

Een fase 2 onderzoek naar nieuwe biomarkers die voorspellen welke patiënten met gevorderde blaaskanker baat voordeel hebben bij een de behandeling met pembrolizumab

Gepubliceerd: 12-07-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

In dit onderzoek wordt onderzocht of te voorspellen is welke patiënten met gevorderde of uitgezaaide blaaskanker baat hebben bij een behandeling met pembrolizumab. Dit wordt gedaan met zogenaamde biomarkers: stukjes van het erfelijk materiaal (DNA...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53077

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RESPONDER

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

blaaskanker, urotheelcelcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: bedrijf (Merck), Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: biomarkers, gevorderde blaaskanker, pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Translationele data gecombineerd met de beste respons volgens RECIST worden onderzocht om te bepalen of het mogelijk is om patiënten die baat hebben bij behandeling met pembrolizumab, vroeg op te sporen.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn:

- immuungerelateerde respons (irRC)
- duur van respons volgens RECIST
- duur van klinisch voordeel (CR, PR, SD) volgens RECIST en irRC
- progressievrije overleving
- algehele overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In deze studie wordt de behandeling met het geneesmiddel pembrolizumab onderzocht bij patiënten met gevorderde of uitgezaaide blaaskanker. Pembrolizumab is een vorm van immuuntherapie, waarmee het eigen afweersysteem gestimuleerd kan worden om zelf de kankercellen op te gaan ruimen. Pembrolizumab is in Nederland al goedgekeurd voor de behandeling van het uitgezaaid melanoom en longkanker. Pembrolizumab is echter nog niet goedgekeurd voor de behandeling van blaaskanker, maar een procedure voor goedkeuring voor

blaaskanker is wel in gang gezet o.b.v. de resultaten van een internationale studie die in februari 2017 gepubliceerd is. In deze studie bleek pembrolizumab bij patiënten, die reeds eerder chemotherapie hadden gehad (zoals cisplatin of carboplatin), in het algemeen effectiever dan chemotherapie. Deze studie, maar ook eerdere studies, hebben laten zien dat een behandeling met pembrolizumab veilig is en in het algemeen goed wordt verdragen.

Doel van het onderzoek

In dit onderzoek wordt onderzocht of te voorspellen is welke patiënten met gevorderde of uitgezaaide blaaskanker baat hebben bij een behandeling met pembrolizumab. Dit wordt gedaan met zogenaamde biomarkers: stukjes van het erfelijk materiaal (DNA of RNA), eiwitten, cellen van het afweersysteem en andere deeltjes die zich in het lichaam bevinden.

In de toekomst zou dit de behandeling van patiënten met gevorderde of uitgezaaide blaaskanker kunnen verbeteren.

Identificeren van potentiële biomarkers die vroeg kunnen voorspellen of behandeling met pembrolizumab klinisch voordelig zal zijn in patiënten met gevorderde urotheelcelcarcinoom

- Identificeren van potentiële mechanismes die leiden tot pembrolizumab resistentie (primair en verworven)
- Beoordelen van potentiële correlaties tussen biomarkers en klinische activiteit aan de hand van verschillende definities en response evaluatie criteria
- Verzamelen van weefsel-, bloed-, en urinemonsters voor toekomstig onderzoek

Onderzoeksopzet

Open label onderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandeling met pembrolizumab

Inschatting van belasting en risico

zie antwoord op vraag E9

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40
Rotterdam 3015GD
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)

1. Patiënt moet toestemming hebben gegeven voor deelname aan de CPCT-02 studie
Notitie: als een veilige biopsie van een metastase of lokaal uitgegroeide lesie niet mogelijk is gebleken, mag subject geïncludeerd worden in de responder studie zonder deelname aan CPCT-02 maar alleen na toestemming van de principal investigator.
2. Patiënt moet bereid en in staat zijn om schriftelijke geïnformeerde toestemming voor de studie.
3. Patiënt moet 18 jaar of ouder zijn ten tijde van ondertekenen informed

consent.

4. Urotheelkanker die histologisch of cytologisch bevestigd is en niet vatbaar is voor curatieve behandeling met lokale en/of systemische therapieën.

