

Pembrolizumab voor lokaal gevorderde, irresectabele, niet-gemetastaseerde dMMR colorectale kankers. De PUMA-studie.

Gepubliceerd: 23-08-2022 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509707-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Onderzoeken of het responspercentage van pembrolizumab hoger is dan van historische controles bij lokaal gevorderde, inoperabele...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51364

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PUMA

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

dikkedarm kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: medicatie via MSD, Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Colorectaal kanker, Deficiënt mismatch repair systeem, Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Objectieve responspercentage (ORR) volgens de RECIST 1.1 en iRECIST-criteria.

Secundaire uitkomstmaten

- Pathologische respons (MPR, $\leq 10\%$ levensvatbare tumorrust) beoordelen bij patiënten die een operatie ondergaan
- Biomarkers en evaluatiestrategieën vinden die in staat zijn om volledige en bijna volledige responsen nauwkeurig te beoordelen om orgaansparende behandeling (omissie van chirurgie) in deze patiëntenpopulatie voort te zetten,
 - o CT-scans na de behandeling
 - o ctDNA-analyse:
- Mogelijke translationele analyses uit voeren:
 - o RNA-sequencing en ontstekingssignalen om huidige bevindingen te valideren en voorspellers van respons te identificeren;
 - o Analyse van infiltratie van immuuncellen en verschillen tussen responders en non-responders;
 - o Immunogene mutatiebelasting door tumorweefsel DNA WES.
- Datum van terugval, zoals bepaald door ziekterecidief of ziektegerelateerd overlijden tijdens follow-up na operatie.
- Associatie tussen samenstelling van de microbiota en behandelresultaten en het effect van neoadjuvante pembrolizumab op de samenstelling van de

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Momenteel krijgen patiënten met irresectabele dMMR-tumoren, die niet in aanmerking komen voor de NICHE-studie, noch voor eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab, standaardbehandeling (inductie) chemotherapie met lage responspercentages. Dit terwijl de verwachting is dat immuuncheckpoint-inhibitie (ICI) effectief is bij een veel groter deel van de patiënten, wat leidt tot meer genezing, minder operaties en beperkte toxiciteit. Dit is een klinische on vervulde behoefte, waarvoor gegevens moeten worden gegenereerd. Op hun beurt zouden deze gegevens kunnen leiden tot de uitbreiding van het label voor pembrolizumab bij dMMR-darmkankers.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509707-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Onderzoeken of het responspercentage van pembrolizumab hoger is dan van historische controles bij lokaal gevorderde, inoperabele dMMR colorectale kankers.

Onderzoeksopzet

Single-center, 1-armige, open-label, fase II-studie. Er zullen 25 patiënten met lokaal gevorderde, irresectabele dMMR-darmkanker worden behandeld met remming van het immuuncheckpoint. De behandeling zal bestaan uit 200 mg pembrolizumab elke drie weken intraveneus voor een maximale duur van 2 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling zal bestaan uit 200 mg pembrolizumab elke drie weken intraveneus voor een maximale duur van 2 jaar, of totdat de tumor reseceerbaar wordt.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten in deze studie lopen het risico immuungerelateerde bijwerkingen (irAE's) te ontwikkelen. Er zijn algoritmen ontwikkeld voor de behandeling van patiënten die pembrolizumab-gerelateerde irAE's ontwikkelen. Op basis van bestaande klinische onderzoeksgegevens waren de meeste irAE's reversibel en

konden ze worden behandeld met onderbrekingen van pembrolizumab, toediening van corticosteroïden en/of andere ondersteunende zorg. Bovendien toonde de Keynote-177-studie, waarin patiënten met dMMR-gemetastaseerde colorectale kanker waren opgenomen, aan dat monotherapie met pembrolizumab leidde tot minder behandelingsgerelateerde bijwerkingen en een significant langere progressievrije overleving dan eerstelijns chemotherapie.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
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)

- Ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming;
- Patiënten van ten minste 18 jaar oud;
- Lokaal gevorderd, irresectabel adenocarcinoom van de dikke darm of het rectum, niet vatbaar voor operatie, of waarvoor inductietherapie nodig is om een **operatie te heroverwegen, of waarbij vrije marges alleen kunnen worden verkregen door een grote uitbreiding van de chirurgische procedure, zoals gedefinieerd door een van de volgende criteria:
 - o Invasie van de twaalfvingerige darm, maag, milt of pancreaskop, waarvoor een grote uitbreiding van de chirurgische ingreep nodig zou zijn om vrije marges te verkrijgen, en/of waarbij de kans op positieve resectiemarges groot is
 - o Invasie of omhulling van grote bloedvaten (superieure mesenteriale vaten, iliacale vaten, poortader)
 - o Invasie of omhulling van de urineleider
- Histologisch of cytologisch bevestigde microsatelliet-instabiliteit-hoge (MSI-H) of MMR-deficiënte (dMMR) status
- Geen tekenen van metastasen op afstand op CT-scan en lichamelijk onderzoek; patiënten komen niet in aanmerking voor eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab volgens SoC
- Patiënten komen niet in aanmerking voor standaardbehandeling van eerstelijns pembrolizumab voor gemetastaseerde ziekte
- Patiënten komen niet in aanmerking voor de NICHE-studie: patiënten met een primair reseceerbare ziekte, waarvoor een relatief kleine uitbreiding van de procedure nodig is om vrije marges te krijgen, zoals, maar niet beperkt tot een dunnedarmsegment, buikwand
- ECOG-prestatiestatus van 0 of 1. Evaluatie van ECOG moet worden uitgevoerd binnen 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksinterventie;
- Screeningslaboratoriumtests moeten voldoen aan de criteria zoals gedefinieerd in Tabel 1 en moeten worden verkregen binnen 10 dagen voorafgaand aan de start van de onderzoeksinterventie:

Absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$; Bloedplaatjes $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$; Hemoglobine $\geq 9,0\text{ g/dL}$ of $\geq 5.6\text{ mmol/L}$, creatinine OF Gemeten of berekende creatinineklaring (GFR kan ook worden gebruikt in plaats van creatinine of CrCl) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ OF $\geq 30\text{ ml/min}$ voor deelnemer met creatinewaarden $> 1,5 \times$ institutionele ULN; Totaal bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ OF direct bilirubine $\leq \text{ULN}$ voor deelnemers met totaal bilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$; AST (SGOT) en ALT (SGPT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$; International normalized ratio (INR) OF protrombinetijd (PT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, tenzij de deelnemer anticoagulantia krijgt zolang de PT of aPTT binnen het therapeutische bereik van het beoogde gebruik van anticoagulantia ligt; Geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, tenzij de deelnemer anticoagulantia krijgt zolang de PT of aPTT binnen het therapeutische bereik van het beoogde gebruik van anticoagulantia ligt;
- Een mannelijke deelnemer moet instemmen met het gebruik van anticonceptie zoals beschreven in Bijlage 2 van dit protocol tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 200 dagen (90 dagen plus de tijd die pembrolizumab

nodig heeft om vijf halfwaardetijden te ondergaan) na de laatste dosis van het onderzoek behandeling en afzien van het doneren van sperma gedurende deze periode.

- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten binnen 72 uur voor registratie een negatieve serum- of urinezwangerschapstest hebben (minimale gevoeligheid 25 IE/L of equivalente eenheden HCG) (zie bijlage 2). Als de urinetest positief is of niet als negatief kan worden bevestigd, is een serumzwangerschapstest vereist;
- Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als zij niet zwanger is (zie bijlage 2), geen borstvoeding geeft en minimaal één van de volgende voorwaarden van toepassing is:
 - o Geen vrouw die zwanger kan worden (WOCBP) zoals gedefinieerd in bijlage 2
 - OF
 - o Een WOCBP die ermee instemt om de anticonceptierichtlijnen in bijlage 2 te volgen tijdens de behandelingsperiode en gedurende ten minste 120 dagen (30 dagen plus de tijd die pembrolizumab nodig heeft om vijf halfwaardetijden te ondergaan) na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.
- CT-scan moet binnen 28 dagen voor registratie worden gemaakt.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere behandeling met immuuncheckpointremmers gericht op, inclusief maar niet beperkt tot CTLA-4, PD-1 of PD-L1;
- Eerdere behandeling met chemotherapie voor de onderzochte ziekte;
- Voorafgaande radiotherapie voor de onderzochte ziekte;
- Eerdere radiotherapie voor andere indicaties dan de onderzochte ziekte binnen 2 weken na aanvang van de onderzoeksinterventie. Deelnemers moeten hersteld zijn van alle stralingsgerelateerde toxiciteiten, geen corticosteroïden nodig hebben en geen stralingspneumonitis hebben gehad.
- Voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis/interstitiële longziekte waarvoor steroïden nodig waren of bestaande pneumonitis/interstitiële longziekte;
- Allergieën en bijwerkingen van geneesmiddelen
 - o Voorgeschiedenis van allergie voor onderzoeksgeneesmiddelcomponenten
 - o Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreactie op een monoklonaal antilichaam
- Bijkomende ziekten, inclusief maar niet beperkt tot infecties, onstabiele angina pectoris;
- Bekende voorgeschiedenis van infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) en bekende voorgeschiedenis van infectie met hepatitis B (gedefinieerd als reactief Hepatitis B-oppervlakteantigeen [HBsAg]) of bekend actief hepatitis C-virus (gedefinieerd als HCV-RNA [kwalitatief] gedetecteerd).
- Onderliggende medische aandoeningen die, naar de mening van de onderzoeker, de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel gevaarlijk maken of de

interpretatie van de toxiciteitsbepaling van bijwerkingen verdoezelen;

- In de afgelopen 2 jaar actieve auto-immuunziekte waarvoor systemische behandeling vereist is, of andere medische aandoeningen die systemische steroïden of immunosuppressieve medicatie vereisen, substitutietherapie (bijv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie, enz.) is niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling en is toegestaan.
- Diagnose van immunodeficiëntie of aandoeningen die systemische behandeling vereisen met ofwel corticosteroïden (> 10 mg prednison-equivalenten per dag) of andere immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Inhalatie- of topische steroïden en bijniervervangende doses > 10 mg prednison-equivalenten per dag zijn toegestaan **bij afwezigheid van een actieve auto-immuunziekte;
- Levende vaccins in de 4 weken voorafgaand aan opname;
- Voorgeschiedenis van ongecontroleerde medische of psychiatrische ziekte;
- Psychologische, familiale, sociologische of geografische toestand die de naleving van het onderzoeksprotocol en het follow-upschema zou kunnen belemmeren;
- Huidige zwangerschap of borstvoeding;
- Andere actieve maligniteiten dan ziekte in studie binnen 3 jaar voorafgaand aan inclusie, behalve maligniteiten met een verwaarloosbaar recidiepercentage (bijv. $<10\%$ in 5 jaar);
- Allogene weefsel/vaste orgaantransplantatie.

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:	22-12-2022
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:	23-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2022
Soort:	Eerste indiening
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	CTIS2023-509707-32-00
EudraCT	EUCTR2021-005731-23-NL
CCMO	NL79505.031.22