

Een open-label, fase III-uitbreidingsonderzoek om in meerdere centra de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn te onderzoeken bij deelnemers met gevorderde tumoren die momenteel behandeld worden in of zich in de opvolgingsfase bevinden van een klinisch onderzoek met pembrolizumab.

Gepubliceerd: 28-06-2018 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-501254-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van dit onderzoek is om deelnemers die eerder aan door MSD gesponsorde pembrolizumabonderzoeken hebben deelgenomen (met...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52613

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-587

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gevorderd tumor, kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gevorderd, pembrolizumab

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

het bepalen van de totale overleving (overall survival = OS)

Secundaire uitkomstmaten

1. Het schatten van de duur van respons (duration of response = DOR) en duur van volledige respons (duration of complete response = DOCR) aan de hand van de in het hoofdonderzoek gebruikte evaluatiecriteria volgens onderzoekersbeoordeling van deelnemers die in de eerste verloopfase een onderzoeksbehandeling met pembrolizumab of met een combinatie op basis daarvan hebben ontvangen of momenteel ontvangen.
2. Het evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van pembrolizumab of een combinatie op basis van pembrolizumab bij proefpersonen die de onderzoeksbehandeling ontvangen in eerste of tweede behandelingsfase.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pembrolizumab (ook bekend als MK-3475, KEYTRUDA® en SCH900475) is een krachtig, gehumaniseerd immunoglobuline G4 (IgG4) monoklonaal antilichaam (mAb) met hoge bindingsspecificiteit aan de geprogrammeerde celdood 1- (PD-1-) receptor, waardoor interactie met de geprogrammeerde celdood-liganden 1 (PD-L1) en 2 (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. Pembrolizumab wordt geïndiceerd voor de behandeling van patiënten in het geval van een aantal verschillende indicaties. Pembrolizumab of combinaties op basis van pembrolizumab hebben klinische activiteit getoond in een aantal tumortypen (o.a. melanoom, NSCLC, urotheliale kanker en hoofd- en halskanker) dat zal worden meegenomen in dit uitbreidingsonderzoek. Zie ook beschreven in Investigator's Brochure (IB)/goedgekeurde etikettering voor specifieke indicaties en uitgebreide achtergrondinformatie over pembrolizumab.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2022-501254-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van dit onderzoek is om deelnemers die eerder aan door MSD gesponsorde pembrolizumabonderzoeken hebben deelgenomen (met pembrolizumab, combinaties op basis van pembrolizumab of als controle) in een uitbreidingsonderzoek op te nemen om gegevens over werkzaamheid en veiligheid op lange termijn te verzamelen.

Onderzoeksopzet

Een open-label, fase III-uitbreidingsonderzoek om in meerdere centra de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn te onderzoeken bij deelnemers met gevorderde tumoren die momenteel behandeld worden in of zich in de opvolgingsfase bevinden van een klinisch onderzoek met pembrolizumab.

Onderzoeksproduct en/of interventie

1. Pembrolizumab 200 mg elke 3 weken (Q3W) of 400 mg elke 6 weken (Q6W) 2. Combinaties op basis van pembrolizumab (afhankelijk van hoofdonderzoek) 3. Controlegroep (afhankelijk van hoofdonderzoek)

Inschatting van belasting en risico

Alle deelnemers die aan dit uitbreidingsonderzoek meedoen als vervolgonderzoek,

zullen uit op pembrolizumab gebaseerde MSD-hoofdonderzoeken komen waarin alle mogelijke vereisten van en indieningen aan regelgevende instanties zijn afgerond, waaronder de voltooiing van de laatste database-analyselock of waarbij de primaire eindpunt(en) volledig zijn behandeld. Iedere deelnemer doet mee aan het onderzoek vanaf het moment waarop de proefpersoon het informatie- en toestemmingsformulier ondertekent tot en met het laatste, in het protocol omschreven contact.

Na toestemming te hebben gegeven om deel te nemen, zal elke deelnemer overstappen naar dit uitbreidingsonderzoek in een van de volgende drie fasen, afhankelijk van de onderzoeksfase waarin de deelnemer zich bevond bij de voltooiing van het hoofdonderzoek: 1) Eerste behandelingsfase, 2) overlevingsopvolgingsfase of 3) tweede behandelingsfase.

Deelnemers die zich in het hoofdonderzoek in de opvolgingsfase bevonden (na de behandeling of follow-upfase voor overleving) zullen deelnemen aan de opvolgingsfase voor overleving van dit onderzoek.

