedroeg respectievelijk 13,8%, 24,4% en 34,9% in deze drie groepen. Deze gegevens lieten in het algemeen een slechte prognose zien voor patiënten met recidiverende ziekte, vooral bij de patiënten met een korte TTR.

Op dit ogenblik wordt ROC beschouwd als niet te genezen met de beschikbare keuzemogelijkheden van therapieën en als een gebied van een in hoge mate onvervulde medische behoefte.

Voor de keuze van de behandeling voor ROC dient rekening te worden gehouden met verschillende factoren, waaronder: gevoeligheid voor eerstelijnschemotherapie op basis van platina, zoals gemeten aan de hand van het platinavrije interval (PFI), eerdere toxiciteit, comorbiditeit, leeftijd en performancestatus, enz. PFI, dat wordt gedefinieerd als de periode sinds de stopzetting van de primaire op platina gebaseerde chemotherapie tot ziekterecidief of -progressie, is erkend als een belangrijk surrogaat voor de prognose en het voorspellen van de respons op chemotherapie. Op basis van PFI kan ROC worden verdeeld in de volgende subgroepen: platinagevoelig (PFI > 12 maanden), gedeeltelijk platinagevoelig (PFI van 6 * 12 maanden), platinaresistent (PFI > 1 tot < 6 maanden) en refractair voor platina (PFI * 4 weken of progressie bij behandeling) volgens de door de GCIg in 2010 bereikte consensus [9].

Op basis van de huidige richtsnoeren van het National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en de European Society for Medical Oncology (ESMO) kunnen patiënten met platinaresistente ROC worden behandeld met chemotherapie van enkelvoudig middel, zoals gemcitabine, gepegyleerd liposomaal doxorubicine (PLD), wekelijks paclitaxel, topotecan en docetaxel, of bevacizumab in combinatie met gemcitabine of wekelijks paclitaxel of topotecan. Deze enkelvoudige middelen vertoonden een vergelijkbare klinische werkzaamheid met een responspercentage van ongeveer 15-20%, een mediane PFS van 3-5 maanden en

een mediane OS van 10-12 maanden [10; 11]. Bevacizumab plus chemotherapie van enkelvoudig middel vertoonde een verbeterde PFS in vergelijking met alleen chemotherapie van enkelvoudig middel (6,7 vs. 3,4 maanden, HR: 0,48, $p < 0,001$) en een verbeterd responspercentage (27,3% vs. 11,8%) aan de hand van een gerandomiseerd fase III-onderzoek, AURELIA [12]. Het onderzoek toonde echter geen voordeel ten aanzien van totale overleving aan; en op basis van de Kaplan-Meier-curve bleef na 12 maanden minder dan 20% van de proefpersonen in de groep van bevacizumab-chemotherapie progressievrij, en nog minder in de groep van chemotherapie van enkelvoudig middel. Platinaresistente ROC is daarom een gebied van een grote on vervulde medische behoefte aan nieuwe therapieën die een blijvend klinisch voordeel kunnen opleveren.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling(en) en hypothese(n)

Bij proefpersonen met gevorderde ROC:

1) Doelstelling: Het evalueren van de klinische antitumoractiviteit van pembrolizumab-monotherapie op basis van ORR zoals beoordeeld door CIV volgens RECIST 1.1 in de cohort A-'All Comer'-groep zoals gedefinieerd in paragraaf 2.1

2) Doelstelling: Het evalueren van de klinische antitumoractiviteit van pembrolizumab-monotherapie op basis van ORR zoals beoordeeld door CIV volgens RECIST 1.1 in de cohort A-PD-L1H -subgroep, zoals gedefinieerd in paragraaf 2.1, met gebruikmaking van een in de trainingsset vastgesteld PD-L1-expressieafsnijpunt.

3) Doelstelling: Het evalueren van de klinische antitumoractiviteit van pembrolizumab-monotherapie op basis van ORR zoals beoordeeld door CIV volgens RECIST 1.1 in de cohort B-'All Comer'-groep zoals gedefinieerd in paragraaf 2.1

4) Doelstelling: Het evalueren van de klinische antitumoractiviteit van pembrolizumab-monotherapie op basis van ORR zoals beoordeeld door CIV volgens RECIST 1.1 in de cohort B-PD-L1H -subgroep, zoals gedefinieerd in paragraaf 2.1, met gebruikmaking van een in de trainingsset van cohort A vastgesteld PD-L1-expressieafsnijpunt

De primaire doelstellingen zullen gericht zijn op een schatting van ORR, en er zijn geen officiële tests van hypothesen gepland.

