

Een open-label, niet-gecontroleerd, multicentrisch fase II-onderzoek naar MK-3475 (pembrolizumab) bij kinderen en jongvolwassenen met nieuw gediagnosticeerd klassieke Hodgkin-lymfoom met onvoldoende (langzaam vroege) respons op eerstelijns chemotherapie (KEYNOTE 667).

Gepubliceerd: 05-08-2020 Laatste bijgewerkt: 07-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504821-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Huidige studiefocus ligt bij het vaststellen van de optimale balans tussen behoud van hoge OS percentages en het vermijden van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52677

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-667

Aandoening

- Hodgkin-lymfomen

Synoniemen aandoening

Ziekte van Hodgkin

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 2, Kinderstudie, Klassiek hodgkin, pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onderzoeksvariabele: Beoordelen van het objectieve responspercentage van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie op langzame vroege respondenten (SER's) volgens risicogroep (laag, hoog).

Uitkomstmaat: Deelnemers die een volledige respons (OR) of gedeeltelijke respons (PR) hebben.

Secundaire uitkomstmaten

(1)

Onderzoeksvariabele: Beoordeling van het percentage met PET-negativiteit, tweejarige voorvalvrije overleving en totale overleving van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie bij SER's volgens risicogroep.

Uitkomstmaat:

- PET-negativiteit: Deauville-score (1,2 of 3) na 4 cycli COPDAC-28
- EFS: De tijd vanaf registratie in het onderzoek tot de eerste gedocumenteerde voortgang van de ziekte of recidief, of overlijden door welke oorzaak ook,

afhankelijk van wat zich ook het eerst voordoet

- OS: Tijd van opname in het onderzoek tot overlijden door welke oorzaak dan ook

(2)

Onderzoeksvariabele: Beoordeling van blootstellen aan bestralingstherapie en bijbehorende toxiciteit

Uitkomstmaat:

- Blootstelling aan RT: Frequentie en details van RT

(3)

Onderzoeksvariabele: Beoordeling van driejarige EFS en OS in snelle vroege responders (RERs) volgens risicogroep

Uitkomstmaat:

- EFS: De tijd vanaf registratie in het onderzoek tot de eerste gedocumenteerde voortgang van de ziekte of recidief, of overlijden door welke oorzaak ook, afhankelijk van wat zich ook het eerst voordoet.

OS: Tijd van opname in het onderzoek tot overlijden door welke oorzaak dan ook.

(4)

Onderzoeksvariabele: Het beoordelen van serum TARC als een mogelijke biomarkers bij SER's volgens risicogroep

Uitkomstmaat: Serum TARC-niveaus bij de baseline, beoordelingen vroege en late respons

(5)

Onderzoeksvariabele: Het beoordelen van de veiligheid van pembrolizumab in combinatie met chemotherapie bij SER's volgens risicogroep

Uitkomstmaat:

- Deelnemers die bijwerkingen (AE's) ondervinden
- Deelnemers die de onderzoeksbehandeling staken vanwege bijwerkingen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alhoewel de huidige behandeling bij Hodgkin Lymfoom patiënten tot hoge 5 jaar overlevingspercentages leidt, blijft er een patiëntengroep waarbij initiële genezingspercentages suboptimaal zijn. Zowel bij volwassenen als kinderen, is deze groep geïdentificeerd als diegenen met langzame vroege respons op chemotherapie. Daarom hebben veel samenwerkende groepen de strategie gebruikt van dosisverdieping met chemotherapie en/of bestraling om vergelijkbare overlevingskansen te behalen, echter bleek dit vaker gepaard te gaan met toename van (langdurige) toxiciteit.

In de onderzoeken 9425 en 9426 van de Pediatric Oncology group (POG) werd een geïntensiveerde chemotherapie gebruikt bij patiënten met een inadequate respons na eerstelijns chemotherapie. De French Society of Pediatric Oncology voegde een bijkomende dosis bestralingsbehandeling (radiotherapie) en/of chemotherapie toe op basis van vroege respons op hoofdchemotherapie. In POG 9425 werden vergelijkbare resultaten gevonden na het op maat aanpassen van de behandeling, zonder statistisch verschil in voorvalvrije overleving (EFS) over 3 jaar voor 3 versus 5 cycli chemotherapie.

