

Een multicentrisch, gerandomiseerd, gecontroleerd fase III-onderzoek met drie behandelingsgroepen naar de veiligheid en werkzaamheid van twee doseringsregimes met Pembrolizumab (MK-3475) vergeleken met ipilimumab bij patiënten met een gevorderd melanoom.

Gepubliceerd: 13-08-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

1. Beoordelen van de progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met gevorderd MEL die ofwel Pembrolizumab ofwel IPI krijgen. 2. Beoordelen van de algemene overleving (overall survival, OS) bij patiënten met gevorderd MEL die ofwel Pembrolizumab...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44956

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MK3475-006

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Kanker, Melanoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Ipilimumab, Melanomen, MK3475, Vergevoerde

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het stroomdiagram van het onderzoek (paragraaf 1.7) bevat specifieke details over de tijdpunten voor afname. Details over de afnameprocedures staan vermeld in de procedurehandleiding voor dit onderzoek. In de loop van het onderzoek worden de volgende beoordelingen uitgevoerd:

- Bepaling van de tumorrespons door lichamelijk onderzoek en tumorbeeldvorming door CT of MRI scan.
- Anti-MK3475-antilichamen (alleen bij patiënten met MK3475)
- PK-metingen (dal en piek)
- ECOG performance status
- Tumorbiopsieën
- EORTC QLQ-C30 / EuroQol EQ-5D
- Gezondheidseconomische evaluatie

Secundaire uitkomstmaten

N.v.t.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De geprogrammeerde celdood 1-route (PD-1-route) vertegenwoordigt een belangrijke schakeling van het immuunsysteem, die door tumorcellen benut kan worden om te ontsnappen aan immuunsurveillance door actieve T-cellen. De ligands voor PD-1 (PD-L1 en PD-L2) worden constitutief tot expressie gebracht of kunnen in diverse tumoren geïnduceerd worden. Een sterke expressie van PD-L1 (en in mindere mate van PD-L2) op tumorcellen blijkt verband te houden met een slechte prognose en overleving bij diverse vormen van kanker, waaronder niercelcarcinoom (renal cell carcinoma, RCC), pancreascarcinoom, hepatocellulair carcinoom, ovariumcarcinoom en niet-kleincellige longkanker (non-small cell lung cancer, NSCLC). Ook is gesuggereerd dat PD-1 de tumorspecifieke T-celexpansie reguleert bij patiënten met maligne MEL.

Uit preklinische in vitro- en in vivo-experimenten is gebleken dat blokkering van PD-1 en/of PD-L1 met monoklonale antilichamen (mAb) de tumorcel-specifieke T-celactivering, cytokinenproductie, antitumor effectormechanismen en klaring van tumorcellen door het immuunsysteem verbetert. Recente gegevens van nivolumab (BMS-936558), een IgG4-antilichaam tegen PD-1, hebben PD-1 gevalideerd als een aantrekkelijk doelwit voor klinische therapeutische interventie. In een recent verslag van de klinische onderzoeksgegevens van nivolumab werden in totaal 296 patiënten met gevorderd melanoom, NSCLC, castratieresistente prostaatkanker, niercelcarcinoom of colorectale kanker iedere 2 weken behandeld met een dosis van 0,1, 0,3, 1, 3 of 10 mg/kg. Onder 236 evalueerbare patiënten waren de cumulatieve responspercentages (alle doses en gedefinieerd volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) 18% bij patiënten met NSCLC, 28% bij patiënten met een melanoom en 27% bij patiënten met niercelkanker. Deze responsen bleken van lange duur te zijn: 20 van de 31 responsen duurden 1 jaar of meer bij patiënten die 1 jaar of meer na behandeling gevolgd werden (follow-up). Bij 49% van de patiënten werden bijwerkingen van graad 3 of 4 waargenomen. 14% van de patiënten had behandelingsgerelateerde bijwerkingen van graad 3 of 4. Geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen van bijzonder belang (bijv. met mogelijke immuungerelateerde oorzaken) kwamen voor bij 41% van de patiënten. Deze bestonden uit pneumonitis, vitiligo, colitis, hepatitis, hypofysitis en thyroïditis.