Secundaire doelstelling(en) en hypothese(n)

Bij proefpersonen met gevorderde ROC:

1) Doelstelling: Het evalueren van de duur van de respons ('duration of response' * DOR), het ziektecontrolepercentage ('disease control rate' * DCR)

en de progressievrije overleving ('progression-free survival' * PFS) zoals beoordeeld door CIV volgens RECIST 1.1 in respectievelijk de cohort A-'All Comer'-groep, de cohort A-PD-L1H -subgroep, de cohort B-'All Comer'-groep en de cohort B- PD-L1H -subgroep na behandeling met pembrolizumab-monotherapie. Het percentage PFS na 6, 12 en 18 maanden zal eveneens worden geëvalueerd.

2) Doelstelling: Het evalueren van ORR, DOR, DCR en PFS zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST 1.1 in respectievelijk de cohort A-'All Comer'-groep, de cohort A-PD-L1H -subgroep, de cohort B-'All Comer' -groep en de cohort B-PD-L1H -subgroep, na behandeling met pembrolizumab-monotherapie

3) Doelstelling: Het evalueren van ORR, DOR, DCR en PFS zoals beoordeeld door CIV en door de onderzoeker volgens RECIST 1.1, in respectievelijk de cohort A-'All Comer'-subgroep met PFI/TFI * 3 * 6 maanden en de subgroep met PFI/TFI > 6 * 12 maanden, na behandeling met pembrolizumab-monotherapie.

4) Doelstelling: Het evalueren van OS in de cohort A-'All Comer'-groep, de cohort A-PD-L1H -subgroep, de cohort A-'All Comer'-subgroep met PFI/TFI * 3 * 6 maanden en de subgroep met PFI/TFI > 6 * 12 maanden, de cohort B-'All Comer'-groep en de cohort B-PD-L1H -subgroep, na behandeling met pembrolizumab-monotherapie.

5) Doelstelling: Het evalueren en karakteriseren van het verdraagbaarheids- en veiligheidsprofiel van respectievelijk de gehele onderzoekspopulatie en per cohort en subgroep, na behandeling met pembrolizumab-monotherapie

6) Doelstelling: Het beoordelen van de populatiefarmacokinetiek (PK)

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label fase II-onderzoek met één groep en twee cohorten in meerdere centra voor het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van pembrolizumab-monotherapie 200 mg elke 3 weken (q3w) bij proefpersonen met gevorderde epitheliale ovariumkanker (EOC), eileiderkanker of primaire peritoneale kanker (samen "gevorderde EOC" genoemd) die recidiverende ziekte vertoonden na de primaire of interval-cytoreductieve/debulking chirurgie en de gebruikelijke op platina gebaseerde eerstelijnscombinatietherapie. In het onderzoek zullen de volgende twee cohorten van proefpersonen met recidiverende ovariumkanker (ROC) worden ingeschreven:

In cohort A zullen proefpersonen met ROC worden ingeschreven die 0 tot 2 eerdere lijnen voor de behandeling van ROC hebben gekregen (d.w.z. in totaal 1-3 eerdere lijnen met meetelling van de eerste lijn) en die een platinavrij interval (PFI) of een behandelingsvrij interval (TFI) van 3 tot 12 maanden op basis van het laatst gekregen regime moeten hebben gehad. In cohort B zullen proefpersonen met ROC worden ingeschreven die 3-5 eerdere lijnen voor de behandeling van ROC hebben gekregen (d.w.z. in totaal 4-6 eerdere lijnen met meetelling van de eerste lijn) en die een PFI

of TFI * 3 maanden op basis van het laatst gekregen regime moeten hebben gehad. Zie paragraaf 5.1 voor de definitie van PFI en TFI en gedetailleerde inclusie- en exclusiecriteria voor iedere cohort. Het onderzoek zal worden uitgevoerd in overeenstemming met goede klinische praktijken.