Deelnemers in de eerste behandelingsfase van de onderzoeksbehandeling in het hoofdonderzoek zullen overgaan naar de eerste behandelingsfase van dit onderzoek en zullen doorgaan met de onderzoeksbehandeling met pembrolizumab of een combinatie op basis van pembrolizumab tot ziekteprogressie door de onderzoeker wordt geconstateerd volgens de evaluatiecriteria van het hoofdonderzoek, tot onaanvaardbare bijwerking(en) (AE's) optreden, tot een tussenkomende ziekte de voortgang met de onderzoeksbehandeling belemmert, tot de onderzoeker of deelnemer besluit zich terug te trekken uit het onderzoek, tot de onderzoeksbehandeling of procedurevereisten niet worden nageleefd of tot er administratieve redenen zijn waardoor stopzetting van de onderzoeksbehandeling vereist is. Bovendien mogen deelnemers die stabiele ziekte (stable disease = SD) of beterschap tonen in het hoofdonderzoek, stoppen met de eerste fase van hun onderzoeksbehandeling, vooropgesteld dat ze 35 doses pembrolizumab nemen (ongeveer 2 jaar) in geval van ouderprotocollen waarin pembrolizumab gedoseerd wordt zonder een bepaalde behandelingsperiode (d.w.z. Keynote 001 [KN001], Keynote 002 [KN002]).

Deelnemers die door mochten gaan met de onderzoeksbehandeling in hun hoofdonderzoek met pembrolizumab of met een combinatie op basis van pembrolizumab na ziekteprogressie naar het oordeel van de onderzoeker (bijv. KN001), zullen overgaan naar de eerste behandelingsfase en zullen verdergaan met de onderzoeksbehandeling met pembrolizumab of met een combinatie op basis van pembrolizumab tot onaanvaardbare bijwerkingen optreden, tot tussenkomende ziekte de verdere toediening van de onderzoeksbehandeling belemmert, tot de onderzoeker of deelnemer besluit zich terug te trekken uit het onderzoek, tot de onderzoeksbehandeling of procedurevereisten niet worden nageleefd of tot de onderzoeksbehandeling om administratieve redenen stopgezet moet worden.

Deelnemers die zijn gestopt met de eerste behandelingsfase van de

onderzoeksbehandeling van hun hoofdonderzoek of gedurende de ontvangst van KN587, kunnen na het ontvangen van 35 of meer doses pembrolizumab of een combinatie op basis van pembrolizumab voor andere redenen dan ziekteprogressie of onverdraagbaarheid, of deelnemers die een CR bereiken en zijn gestopt met de onderzoeksbehandeling, wanneer er sprake is van ziekteprogressie in aanmerking komen voor 17 extra doses pembrolizumab (ongeveer 1 jaar) of een combinatie op basis van pembrolizumab (indien toegestaan in het hoofdonderzoek)(sectie 7.2.2). Dit zal als de tweede behandelingsfase worden beschouwd. Deelnemers die zich in de tweede behandelingsfase van het hoofdonderzoek bevonden, zullen overgaan naar de tweede behandelingsfase van dit onderzoek en 17 doses onderzoeksbehandeling met pembrolizumab of een combinatie op basis van pembrolizumab ontvangen (indien toegestaan in het hoofdonderzoek), inclusief de in het hoofdonderzoek ontvangen doses tijdens de tweede behandeling. In uitzonderlijke omstandigheden en na overleg met de sponsor kunnen deelnemers al dan niet pembrolizumab, of een combinatie op basis van pembrolizumab, blijven ontvangen na de 17 doses als de deelnemer niet aan alle criteria voldoet voor de stopzetting van de onderzoeksbehandeling (sectie 8.1). Na stopzetting van de behandeling, zullen de deelnemers radiografisch worden gevolgd door het centrum conform de zorgstandaard (standard of care = SOC) en voor OS tot overlijden, intrekking van de toestemming, start van een nieuwe antineoplastische therapie of het einde van het onderzoek. Dit wordt beschouwd als de opvolgingsfase voor overleving.

Als een deelnemer in opvolgingsfase voor overleving ziekteprogressie toont en in aanmerking komt voor een tweede behandelingsfase van dit onderzoek, dan zal de deelnemer overgaan naar de tweede behandelingsfase nadat is vastgesteld dat hij/zij hiervoor in aanmerking komt (sectie 7.2.2). Zodra de tweede behandelingsfase van de onderzoeksbehandeling is voltooid, zullen de deelnemers opnieuw overgaan naar de opvolgingsfase voor overleving.

Deelnemers die werden behandeld in de eerste behandelingsfase van hun hoofdonderzoek met een controlepunt (bijv. chemotherapie), zullen worden opgenomen in de opvolgingsfase voor overleving van dit onderzoek en zullen verder worden behandeld conform de SOC. Deze deelnemers zullen radiografisch worden opgevolgd door het centrum conform de SOC en voor OS tot overlijden, intrekking van de toestemming, start van een nieuwe antineoplastische therapie of het einde van het onderzoek.