MK-3475 (voorheen bekend als SCH 900475) is een krachtig en zeer selectief gehumaniseerd mAb van het IgG4/kappa-isotype dat ontworpen is om rechtstreeks de interactie tussen PD-1 en zijn ligands, PD-L1 en PD-L2, te blokkeren. MK-3475 zorgt voor een aanzienlijk verbeterde immuunreactie van T-lymfocyten in gekweekte bloedcellen van gezonde, menselijke donoren, kankerpatiënten en primaten. In T-celactivatietests met menselijke bloedcellen lag de EC50 tussen 0,1 en 0,3 nM. MK-3475 moduleert ook het gehalte van interleukine-2 (IL-2),

tumornecrosefactor alfa (TNF*), interferon gamma (IFN*) en andere cytokines. Het antilichaam versterkt de bestaande immuunreacties alleen als het antigeen aanwezig is en activeert T-cellen niet willekeurig (zie voor meer informatie de onderzoekersbrochure van MK-3475).

Er wordt een open-label fase I-onderzoek (PN001) uitgevoerd naar de veiligheid en klinische activiteit van MK-3475 afzonderlijk (single agent). Tijdens de dosisescalatie werd vastgesteld dat de doses 1 mg/kg, 3 mg/kg en 10 mg/kg goed verdragen werden. Er werden geen dosisbeperkende toxische effecten geobserveerd bij doses van maximaal 10 mg/kg iedere twee weken. Er werd voorlopig bewijs voor antitumoractiviteit waargenomen bij MEL. Voor het lopende uitbreidingscohort in protocol 001 worden nu patiënten met gemetastaseerd MEL gerekruteerd. Er is veelbelovende voorlopige antikankeractiviteit waargenomen bij 26 van de 62 MEL-patiënten (42%; 95% CI: 30%, 55%) tijdens een centraal gecontroleerde beoordeling volgens de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1). Onder de IPI-naïeve (n=45) en met IPI behandelde (n=17) patiënten waren de geobserveerde responspercentages respectievelijk 42% (95% CI: 28%, 58%) en 41% (95% CI: 18%, 67%). De analyse van de bijwerkingen (adverse event, AE) gaf een veiligheidsprofiel aan dat overeenkomt met dat van nivolumab, met vermoeidheid, huiduitslag en diarree als de meest voorkomende geneesmiddelgerelateerde AE*s (meestal graad 1-2). Deze vroegtijdige antitumoractiviteit maakt verdere analyse van MK-3475 bij patiënten met gevorderde MEL wenselijk.

Ipilimumab (Yervoy) is onlangs goedgekeurd en wordt gezien als de standaardbehandeling voor patiënten met inoperabel en gemetastaseerd melanoom die voorheen niet behandeld zijn (goedgekeurd met een eerstelijnsindicatie in de VS) of die andere behandelingen hebben ondergaan (goedgekeurd met een tweedelijnsindicatie in de VS). Ipilimumab is een monoklonaal antilichaam dat CTLA-4, een negatieve regulator van T-cellen, blokkeert en daardoor de activering en verspreiding van T-cellen ondersteunt. Twee belangrijke onderzoeken naar IPI hebben aangetoond dat er een grotere algemene overleving is (gemiddelde algemene overleving van 10-11 maanden) met algemene tumorresponspercentages van 11 of 15% bij MEL-patiënten die behandeld worden met IPI. Bij MEL-patiënten die alleen IPI kregen, kwamen AE*s van graad 3/4 voor bij 46% van de patiënten, terwijl van de totale patiëntenpopulatie 15% AE*s van graad 3/4 had.

Ondanks de recente vooruitgang in de behandeling van MEL-patiënten blijven de vooruitzichten voor patiënten met gemetastaseerde MEL slecht en de behoefte aan een nieuwe, effectieve behandeling blijft bestaan. Anti-PD1 mAb nivolumab vertoont een responspercentage van 28% bij MEL-patiënten. MK-3475 vertoont een zeer veelbelovend vroegtijdig responspercentage van 42% bij patiënten die geen eerdere IPI-behandeling hebben ondergaan. Dit percentage is veel hoger dan de 11 of 15% die is geobserveerd in registratieonderzoeken naar IPI. Kortom, de bestaande gegevens ondersteunen beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van MK-3475 bij patiënten met een inoperabel of gemetastaseerd MEL die nog geen IPI-behandeling hebben ondergaan en die aanvullende behandelingen nodig hebben.