Het onderzoek heeft 4 primaire doelstellingen. Primaire doelstellingen (1) en (2) zijn bedoeld voor cohort

A. Primaire doelstellingen (3) en (4) zijn bedoeld voor cohort B.

Primaire doelstelling (1) bestaat in het evalueren van de objectieve responsrate (ORR) bij de eerste 180 ingeschreven proefpersonen die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor cohort A. Deze groep wordt aangeduid als de cohort A-'All Comer'-groep. Binnen de cohort A-'All Comer'-groep zullen minimaal 75 proefpersonen worden ingeschreven voor de subgroep met een PFI of TFI van $3 < 6$ maanden en de subgroep met een PFI of TFI van $6 < 12$ maanden. De primaire analyse van ORR zal gebaseerd zijn op de beoordeling door een centrale beeldvormingsleverancier ('central imaging vendor' * CIV) volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), versie 1.1 [1].

Primaire doelstelling (2) bestaat in het evalueren van ORR bij proefpersonen die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor cohort A en die een hogere expressie van geprogrammeerde dood-ligandeiwit 1 ('programmed death ligand protein 1' * PD-L1) in tumorweefselmonsters hebben. Verwacht wordt dat hogere PD-L1-expressie in tumorweefsel geassocieerd zal zijn met betere klinische responsen op pembrolizumab (zie paragraaf 4 voor achtergrond en rationale). Om deze primaire doelstelling te bereiken zal eerst een PD-L1-expressieafsnijpunt worden vastgesteld met als doel het verrijken van de populatie voor beter klinisch voordeel. Het afsnijpunt zal worden bepaald tijdens de geplande tussentijdse analyse met gebruikmaking van de gegevens over klinische werkzaamheid en over PD-L1-expressie van de eerste 100 in cohort A ingeschreven proefpersonen. Deze gegevensset wordt aangeduid als de *trainingsset* (zie paragraaf 8.7 over de aanpak voor het bepalen van het PD-L1-afsnijpunt). Om de associatie van hogere PD-L1-expressie met verhoogde klinische activiteit van pembrolizumab-behandeling te bevestigen, zullen nog eens 150 proefpersonen die voldoen aan de geschiktheidscriteria voor cohort A, worden ingeschreven, wat wordt aangeduid als de *bevestigingsset*. In cohort A zullen daarom in totaal 250 proefpersonen worden ingeschreven. Gebaseerd op het vastgestelde PD-L1-afsnijpunt op basis van de trainingsset zullen proefpersonen in de bevestigingsset worden toegewezen aan de subgroep met PD-L1-expressie hoger dan of gelijk aan het afsnijpunt (d.w.z. cohort A PD-L1H) of de subgroep met

Onderzoeksproduct en/of interventie

niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

De patient zal de arts elke 3 weken bezoeken. Bij het eerste bezoek zal (indien nodig) een tumorbiopsie plaatsvinden. Elke visite zal een lichamelijk onderzoek plaatsvinden en zal er bloed worden afgenomen.

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, 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
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Bereid en in staat zijn om schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven voor het onderzoek. De proefpersoon kan ook toestemming geven voor toekomstig biomedisch onderzoek. De proefpersoon mag evenwel deelnemen aan het hoofdonderzoek zonder deel te nemen aan toekomstig biomedisch onderzoek., 2. * 18 jaar oud zijn op de dag dat hij/zij het informatie- en toestemmingsformulier ondertekent., 3. Histologisch bevestigde epitheliale ovariumkanker, eileiderkanker of primaire peritoneale kanker hebben, 4. Een op platina gebaseerd eerstelijnsregime hebben gekregen (toegediend via IV of IP route) volgens de/het plaatselijke zorgstandaard of behandelingsrichtsnoer na de primaire of interval-debulking chirurgie met gedocumenteerde ziekterecidief., Opmerking: Onderhoudsbehandeling na de eerstelijnsbehandeling is toegestaan en wordt meegeteld als onderdeel van de eerstelijnsbehandeling.