In studie AHOD0831 werd de aanvullende chemotherapie, 2 cycli ifosfamide plus vinoerlbine, juist in verband gebracht met verhoogde blootstelling aan alylerende middelen en verhoogde toxiciteit.

Het was meer en meer duidelijk dat de vergelijkbare genezingspercentages een hoge prijs hadden en dat deze behandelingsintensivering gepaard ging met significant risico op vroegtijdige secundaire maligniteiten, hart- en vaatziekten, pulmonale toxiciteit, gonadale en niet-gonadale toxiciteit en vroege mortaliteit [Castellino, S.M., et al 2011].

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504821-38-00 raadpleeg het CTIS

register voor de actuele gegevens.

Huidige studiefocus ligt bij het vaststellen van de optimale balans tussen behoud van hoge OS percentages en het vermijden van langdurige toxiciteit. De toevoeging van pembrolizumab aan de standaard therapie wordt verwacht de weerstand op de initiële middelen te overwinnen en langdurige complicaties te voorkomen.

Onderzoeksopzet

Dit is een niet-gerandomiseerd open-label onderzoek met twee groepen patiënten bij één centrum (in Nederland), waarbij de werkzaamheid en langdurige toxiciteit van pembrolizumab in combinatie met 4 cycli COPDAC-28 chemotherapie en gevolgd door radiotherapie, met of zonder pembrolizumab, wordt beoordeeld bij klassieke HL patiënten met een vroege, langzame reactie op eerstelijns chemotherapie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten krijgen 2 cycli van OEPA inductie chemotherapy om de Deauville score vast te stellen. Patiënten met een score van 4 of 5 (m.a.w. inadequate respons) zullen pembrolizumab verkrijgen in combinatie met 4 cycli COPDAC-28. De PET scores van de patiënten zullen opnieuw worden gemeten na het afronden van de COPDAC-28 chemotherapie; patiënten met een positieve PET-score zullen dan RT ontvangen op de PET-positieve laesies en daarnaast behandeling met pembrolizumab vervolgen, terwijl patiënten met een negatieve PET-score alleen de behandeling met pembrolizumab zullen vervolgen zonder RT.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten in deze klinische studie hebben geen garantie op direct voordeel van de behandeling tijdens deelname. Echter, het onderzochte product pembrolizumab, inhibitor van PD-1 signalering, is reeds geregistreerd voor relapse/refractory cHL in volwassenen. Gebaseerd op recent onderzoek is er geen verschil vastgesteld tussen kinderen en volwassenen in de mechanismes en activiteit van klassiek HL. Daarnaast komt het veiligheidsprofiel van pembrolizumab bij kinderen overeen met dat bij volwassenen. Daarom wordt verwacht dat pembrolizumab een mogelijke behandeling biedt voor kinderen met nieuw gediagnosticeerde klassiek HL dat goed getolereerd zal worden, waarbij de kans op een goede respons op vroege chemotherapie wordt vergroot en toxiciteit wordt verminderd.

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

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Type deelnemer en ziektekenmerken

- Moet een vrouw of man zijn tussen de leeftijd van 3-25 jaar inclusief op de dag dat het toestemmingsformulier wordt getekend
- Nieuw gediagnosticeerd, pathologisch bevestigde klassieke Hodgkin lymfoom: stadium IIEB, IIIEA, IIIEB, IIIB, IVA, IVB
- Meetbare ziekte bij beoordeling van de onderzoeker

Anticonceptie:

- Mannelijke deelnemer dient akkoord te gaan met het gebruik van contraceptie zoals beschreven in het protocol. De tijdsduur om door te gaan met contraceptie na de laatste dosis studie medicatie staat ook in het protocol beschreven.
- Vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking als zij niet zwanger is, geen borstvoeding geeft, geen vruchtbare vrouw is OF akkoord gaat met het volgen van anticonceptierichtlijnen, zoals beschreven in het protocol

Geïnformeerde toestemming

- De deelnemer verstrekt schriftelijke toestemming/instemming voor het onderzoek op basis van informatie.