Doel van het onderzoek

1. Beoordelen van de progressievrije overleving (PFS) bij patiënten met gevorderd MEL die ofwel Pembrolizumab ofwel IPI krijgen.
2. Beoordelen van de algemene overleving (overall survival, OS) bij patiënten met gevorderd MEL die ofwel Pembrolizumab ofwel IPI krijgen.

Onderzoeksopzet

Dit is een gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label onderzoek met drie behandelingsgroepen naar twee doseringsregimes met intraveneuze (iv) pembrolizumab vergeleken met IPI bij patiënten met inoperabele of gemetastaseerde MEL, die geen IPI-behandeling hebben ondergaan. Voor dit onderzoek worden ongeveer 645 patiënten gerekruteerd die vervolgens gerandomiseerd worden naar een van twee pembrolizumab-groepen of een IPI-groep in een verhouding 1:1:1, gestratificeerd volgens behandelingslijn, PD-L1-expressie en ECOG-performancestatus. Deze omvang is gebaseerd op een beoogd aantal van 286-309 PFS-voorvallen tussen een MK-groep en de IPI-groep tijdens de tweede tussentijdse analyse (definitieve analyse van PFS) en een beoogd aantal van 300 OS-voorvallen tussen een MK-groep en de IPI-groep tijdens de uiteindelijke OS-analyse. Het primaire eindpunt van het onderzoek bestaat uit progressievrije overleving (progression free survival, PFS) en algemene overleving (overall survival, OS). Andere eindpunten zijn responspercentages, responsduur, gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (Health Related Quality of Life, HRQoL) en veiligheid. Het primaire doel van dit onderzoek is om aan te tonen dat pembrolizumab wat betreft PFS en OS superieur is aan IPI. Het algemene type 1-foutpercentage van dit onderzoek ligt vast op 2,5% (eenzijdig) met 0,5% voor PFS en 2,0% voor de algemene OS-hypothese. De uitslagen van dit onderzoek zijn positief als minstens één pembrolizumab-groep tijdens de uiteindelijke beoordeling van PFS (tussentijdse analyse 2) een betere PFS-score haalt dan IPI OF als minstens één pembrolizumab-groep een betere OS-score haalt dan IPI tijdens een tussentijdse analyse of de uiteindelijke OS-analyse.

Patiënten die gerandomiseerd worden naar een van de pembrolizumab-groepen ontvangen pembrolizumab als een intraveneuze infusie met een dosis van 10 mg/kg iedere 2 weken of iedere 3 weken tot aan ziekteprogressie, onverdraagbare toxiciteit, bevestigde volledige respons, terugtrekking van toestemming of tot ze een andere vorm van antineoplastische therapie nodig hebben, zoals bepaald door de onderzoeker. Patiënten die gerandomiseerd zijn naar de IPI-groep ontvangen 3 mg/kg IPI als intraveneuze infusie iedere drie weken, in totaal 4 doses. Om de OS-doelstelling van dit onderzoek het beste te beoordelen, mogen patiënten met ziekteprogressie tijdens het onderzoek niet overstappen van de ene groep naar de andere als onderdeel van de onderzoeksbehandeling. Patiënten met ziekteprogressie in de IPI-groep worden uitgesloten van deelname aan andere

pembrolizumab-onderzoeken, tenzij de DMC of sponsor vaststellen dat de werkzaamheidsdoelstellingen van het onderzoek zijn bereikt.