, 5. Hebben voldaan aan de volgende aanvullende vereisten betreffende eerdere behandelingen voor recidiverende ovariumkanker (ROC), afhankelijk van de cohort waarin de proefpersoon moet worden opgenomen. Iedere proefpersoon moet gedocumenteerd bewijs voor een klinische respons of ziektestabilisatie ten aanzien van het laatst gekregen regime hebben., Cohort A: 0 tot 2 aanvullende eerdere lijnen voor de behandeling van ROC hebben gekregen (of in totaal 1 * 3 eerdere lijnen met meetelling van de eerste lijn), en moet een platinavrij interval (PFI) van * 3 tot 12 maanden hebben indien het laatst gekregen regime op platina gebaseerd is, of een behandelingsvrij interval (TFI) van * 3 tot 12 maanden hebben indien het laatst gekregen regime niet op platina gebaseerd is., Cohort B: 3 tot 5 aanvullende eerdere lijnen voor de behandeling van ROC hebben gekregen (of in totaal 4 * 6 eerdere lijnen met meetelling van de eerste lijn), en moet een PFI van * 3 maanden hebben indien het laatst gekregen regime op platina gebaseerd is, of een TFI van * 3 maanden hebben indien het laatst gekregen regime niet op platina gebaseerd is., Opmerking: PFI wordt gedefinieerd als de tijd die is verstreken tussen de laatste dosis platina en het gedocumenteerde bewijs voor ziekteprogressie volgens RECIST 1.1. TFI wordt gedefinieerd als de tijd die is verstreken tussen de laatste dosis van het gekregen regime en het gedocumenteerde bewijs voor ziekteprogressie volgens RECIST 1.1., 6. Op basis van RECIST 1.1 meetbare ziekte bij baseline hebben, zoals bepaald door de centrale beeldvormingsleverancier.

Opmerking: Tumorlaesies die in een eerder bestraald gebied zijn gelegen, worden beschouwd als meetbaar als in dergelijke laesies progressie is aangetoond., 7. Een ECOG-performancestatus van 0 of 1 hebben, 8. Een levensverwachting van * 16 weken hebben., 9. Een tumorweefselmonster hebben verstrekt, hetzij verzameld op basis van eerdere cytoreductieve chirurgie, hetzij bij de screening nieuw verkregen, vers tumorweefsel. Met formale gefixeerde, in paraffine ingebedde weefselblokken hebben de voorkeur boven objectglaasjes. Er kan worden gevraagd om aanvullende monsters als het verstrekte tumorweefsel niet toereikend is voor

de kwaliteit en/of kwantiteit, zoals beoordeeld door het centrale laboratorium., Opmerking 1: Tumorweefselmonsters afkomstig van een recente biopsie hebben de voorkeur, omdat deze de huidige ziektestatus vertegenwoordigen en veel informatiever zijn voor het begrijpen van de correlatie tussen klinische activiteit en het micromilieu van de tumor., Indien beschikbaar, worden gepaarde tumorweefselmonsters afkomstig van eerdere cytoreductieve chirurgie en recente biopsie sterk aanbevolen om de veranderingen in het micromilieu van de tumor tijdens het verloop van de behandelingen te begrijpen., Opmerking 2: Voor gearchiveerde tumorweefselmonsters hebben weefselblokken de voorkeur boven objectglaasjes. Als ongekleurde coupes worden ingediend, dienen vers gesneden coupes binnen 14 dagen vanaf het moment dat de coupes zijn gesneden bij het testlaboratorium te worden ingediend. Raadpleeg paragraaf 4.2.3.4 in het protocol voor uitleg., 10. Een toereikende orgaanfunctie hebben laten zien, zoals gedefinieerd in tabel 1. Alle laboratoriumonderzoeken van de screening moeten binnen 10 dagen vóór het begin van de behandeling worden uitgevoerd.