Bijkomende criteria

- Functioneringsstatus:
- Leeftijd 3-16 jaar: Lansky play-performance scale > of gelijk aan 50
- Leeftijd > of gelijk aan 16 jaar: Karnofsky score > of gelijk aan 50
- Toereikende orgaanfunctie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Medische aandoeningen

- Heeft eerder een solide orgaantransplantatie ondergaan of een eerdere allogene hematopoietische stamceltransplantatie binnen de afgelopen 5 jaar.
- Is een vruchtbare vrouw die binnen 24 uur voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling een positief resultaat op een zwangerschapstest op urine heeft.
- Baseline linkerventrieklejectiefractiewaarde 50% of verkortingsfractie van <27%.

Eerdere/gelijktijdige therapie

- Heeft eerdere behandeling gekregen met een anti-PD1/PD-L1/PD-L2 middel of met een middel dat is gericht op een andere coremmende T-cel-receptor of heeft eerder deelgenomen aan klinische onderzoeken van Merck naar pembro.
- Heeft eerdere antikankertherapie, monoklonaal antilichaam, chemotherapie of een onderzoeksstof of hulpmiddel ontvangen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksbehandeling of is niet hersteld van bijwerkingen als gevolg van eerder toegediende middelen.
- Heeft een levend of gerzwakt vaccin gekregen binnen 30 dagen voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling.

Eerdere/gelijktijdige ervaring in klinische onderzoek

- Huidige of eerdere deelname aan een studie naar een onderzoeksmiddel, of gebruik van een onderzoekshulpmiddel in de 4 weken voorafgaand aan de toediening van de onderzoeksbehandeling.

Diagnostische beoordelingen

- Heeft een diagnose van lymfocyt-predominant HL.
- Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of ontvangt chronisch systemische behandeling met steroïden of een andere vorm van immunosuppressieve therapie binnen de 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis pembro.

- Heeft een bekende bijkomende maligniteit die zich ontwikkelt of actieve behandeling vereist binnen de laatste 3 jaar
- Heeft radiografisch detecteerbare metastasen van het centrale zenuwstelsel en/of carcinomateuze meningitis, zoals beoordeeld door de onderzoeker van het plaatselijk centrum op het moment van diagnose.
- Heeft ernstige overgevoeligheid voor eerdere onderzoeksbehandeling, waaronder eender welke van de hulpstoffen.
- Aanwezigheid van een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist was.
- Heeft een actieve infectie die systemische behandeling vereist in de afgelopen 2 jaar behalve vervangingstherapie
- Heeft een voorgeschiedenis van pneumonitis waarvoor behandeling met steroïden vereist was of huidige aanwezigheid van pneumonitis.
- Heeft een bekende voorgeschiedenis van humaan immunodeficientievirus (hiv).
- Heeft een bekende voorgeschiedenis van hepatitis B of bekende actieve hepatitis C-virusinfectie.
- Heeft een bekende voorgeschiedenis van actieve tuberculose.
- Aanwezigheid van een voorgeschiedenis van of op dit moment aangetoonde aandoening, behandeling of afwijkende laboratoriumwaarde die de resultaten van het onderzoek zou kunnen verstoren, de deelname gedurende de gehele onderzoeksduur voor de deelnemer zou kunnen belemmeren of die naar het oordeel van het behandelend onderzoeker niet in het beste belang van de deelnemer is.
- Aanwezigheid van bekende psychiatrische of aan middelenmisbruik gerelateerde stoornissen die het naleven van de onderzoeksvereisten zouden kunnen belemmeren.
- Nog niet voldoende hersteld van een grote operatie of lopende chirurgische complicaties.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 26-03-2021
Aantal proefpersonen: 25
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: 05-08-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 30-12-2020
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-06-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 27-07-2021
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-07-2021
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-09-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2023
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	CTIS2023-504821-38-00
EudraCT	EUCTR2017-001123-53-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03407144
CCMO	NL72212.041.20