Na de baseline-tumoranalyse wordt er door middel van radiologische scans iedere 6 weken een tumoranalyse uitgevoerd, vanaf week 12 tot week 48. Naar het oordeel van de onderzoekers mogen patiënten die langer dan 48 weken aan het onderzoek deelnemen en klinisch stabiel zijn de frequentie van deze scans verminderen naar iedere 12 weken. Op basis van de uitslagen van de radiologische scans die de onderzoeker op het onderzoekscentrum maakt, wordt de tumorrespons van de patiënt beoordeeld en wordt de patiënt behandeld op basis van de Immune Related Response Criteria [irRC] (Bijlage 6.6). Er wordt een exemplaar van de tumorbeelden verzameld en overgedragen aan een centrale leverancier, en door een onafhankelijke, centrale partij beoordeeld. Deze onafhankelijke centrale beoordeling gebeurt op basis van de RECIST 1.1-criteria voor responsbeoordeling. Tijdens het onderzoek wordt alle veiligheidsinformatie gecontroleerd door de commissie voor gegevenscontrole (Data Monitoring Committee, DMC) om te garanderen dat de veiligheid van de patiënten in overeenstemming is met een afzonderlijk handvest. De DMC evalueert ook de gegevens tijdens de geplande tussentijdse analyses en kan op basis van een afzonderlijk handvest adviseren om te stoppen of verder te gaan met het onderzoek. Er zijn twee geplande tussentijdse werkzaamheidsanalyses. De primaire doelstelling van de eerste tussentijdse analyse is een futiliteitsanalyse op basis van ORR of PFS. De primaire doelstelling van de tweede tussentijdse analyse is om het klinische voordeel voor PFS aan te tonen. In aanvulling op de tussentijdse analyses houdt het onderzoek ook rekening met externe gegevens uit PN001. Dit onderzoek bestaat uit een cohort van patiënten met een gevorderd melanoom die worden gerandomiseerd naar 10 mg/kg iedere 2 weken of 10 mg/kg iedere 3 weken. Omdat de gegevens van PN001 al voor de eerste tussentijdse analyse van PN006 beschikbaar kunnen zijn, kan de sponsor ervoor kiezen om een van de twee pembrolizumab-groepen van PN006 nog voor de eerste tussentijdse analyse via een protocolwijziging te beëindigen, als onderzoeksexterne gegevens genoeg bewijs opleveren voor de superioriteit of futiliteit van een van de twee doseringsschema's van pembrolizumab.

Alle patiënten moeten een staal tumorweefsel afstaan voor een beoordeling van de expressie van PD-L1. Er wordt een vooraf gedefinieerde subgroepanalyse uitgevoerd bij patiënten met een sterke expressie van PD-L1.

Statistische significantie werd vastgesteld voor PFS in de eerste en tweede interim-analyses en OS statistische significantie werd vastgesteld op de tweede tussentijdse analyse, zoals aangegeven in het protocol. De uiteindelijke analyse is ondersteunend en werd per protocol uitgevoerd. Met amendement 05, zullen de ongoing patiënten in de tweede behandeling worden behandeld met een vaste dosis pembrolizumab 200 mg om de 3 weken (niet op basis van gewicht).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Invullen van vragenlijsten, lichamelijk onderzoek, ECG, bloedafname, CT of MRI scan, IV toediening van MK3475

Inschatting van belasting en risico

- Bloedafname: het afnemen van bloed uit de arm kan pijn, een blauwe plek, licht gevoel in het hoofd en in zeldzame gevallen, een infectie veroorzaken;
- ECG: een ECG kan minimaal ongemak veroorzaken bij het opplakken en losmaken van de pleisters van de elektroden op en van de huid;
- Infuus: het gebruik van een infuus kan ongemak, irritatie, lichte bloeduitstortingen, bloedingen, lekken van het geneesmiddel en in zeldzame gevallen infecties, misselijkheid en een licht gevoel in het hoofd veroorzaken;
- CT-scans: vormen met behulp van straling beelden van inwendige botten en organen. Het is bekend dat door straling kankercellen kunnen ontstaan. De effecten van de blootstelling aan straling worden gedurende het leven opgebouwd. De hoeveelheid straling waaraan de patient in dit onderzoek wordt blootgesteld zal niet beduidend groter zijn dan voor patiënten met de ziekte, die niet aan het onderzoek deelnemen. De contrastvloeistof die mogelijk voor de CT-scan toegediend wordt, kan een allergische reactie geven (zeldzaam). Ernstige allergische reacties kunnen levensbedreigend zijn. CT-contrastvloeistof kan nierschade veroorzaken, in het bijzonder als de patient diabetes heeft of gedehydrateerd (uitgedroogd) of op leeftijd is;
- MRI: De mogelijke risico's van MRI zijn claustrofobie (angst voor kleine afgesloten ruimten), ongemak door langdurig stilliggen en andere factoren welke worden uitgelegd en besproken in het MRI-centrum;
- Lichaamsweeftsel afname: Afname van lichaamsweeftsel kan pijn, bloeduitstortingen, bloedingen, roodheid, een lage bloeddruk, zwellingen en/of infecties veroorzaken op de plek waar deze is verricht. Het anestheticum kan mogelijk een allergische reactie geven. Op de plek waar afname van lichaamsweeftsel is verricht kan een litteken ontstaan.

