

Een gerandomiseerd, dubbel geblindeerde fase 3-onderzoek naar pembrolizumab versus placebo in combinatie met paclitaxel met of zonder bevacizumab voor de behandeling van platinaresistente terugkerende eierstokkanker (KEYNOTE-B96 / ENGOT-ov65)

Gepubliceerd: 21-10-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506177-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het vergelijken van pembrolizumab plus paclitaxel (met of zonder bevacizumab), met placebo plus paclitaxel met of zonder...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Ovarium- en eileideraandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51981

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-B96

Aandoening

- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

eierstokkanker, Ovariumkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: MSD / Merck Sharp & Dohme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eierstokkanker, Fase 3, Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair: Het vergelijken van pembrolizumab plus paclitaxel met of zonder bevacizumab, met placebo plus paclitaxel met of zonder bevacizumab, wat betreft progressievrije overleving (progression-free survival, PFS)

Secundaire uitkomstmaten

Secundair:

- Het vergelijken van pembrolizumab plus paclitaxel met of zonder bevacizumab, met placebo plus paclitaxel met of zonder bevacizumab, wat betreft totale overleving (overall survival, OS)
- Het vergelijken van pembrolizumab plus paclitaxel met of zonder bevacizumab met placebo plus paclitaxel met of zonder bevacizumab, wat betreft progressie vrije overleving (progression free survival, PFS)
- Het beoordelen van de veiligheid en verdraagbaarheid van pembrolizumab in combinatie met paclitaxel met of zonder bevacizumab
- Het vergelijken van pembrolizumab plus paclitaxel met of zonder bevacizumab met placebo plus paclitaxel met of zonder bevacizumab, wat betreft de score op

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ovariumkanker (OC) is de 20ste meest voorkomende vorm van kanker, met wereldwijd naar schatting 295.414 nieuwe diagnoses per jaar. OC wordt doorgaans gediagnostiseerd in een gevorderde stadia. Het overlevingspercentage na 5 jaar is slechts 48% en bij patiënten met metastasen nog maar 29%. Gezien de hoge toxiciteit van huidige chemotherapieën en geen duidelijke verbetering in overall survival blijft er een dringende behoefte aan nieuwe behandelingen voor vrouwen met platinaresistente ziekte. Door de overexpressie van PD-L1 bij OC kan de combinatie van chemotherapie en immuuncheckpointblokkade een rationele benadering zijn voor de behandeling van recidiverende OC.

Pembrolizumab is een monoklonaal antilichaam met hoge specificiteit van binding aan de PD-1-receptor (programmed cell death), waarmee de interactie met ligand PD-L1 en ligand 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 klinische ontwikkeling als een intraveneuze (IV) immunotherapie voor gevorderde maligniteiten. Keytruda® (pembrolizumab) wordt al voor verschillende indicaties voorgeschreven.

De PD-1-receptor-ligandinteractie is een belangrijke route die door tumoren wordt *gekaapt* om immuuncontrole te onderdrukken. De normale functie van PD-1, dat onder gezonde omstandigheden tot expressie wordt gebracht op het celoppervlak van geactiveerde T-cellen, is het afreguleren van ongewenste of buitensporige immuunresponsen, waaronder auto-immuunreacties. De PD-1/PD-L1-route is hiermee een aantrekkelijk doelwit voor therapeutische interventie bij platina resistente ovariumkanker

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-506177-35-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het vergelijken van pembrolizumab plus paclitaxel (met of zonder bevacizumab), met placebo plus paclitaxel met of zonder bevacizumab, wat betreft progressievrije overleving

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerde, multicenter, dubbel geblindeerde, fase 3-onderzoek met pembrolizumab (MK3475) plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel, met of zonder bevacizumab bij patiënten met platina resistente ovariumkanker.

Ongeveer 616 deelnemers worden willekeurig toegewezen (1:1) aan 1 van de 2 behandelingsgroepen. Screeningsprocedures moeten binnen 28 dagen voorafgaand aan de behandeling worden afgerond. Geschikte deelnemers worden willekeurig aan Arm 1 of 2 toegewezen aan een van de onderzoeksinterventiegroepen todat er aan een van de voorwaarden voor de stopzetting van de onderzoeksinterventie is voldaan. Na het einde van de behandeling zal iedere deelnemer worden opgevolgd voor het optreden van bijwerkingen en spontaan gemelde zwangerschap.

