

Fase II onderzoek van Pembrolizumab bij lymfoom van de hersenen (primair centraal zenuwstelsel lymfoom) teruggekeerd na eerdere behandeling

Gepubliceerd: 17-01-2019 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelen:- evaluatie van het respons percentage rate (CR/PR) bij patienten behandeld met pembrolizumab voor recidief PCNSL na op hoge dosis MTX gebaseerde initiele behandeling-evaluatie van de veiligheid van pembrolizumab bij patienten met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47301

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PCNSL

Aandoening

- Zenuwstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Recidief primair centraal zenuwstelsellymfoom; lymfeklierkanker (non-Hodgkin lymfoom) in het centrale zenuwstelsel

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: University Vienna, Department of Internal Medicine I, Division of

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling, Pembrolizumab, Primair centraal zenuwstelsel lymfoom, Recidief

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- evaluatie van het respons percentage rate (CR/PR) bij patienten behandeld met pembrolizumab voor recidief PCNSL na op hoge dosis MTX gebaseerde initiele behandeling
- evaluatie van de veiligheid van pembrolizumab bij patienten met recidief PCNSL

Secundaire uitkomstmaten

- Beschrijving van de beste respons bij patienten behandeld met pembrolizumab voor recidief PCNSL na op hoge dosis MTX gebaseerde initiele behandeling
- Beschrijving van de individuele duur van de respons
- Evaluatie van de mediane progressie-vrije overleving bij deze patientenpopulatie
- Evaluatie van de mediane overleving bij deze patientenpopulatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Primair centraal zenuwstelsel lymfoom is een non-Hodgkin lymfoom, doorgaans van het diffuus grootcellige type, dat zich uitsluitend in het zenuwstelsel bevindt. Standaardbehandeling bestaat uit op hoge dosis methotrexaat (MTX) gebaseerde chemotherapie al dan niet gevolgd door consolidatiebehandeling met bestraling of autologe stamceltransplantatie. De mediane overleving na

behandeling is ongeveer 3 jaar; na recidief is geen standaardbehandeling beschikbaar en nieuwe behandelingen, bij voorkeur gestoeld op biologische inzichten, zijn dringend gewenst om de prognose van patienten te verbeteren. De programmed death receptor -1 (PD-1) is een transmembraaneiwit dat de immuunrespons dempt. Het wordt gevonden op geactiveerde T cellen en Bcellen en sommige tumorcellen. PCNSL wordt doorgaans uitgebreid geïnfiltrerd met tumor infiltrerende lymfocyten (TILs). Zowel bij deze TILs alsook bij de tumorcellen zelf is expressie gevonden van PD-1 of de ligand van PD-1. Pembrolizumab blokkeert PD-1. Blokkade van PD-1 of diens ligand zou antitumor immuunrespons kunnen activeren, zoals dat ook het geval is bij het gemetastaseerd melanoom.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

- evaluatie van het respons percentage rate (CR/PR) bij patienten behandeld met pembrolizumab voor recidief PCNSL na op hoge dosis MTX gebaseerde initiële behandeling

- evaluatie van de veiligheid van pembrolizumab bij patienten met recidief PCNSL

Secundaire doelen:

- Beschrijving van de beste respons bij patienten behandeld met pembrolizumab voor recidief PCNSL na op hoge dosis MTX gebaseerde initiële behandeling

- Beschrijving van de individuele duur van de respons

- Evaluatie van de mediane progressie-vrije overleving bij deze patientenpopulatie

- Evaluatie van de mediane overleving bij deze patientenpopulatie

Explorerende doelen

- evaluatie van PD-L1 als voorspellende marker voor respons op pembrolizumab hiertoe wordt PD-L1 expressie in tumorweefsel en TILs onderzocht in

tumorweefsel verkregen bij biopsie van de initiële tumor of het recidief

- Onderzoeken van neuroradiologische patronen van respons

Onderzoeksopzet

Prospectieve, een-armige fase II studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

- CR/PR percentage na behandeling gemeten op MRI volgens gemodificeerde criteria van de internationale Primair CZS Lymfoom studieGroep (IPCG) - Bijwerkingen volgens CTC criteria

Inschatting van belasting en risico

Voor inclusie in de studie moet standaard bloedonderzoek plaatsvinden inclusief testen voor leverontsteking (Hepatitis B en C) en HIV, alsmede een ECG, tumor evaluatie middels MRI van de hersenen, en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd een zwangerschapstest. Patienten moeten onderzocht worden door de neuroloog en

een oogarts. Dit omvat geen significant risico. De behandeling met pembrolizumab bestaat uit een ca 30 minuten lopend infuus en vindt poliklinisch plaats. Pembrolizumab wordt doorgaans goed verdragen met hoofdzakelijk behandelbare en reversibele bijwerkingen zoals vermoeidheid, jeuk, huiduitslag, veel of vaak ontlasting hebben, diarree, misselijkheid. Incidenteel komen daarnaast autoimmuunziekten voor zoals ontsteking van de nieren, longen, schildklier, of pijnappelklier. Deze aandoeningen zijn gevolg van de werking van pembrolizumab (versterking van het afweersysteem) en zijn zeldzaam (minder dan 2/100) maar kunnen ernstig zijn. Pembrolizumab wordt elke 3 weken toegediend zo lang het verdragen wordt en er geen tumor progressie optreedt. Voorafgaand aan elke kuur vindt standaard laboratoriumonderzoek en lichamelijk onderzoek plaats. Daarnaast wordt elke 8 weken een MRI-scan verricht, en wordt elke 3 weken een zwangerschapstest gedaan bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Contactpersonen