Contactpersonen

Publiek

Merck Sharp & Dohme (MSD)

Waarderweg 39
Haarlem 2031 BN
NL

Wetenschappelijk

Merck Sharp & Dohme (MSD)

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)

- 1)
De patiënt moet een histologisch bevestigde diagnose hebben van inoperabele MEL in stadium III of gemetastaseerd MEL dat niet in aanmerking komt voor lokale therapie.
 - * De patiënt mag geen diagnose van oculair of uveamelanoom hebben.
 - * Patiënten die geen eerdere systemische behandeling (exclusief adjuvante of neo-adjuvante behandeling) voor MEL (eerstelijns) hebben gekregen of patiënten die één eerdere systemische behandeling (exclusief adjuvante of neo-adjuvante behandeling) voor MEL (tweedelijns) hebben gekregen komen in aanmerking. De registratie voor eerste- of tweedelijns-patiënten is beperkt tot ongeveer 387 patiënten (60% van het totale aantal patiënten). Zodra een van de groepen deze limiet bereikt, worden er alleen nog patiënten van de andere groep geregistreerd.
 - * Voordat ze mogen deelnemen aan het onderzoek, moeten patiënten zich laten testen op een BRAF-mutatie. Patiënten met melanoom met BRAF V600E-mutatie kunnen al eerder een behandeling met BRAF-remmers hebben gekregen als systemische eerstelijnsbehandeling. Zij kunnen daarom in aanmerking komen voor dit onderzoek als tweedelijnsbehandeling. De onderzoeker bepaalt of patiënten met melanoom met BRAF V600E-mutatie die GEEN BRAF-remmer hebben gekregen ook in aanmerking komen voor dit onderzoek als eerstelijnsbehandeling, als ze voldoen aan de volgende aanvullende criteria:
 - * LDH < plaatselijke ULN
 - * Geen klinisch significante tumorgerelateerde symptomen, naar de mening van de onderzoeker
 - * Afwezigheid van een zich snel ontwikkelend, gemetastaseerd melanoom, naar de mening van de onderzoeker ;2)

De patiënt is een man of vrouw van 18 jaar of ouder op de dag dat het toestemmingsformulier wordt ondertekend, door de patiënt, een ouder of een voogd.;3)

De patiënt moet een performancestatus van 0 of 1 hebben op de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Scale (bijlage 6.4).;4)

De orgaanfuncties van de patiënt zijn goed (zie protocol).;5)

De patiënt heeft een tumormonster (gearchiveerd of verse biopsie) die volstaat voor PD-L1-bepaling voorafgaand aan de randomisatie. De patiënten moeten de tumorstaal afstaan tijdens de screening, voor tests van de expressie van PD-L1 in een centraal pathologisch laboratorium. De patiënten komen in aanmerking voor deelname ongeacht de mate van expressie van PD-L1, maar worden gestratificeerd op basis van de mate van expressie van PD-L1 (sterke of zwakke expressie van PD-L1) op het moment van randomisatie. Patiënten die geen monster indienen dat volstaat voor een PD-L1-bepaling, worden niet gerandomiseerd. Patiënten met een ongeschikt gearchiveerd monster kunnen een nieuwe biopsie laten afnemen en patiënten met een ongeschikte, nieuwe biopsie kunnen nogmaals een biopsie ondergaan, naar oordeel van de onderzoeker. ;6)

Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen doen een serum- of urinezwangerschapstest met negatieve uitkomst. Als de urinetest positief is of niet kan worden bevestigd als negatief, is een zwangerschapstest op serum nodig. De zwangerschapstest op serum moet negatief zijn om de patiënt te kunnen toelaten.;7)

Vrouwelijke patiënten die deelnemen aan het onderzoek en die niet >18 maanden geen menstruatie hebben gehad, die geen hysterectomie/oöfrectomie ondergaan hebben of die niet operatief gesteriliseerd zijn, moeten bereid zijn om ofwel 2 geschikte barrièremethodes ofwel een barrièremethode plus een hormonale anticonceptiemethode te gebruiken, of moeten zich gedurende het volledige onderzoek onthouden van heteroseksuele activiteiten, vanaf bezoek 1 tot 120 dagen na de toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel. Goedgekeurde anticonceptiemethodes zijn bijvoorbeeld 2 van de volgende barrièremethodes of 1 barrièremethode en 1 hormonale methode: spiraaltje, diafragma met zaaddodend middel, baarboederhalskapje met zaaddodend middel, mannencondooms, of vrouwencondoom met zaaddodend middel. Zaaddodende middelen of condooms alleen zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethode.

Mannelijke patiënten 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)

- 1)
De patiënt heeft een eerdere behandeling met IPI of een ander anti-CTLA-1-middel, een anti-PD-1-, anti-PD-L1 of anti-PD-L2-middel gehad.;2)
- De patiënt heeft chemotherapie, radioactieve of biologische kankertherapie gehad binnen vier weken voor toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel, of is niet hersteld tot CTCAE graad 1 of beter van de AE*s ten gevolge van meer dan vier weken eerder toegediende kankerbehandelingen.;3)
- De patiënt neemt momenteel deel of heeft deelgenomen aan een onderzoek naar een

experimenteel middel of heeft een experimenteel hulpmiddel gebruikt binnen 30 dagen vóór toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel.;4)

Naar verwachting heeft de patiënt een andere vorm van systemische of gelokaliseerde antineoplastische therapie nodig tijdens deelname aan het onderzoek.;5)

De patiënt krijgt een systemische behandeling met corticosteroiden binnen één week voor de geplande datum voor toediening van de eerste dosis van de gerandomiseerde behandeling of een andere vorm van immunosuppressieve medicatie. ;6)

De patiënt heeft een geschiedenis van kwaadaardige tumoren (andere dan de ziekte die tijdens het onderzoek wordt behandeld) binnen 5 jaar voor toediening van de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. Dit moet afdoende behandelde stadium 1 of stadium 2 basaal-/plaveiselcelcarcinoom van de huid, in-situ baarmoederhals- of borstcarcinoom en andere in-situ carcinoom uitsluiten. Kortere intervallen zijn mogelijk na overleg met de sponsor.;7)

De patiënt heeft bekende actieve metastasen in het centrale zenuwstelsel (CZS) en/of carcinomateuze meningitis. Patiënten met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen deelnemen mits ze stabiel zijn (zonder aanwijzingen voor met MRI vastgestelde progressie minimaal vier weken voor toediening van de eerste dosis onderzoeksgeneesmiddel), zonder aanwijzingen voor nieuwe of groter wordende hersenmetastasen en al minstens twee weken geen systemische steroiden meer gebruiken.;8)

De patiënt had eerder een ernstige overgevoeligheidsreactie op behandeling met een ander mAb.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	11-12-2013
Aantal proefpersonen:	18

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: KEYTRUDA
Generieke naam: Pembrolizumab
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Yervoy
Generieke naam: Ipilimumab
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-08-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 14-11-2013
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 29-11-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 05-12-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-04-2014
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van

Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 04-01-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-03-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-04-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-06-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-07-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-10-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-11-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2018

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	15-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	30-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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	EUCTR2012-004907-10-NL
CCMO	NL45963.031.13
Ander register	Nog niet bekend