De sponsor schat dat het onderzoek ongeveer 65 maanden zal duren, vanaf het moment waarop de eerste deelnemer (of zijn/haar wettelijke vertegenwoordiger) gedocumenteerde geïnformeerde toestemming geeft tot het laatste onderzoeksgelateerde contact van de laatste deelnemer.

Alle deelnemers zullen tot het overlijden, het intrekken van de toestemming of het einde van het onderzoek worden gevolgd ten aanzien van de algehele overleving.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm 1: Pembrolizumab 400 mg (Q6W, 18 cycli) + Paclitaxela 80 mg/m² dag 1, 8, 15 van elke Q3W-cyclus (± bevacizumab 10 mg/kg Q2Wb) Arm 2: Placebo (Q6W, 18 cycli) + Paclitaxela 80 mg/m² dag 1, 8, 15 van elke Q3W-cyclus (± bevacizumab 10 mg/kg Q2Wb)

Inschatting van belasting en risico

Voor dit onderzoek zullen patiënten worden blootgesteld aan invasieve procedures zoals het nemen van een biopt bij de eerste visite (indien nog niet beschikbaar) , bloedafnames, aanleggen van infuuslijn, CT-MRI- of botskans, lichamelijke onderzoeken, mogelijk confronterende vragenlijsten en er wordt gevraagd om opgeregelde tijden voor een bezoek naar het ziekenhuis te komen. Patiënten zullen verschillende therapieën toegediend krijgen uit één van de onderzoeksgroepen tijdens een zes-weekse cyclus met een maximum van 18 cycli + 9 aanvullende cycli.

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 is goedgekeurd voor de behandeling van meerdere soorten kanker. Over het algemeen wordt

pembrolizumab goed verdragen in doses t/m 10 mg/kg om de 2 weken (Q2W). Pembrolizumab bleek ook klinische antitumoractiviteit en doeltreffendheid te vertonen bij verschillende soorten kanker.

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)

Hier worden de belangrijkste inclusiecriteria genoemd. Voor een complete lijst

van inclusiecriteria per cohort,verwijs ik u naar het onderzoeksprotocol.

- 1.Heeft histologisch bevestigd epitheliale (inclusief hooggradige sereuze of overwegend sereuze, laaggradige sereuze, endometrioïde, kwaadaardige gemengde Müllerische tumoren [carcinosarcoom], of heldercellige) ovariumkanker, eileiderkanker of primaire peritoneale kanker
2. Heeft 1 of 2 eerdere systemische behandelingslijnen voor ovariumkanker ontvangen, waaronder ten minste 1 eerdere op platina gebaseerde behandeling.
3. Heeft radiografisch bewijs van ziekteprogressie binnen 6 maanden (180 dagen) na de laatste dosis van op platina gebaseerde chemotherapie voor OC (d.w.z. platinaresistente ziekte).
- 4.Komt in aanmerking voor chemotherapie met paclitaxel
5. Is een vrouw van minstens 18 jaar oud op het moment van ondertekening van de geïnformeerde toestemming.
6. Heeft een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1 beoordeeld binnen 3 dagen na randomisatie
7. Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als zij niet zwanger is, geen borstvoeding geeft
8. De deelnemer (of wettelijke vertegenwoordiger, indien van toepassing) heeft gedocumenteerde geïnformeerde toestemming gegeven voor het onderzoek
9. Heeft radiografisch beoordeelbare ziekte
10. Heeft een gearchiveerd tumorweefselmonster of een nieuw verkregen kernnaald- of excisiebiopt van een niet eerder bestraalde tumorlaesie
- 11.Heeft adequate orgaanfunctie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Hier worden de belangrijkste exclusiecriteria genoemd. Voor een complete lijst van exclusiecriteria per cohort, verwijs ik u naar het onderzoeksprotocol.