Na afloop van de onderzoeksbehandeling zal elke deelnemer 90 dagen worden opgevolgd voor het optreden van ernstige bijwerkingen, voor 30 dagen voor AEOSI en ECIs na stopzetting van de onderzoeksbehandeling en voor aan het geneesmiddel gerelateerde SAE's en spontaan gemelde zwangerschap zoals beschreven in sectie 9.3.

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. Deelnemers die momenteel zijn ingeschreven in door MSD gesponsorde pembrolizumab-onderzoeken en die de onderzoeksbehandeling ontvangen of in een opvolgingsfase zitten op het moment dat KN587 open is. Deelnemers moeten afkomstig zijn van MSD-gesponsorde pembrolizumab onderzoeken die door de Sponsor zijn opgezet en KN-587 transitie klaar zijn.
2. De deelnemer (of wettelijk aanvaarde vertegenwoordiger indien van toepassing) verstrekt schriftelijke toestemming voor het onderzoek en gaat ermee akkoord zich te houden aan onderzoeksprocedures.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Er zijn geen exclusiecriteria om deel te nemen aan KN587., Eenmaal deelnemend aan de KN587 kunnen deelnemers uitgesloten worden van een tweede behandeling indien een van de volgende criteria van toepassing is:

1. Vrouwelijk patienten 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. Als de urine test positief is of als deze niet als negatief bevestigd kan worden, zal er een serum zwangerschapstest moeten worden uitgevoerd. De serum zwangerschapstest moet negatief zijn om de patient te kunnen includeren in de studie.
2. De patient heeft een ernstige overgevoeligheidsreactie ($\geq$ Graad 3) voor behandeling met Pembrolizumab en/of voor een van de hulpstoffen zoals beschreven in het IB.
3. Heeft binnen 30 dagen vóór de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling een levend vaccin gekregen.
4. Is gediagnosticeerd met immunodeficiëntie of krijgt een systemische behandeling met steroïden (bij een dosering van meer dan 10 mg per dag van prednison-equivalent) of een andere vorm van immunosuppressieve therapie binnen 7 dagen vóór toediening van de eerste dosis van de tweede onderzoeksbehandeling.
5. Heeft een bekende additionele ziekte die vordert of een actieve behandeling vereist. Uitzonderingen zijn onder meer vormen van kanker in een vroege fase (carcinoom in situ of fase 1) die curatief worden behandeld, melanoom (niet-verzweerd, dun primair), basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid, in situ baarmoederhalskanker of in situ borstkanker die potentieel curatieve therapie heeft ondergaan.
6. Heeft bekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis.
7. Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling nodig was in de afgelopen 2 jaar (d.w.z. met gebruik van ziektemodificerende middelen, corticosteroïden of immunosuppressieve geneesmiddelen). Vervangingstherapie (bv. vervangingstherapie met thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïden voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie enz.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling.
8. Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor behandeling met orale steroïden nodig was, of heeft momenteel pneumonitis.
9. Alleen niet-kleincellige longkanker deelnemers: heeft interstitiële longziekte.
10. Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist.
11. Heeft een bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficiëntievirus (hiv).
12. Heeft een bekende voorgeschiedenis van hepatitis B (hepatitis B-reactief antigeen reactief) of hepatitis C (hepatitis C-virus-RNA is bekend). Hepatitis C-laboratoriumtesten zijn toegestaan **voor geschiktheidsdoeleinden in landen waar hepatitis C-virus-RNA geen deel uitmaakt van de SOC.
13. Is een patiënte die zwanger is, borstvoeding geeft of verwacht zwanger te

worden, of een patiënt die verwacht een kind te verwekken binnen de geplande behandelfase van het onderzoek, die begint met het screeningsbezoek en eindigt 120 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.

14. Heeft ernstige hart- en vaatziekten, dwz. aritmieën, die chronische behandeling vereisen, congestief hartfalen (New York Heart Association Class III of IV) of symptomatische ischemische hartziekte.

15. Heeft hepatische decompensatie (Child-Pugh score > 6 [klasse B en C]).

16. Heeft ongecontroleerde schildklier disfunctie.

17. Heeft ongecontroleerde diabetes mellitus

18. Heeft een voorgeschiedenis van, of huidige aanwijzingen voor, een aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren, de deelname voor de hele onderzoeksduur zou kunnen belemmeren, of die maakt dat, naar de mening van de behandelende onderzoeker, deelname niet in het belang van de proefpersoon zou zijn.

19. Heeft bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden bemoeilijken.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	14-12-2018
Aantal proefpersonen:	18
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: 28-06-2018

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-10-2018

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-01-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-09-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-04-2020

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	31-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2022
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
CTIS	CTIS2022-501254-10-00
EudraCT	EUCTR2017-004417-42-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03486873
CCMO	NL65996.056.18