, 11. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden (zie paragraaf 5.7.2), moeten bereid zijn gedurende het onderzoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksmedicatie een adequate anticonceptiemethode te gebruiken, zoals samengevat in paragraaf 5.7.2 * Anticonceptie. Opmerking: Seksuele onthouding is aanvaardbaar als dit de gevestigde en geprefereerde anticonceptiemethode voor de proefpersoon is., 12. Vrouwelijke proefpersonen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve zwangerschapstest op urine of op 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.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Neemt momenteel deel aan of heeft deelgenomen aan een klinisch onderzoek en heeft een onderzoeksmiddel gekregen of een onderzoekshulpmiddel gebruikt binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling., Opmerking: Proefpersonen die in de opvolgingsfase van een experimenteel onderzoek zijn opgenomen, kunnen deelnemen zolang er 4 weken zijn verstreken sinds de laatste dosis van het eerdere onderzoeksmiddel of het laatste gebruik van het eerdere onderzoekshulpmiddel., 2. Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist was (d.w.z. 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., 3. Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of krijgt systemische therapie met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve therapie binnen 7 dagen vóór de geplande toediening van de eerste dosis onderzoeksmedicatie. Het gebruik van

fysiologische doses corticosteroïden kan worden goedgekeurd na overleg met de sponsor., 4. Heeft eerdere chemotherapie met monoklonale antilichamen ('monoclonal antibodies' * mAb's), therapie met gerichte kleine moleculen of bestralingstherapie tegen kanker gehad binnen 4 weken voorafgaand aan de geplande toediening van de eerste dosis onderzoeksmedicatie, 5. Is niet hersteld van bijwerkingen tot * graad 1 of een eerder behandelingsniveau als gevolg van een eerder toegediend middel., Opmerking: Proefpersonen met neuropathie van * graad 2 of alopecia van welke graad ook 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 behandeling., 6. Heeft EOC met een mucineus histologisch subtype., 7. Heeft een bekende bijkomende maligniteit die progressie vertoonde of actieve behandeling vereiste binnen de afgelopen 5 jaar. Uitzonderingen zijn onder meer basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid dat een mogelijk curatieve therapie heeft ondergaan, of in situ baarmoederhalskanker., 8. Heeft bekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis. Proefpersonen met in het verleden behandelde hersenmetastasen mogen deelnemen, op voorwaarde dat ze stabiele hersenmetastasen hebben., 9. Heeft een bekende voorgeschiedenis van of aanwijzingen voor actieve, niet-infectieuze pneumonitis., 10. Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist., 11. Heeft symptomen van darmobstructie in de afgelopen drie maanden

12. Heeft een voorgeschiedenis van of huidige aanwijzingen voor een aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde die de resultaten van het onderzoek zouden kunnen verstoren, de deelname van de proefpersoon voor de hele onderzoeksduur zouden kunnen belemmeren of waardoor, naar de mening van de behandelende onderzoeker, deelname niet in het belang van de proefpersoon zou zijn., 13. Heeft bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden bemoeilijken., 14. Is zwanger of geeft borstvoeding, of verwacht een kind te krijgen of te verwekken binnen de verwachte duur van het onderzoek, vanaf het screeningsbezoek tot en met 120 dagen na de laatste dosis onderzoeksbehandeling., 15. Heeft een eerdere therapie gekregen met een anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel of met een middel dat is gericht op een andere co-inhibitoire T-celreceptor (bv. CTLA-4, OX-40, CD137), of heeft eerder deelgenomen aan onderzoeken met pembrolizumab., 16. Heeft een bekende voorgeschiedenis van het humane immunodeficiëntievirus (hiv) (hiv-1/-2-antilichamen)., 17. Heeft bekende actieve hepatitis B (is bijvoorbeeld HBsAg-reactief) of hepatitis C (HCV-RNA [kwalitatief] wordt bijvoorbeeld gedetecteerd)., 18. Heeft een levend vaccin toegediend gekregen binnen 30 dagen vóór de geplande toediening van de eerste dosis onderzoeksmedicatie., Opmerking: Seizoensgriepvaccins voor injectie zijn meestal geïnactiveerde griepvaccins en worden toegestaan; intranasale griepvaccins (bv. Flu-Mist®) zijn echter levende verzwakte vaccins en worden

niet toegestaan.

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:	03-05-2016
Aantal proefpersonen:	23
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:	11-02-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-03-2016

Soort:	Eerste indiening
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:	27-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2017
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:	19-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2019
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:	23-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-11-2020
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	EUCTR2015-003338-29-NL
CCMO	NL56470.056.16

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 05-09-2019

Datum eerste publicatie onderzoek
05-09-2019