- 1.Heeft niet-epitheliale kanker (kiemceltumoren en stromale tumoren van de geslachtsstreng), borderline tumoren (laag kwaadaardig potentieel), mucineuze, seromucineuze kanker die voornamelijk mucineus is, kwaadaardige Brenner-tumor en niet-gedifferentieerd carcinoom.
2. Heeft primaire platina-refractaire ziekte, gedefinieerd als ziekte die progressie vertoonde volgens radiografische beeldvorming terwijl hij/zij binnen 28 dagen na laatste dosis of momenteel eerstelijns op platina gebaseerde behandeling kreeg
3. Vertoonde eerder ziekteprogressie met wekelijks paclitaxel
4. Heeft ongecontroleerde hypertensie. Opmerking: Dit geldt alleen voor deelnemers die bevacizumab krijgen
5. Heeft huidige, klinisch relevante darmobstructie. Opmerking: Dit geldt alleen voor deelnemers die bevacizumab krijgen
6. Heeft een voorgeschiedenis van trombotische aandoeningen, bloedingen, hemoptyse of actieve gastro-intestinale bloeding binnen 6 maanden vóór de randomisatie. Opmerking: Dit geldt alleen voor deelnemers die bevacizumab

krijgen

7. Heeft > 2 eerdere lijnen systemische behandeling gekregen voor ovariumkanker.
8. Heeft eerdere systemische antikankerbehandeling gekregen, waaronder onderzoeksmiddelen of onderhoudsbehandeling (inclusief bevacizumab onderhoudsbehandeling, binnen 4 weken voorafgaand aan de randomisatie.
9. Heeft eerder bestralingstherapie ontvangen binnen 2 weken voorafgaand aan het begin van de onderzoeksinterventie
10. Is onvoldoende hersteld van een operatie en/of complicaties van de operatie.
11. Heeft binnen 4 weken vóór de randomisatie koloniestimulerende factoren gekregen
12. Heeft een levend of levend verzwakt vaccin ontvangen binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis in de onderzoeksinterventie.
13. Heeft een onderzoeksgeneesmiddel gehad, of heeft een onderzoekshulpmiddel gebruikt in de 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksinterventie.
14. Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of krijgt chronische systemische behandeling met steroïden binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmedicatie.
15. Aanwezigheid van een bekende bijkomende maligniteit die progressie vertoonde of actieve behandeling vereiste in de afgelopen 3 jaar.
16. Heeft bekende actieve metastasen in het CZS en/of carcinoomateuze meningitis. Deelnemers met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen meedoen als zij gedurende ten minste 4 weken radiologisch stabiel zijn
17. Heeft ernstige overgevoeligheid ($\geq$ graad 3) voor pembrolizumab, paclitaxel of bevacizumab
18. Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling was vereist
19. Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonie/interstitiële longziekte waarvoor behandeling met steroïden nodig was, of heeft momenteel pneumonie/interstitiële longziekte.
20. Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist
21. Heeft een bekende voorgeschiedenis van hiv-infectie
22. Heeft een bekende voorgeschiedenis van hepatitis B of bekende actieve hepatitis C-virusinfectie
23. Heeft een voorgeschiedenis van of heeft op dit moment bewijs van een aandoening, behandeling, afwijkende laboratoriumwaarde of andere omstandigheid die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren of de deelname van de deelnemer gedurende de gehele onderzoeksduur zou kunnen belemmeren
24. Een bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde aandoening heeft die het vermogen van de deelnemer om de onderzoeksvereisten na te leven, zou kunnen belemmeren.
25. De deelnemer houdt zich, naar het oordeel van de onderzoeker, waarschijnlijk niet aan de onderzoeksprocedures, beperkingen en vereisten van het onderzoek
26. Heeft een allogene transplantatie van een weefsel/solide orgaan gehad.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	17-03-2022
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Avastin, Zirabev
Generieke naam:	Bevacizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Docetaxel
Generieke naam:	Docetaxel
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:	Paclitaxel, Paxene, Taxol, Pazenir

Generieke naam: Paclitaxel
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-10-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

9 - Een gerandomiseerd, dubbel geblindeerde fase 3-onderzoek naar pembrolizumab vers ... 25-05-2025

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2023-506177-35-00
EudraCT	EUCTR2020-005027-37-NL
CCMO	NL79015.028.21