Publiek

University Vienna, Department of Internal Medicine I, Division of Oncology

Währinger Gürtel 18-20
Vienna A-1090
AT

Wetenschappelijk

University Vienna, Department of Internal Medicine I, Division of Oncology

Währinger Gürtel 18-20
Vienna A-1090
AT

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)

Volwassen patienten met leeftijd ten minste 18 jaar

Bereid en in staat tot geven van geïnformeerde toestemming

Histologisch bevestigd primair CZS lymfoom ten tijde van initiele diagnose

Aangetoonde progressie of recidief op MRI hersenen na eerdere behandeling met op hoge dosis methotrexaat gebaseerde chemotherapie met of zonder hersenbestraling

Meeetbare lesie(s) op MRI ($> 10 \times 10$ mm)

Performance score KPS ten minste 50%

Niet bekend met immuun deficiëntie

Geen immunosuppressieve behandeling binnen 7 dagen van aanvang studiebehandeling met uitzondering van dexamethason in maximum dosering van 4 mg/dag. Adequate orgaan functie

Levensverwachting ten minste 3 maanden

Bereid tot gebruik van adequate anticonceptie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerder behandeld met geneesmiddel tegen PD-1, PD-L1 of PD-L2

- Gelijktijdige andere antitumorbehandeling anders dan corticosteroiden

- Bekende andere progressieve maligniteit of maligniteit die behandeling behoeft.

Uitzonderingen: basaalcelcarcinoom van de huid, carcinoma in situ van de cervix, plaveiselcelcarcinoom van de huid dat in opzet curatief behandeld is

- Bekend met actieve TBC (tuberculose)

- Bekend met of tekenen van actieve niet infectieuze pneumonitis

- Ingeent met levend vaccin binnen 30 dagen van start behandeling

NB griep-injectie is in het algemeen een geïnactiveerd virus en is toegestaan; echter intranasale griepvaccins (bv Flu-Mist) bestaan uit levende virussen en zijn niet toegestaan

- Drugs misbruik of uitgebreid alcohol gebruik

- Actieve auto-immuun ziekte waarvoor systemische behandeling (bv corticosteroiden, immuunsuppressiva) noodzakelijk is geweest in de afgelopen 2 jaar. Suppletie therapie (bv thyroxine, insuline, fysiologische dosering corticosteroid vervangingsbehandeling voor bijnier of hypofyse insufficiëntie etc) wordt niet beschouwd als systemische behandeling

- Actieve hepatitis B (bv HBsAg reactief of hepatitis C (bv HCV RNA detecteerbaar)

- Positieve humaan immunodeficiëntie virus (HIV) test en bekend met HIV antistoffen

- Bekend met psychiatrische aandoening of verslavingsziekte die kan interfereren met vereisten van de studie
 - Bekend met allergie voor componenten van te bestuderen geneesmiddel of met ernstige overgevoeligheidsreactie op een monoclonale antistof
 - Eerdere anti-kanker monoclonale antistof binnen 4 weken van studiedag 1.
 - Niet hersteld (dus * graad 1 bij aanvang) van bijwerkingen van middelen toegediend meer dan 4 weken tevoren
 - Bekende overgevoeligheid voor pembrolizumab of zijn bestanddelen
 - Neemt deel aan onderzoek waarvoor ofwel studiebehandeling heeft ontvangen ofwel te onderzoeken apparaat heeft gebruikt binnen 4 weken van aanvang studiebehandeling
 - Eerdere chemotherapie, gerichte therapie of bestraling binnen 2 weken van studiedag 1 of geen herstel (dus * graad 1 bij aanvang) van bijwerkingen van eerder toegediend middel.
- NB patiënten met * gr 2 neuropathie vormen een uitzondering en kunnen deelnemen
- NB als patient recent een grote operatie heeft ondergaan moet hij/zij hiervan voldoende zijn hersteld
- Bekend met of momenteel aanwijzingen voor een toestand, behandeling of laboratorium afwijking die de resultaten van de studie zou kunnen beïnvloeden, zou kunnen interfereren met deelname aan de volledige duur van het onderzoek of zou kunnen veroorzaken dat het niet in het belang van de patient is om deel te nemen aan het onderzoek, naar de mening van de onderzoeker

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Verwachte 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:	17-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2015-005103-89-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02779101
CCMO	NL60211.078.18