5. Tweede lijn behandeling: Progressieve ziekte na platina bevattende chemotherapie, zoals gedefinieerd door:

a. Progressie van de ziekte na behandeling met een platina bevattend regime voor recidiverende of gemetastaseerde ziekte (ziekte niet geschikt voor curatieve behandeling)

b. Recidief of progressie binnen 12 maanden na eerdere behandeling met een platina bevattend regime

OF

Eerste lijns behandeling: geen voorafgaande behandeling voor gevordere/ onverwijderbare (inoperabele) of gemetastaseerde blaas

a. Adjuvante platinum gebaseerde chemotherapie, als vervolg op radiale cystectomie met terugkeer van ziekte > 12 maanden vanaf voltooiing van therapie is toegestaan.

b. Neoadjuvante platinum gebaseerde chemotherapie met terugkeer van ziekte > 12 maanden vanaf voltooiing van therapie is toegestaan

Let op: Lage dosis chemotherapie (bijv. Lage dosis cisplatin, cisplatin+5FU, mytomyacin+5FU, of cisplatin+paclitaxel) tegelijk gegeven met bestraling van de primaire tumor wordt niet gezien als systemische therapie.

En patient komt niet in aanmerking voor behandeling met cisplatin gebaseerde combinatietherapie, gebaseerd op op zijn minst een van de volgende criteria:

a. Kreatine klaring (berekend of gemeten) < 60 mL/min maar >30 mL/min

Let op: Patienten met een Kreatine klaring (berekend of gemeten) < 30 mL/min of een dialyse worden niet toegelaten tot de studie

b. CTCAE v.4, Graad >2 audiometrisch gehoor verlies (25dB in twee opeenvolgende golflengtes

c. CTCAE v.4, Graad >2 Perifere neuropathie

d. NYHA Klasse III hartfalen (Bijlage 13.1)

6. Patienten die niet in aanmerking komen voor cisplatin behandeling zullen PD-L1 biomarker analyse ondergaan en CPS groter of gelijk aan 10% moet bepaald zijn voor studiedeelname door gebruik te maken van PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay en DAKO kleuring. PD-L1 expressie zal bepaald worden voorafgaand aan studie deelname of tijdens de screenings periode.

7. Patiënt heeft meetbare ziekte gebaseerd op RECIST 1.1. Tumorlaesies in een eerder bestraald gebied worden meegerekend indien progressie aangetoond kan worden in deze laesies.

8. Patiënt is bereid om een biopsie te ondergaan voor het verkrijgen van weefsel. Weefsel kan tot 6 weken (42 dagen) voor start van behandeling afgenomen zijn. Indien patiënt geen biopsie kan ondergaan (bijvoorbeeld omdat de plek van tumor/metastase ontoegankelijk is), dan kan een gearcheveerd exemplaar ingediend worden na akkoord van de Sponsor.

Notitie: als een veilige biopsie van een metastase of lokaal uitgegroeide lesie niet mogelijk is gebleken, mag subject geincludeerd worden in de responder studie zonder deelname aan CPCT-02 maar alleen na toestemming van de principal investigator.

9. Patiënt heeft een goede klinische conditie, gedocumenteerd als conditie van van 0 of 1 op de ECOG Performance scale.
10. Adequate orgaanfunctie volgens laboratoriumonderzoek. Deze testen moeten worden uitgevoerd binnen 10 dagen van de behandeling.
11. Vrouwelijke patiënten van vruchtbare leeftijd zouden een negatieve urine of serum zwangerschap moeten hebben binnen 72 uur voorafgaand aan het ontvangen van de eerste dosis studiemedicatie. Als de urine test positief is of niet doorslaggevend, is een serum zwangerschapstest vereist.
12. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn om een ** adequate methode van anticonceptie te gebruiken zoals beschreven in het protocol (tot aan 120 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel).
Let op: Onthouding is aanvaardbaar als dit de gebruikelijke levensstijl is en voorkeur voor anticonceptie is.
13. Mannelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn om een ** adequate methode van anticonceptie te gebruiken zoals beschreven in het protocol (tot aan 120 dagen na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel).
Let op: Onthouding is aanvaardbaar als dit de gebruikelijke levensstijl is en voorkeur voor anticonceptie is.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënt heeft minder dan 4 weken voor geplande start met pembrolizumab een behandeling ondergaan met een experimenteel geneesmiddel/therapie of heeft gebruik gemaakt van een experimenteel hulpmiddel.
2. Patiënt is gediagnosticeerd met een immunodeficiënte of is minder dan 7 dagen voor geplande start van pembrolizumab behandeld met een hoge dosis steroïden (≥ 20 mg prednison of equivalent per dag) of een andere vorm van immunosuppressieve middelen/therapie.
3. Patiënt heeft een bekende voorgeschiedenis van actieve tuberculose (Bacillus tuberculose).
4. Patiënt is overgevoelig voor pembrolizumab of één van de hulpstoffen.
5. Patiënt heeft minder dan 4 weken voor geplande start met pembrolizumab een eerdere behandeling ondergaan met een anti-kanker monoklonaal antilichaam (mAb) of is ten tijde van start met pembrolizumab nog niet hersteld van bijwerkingen (d.w.z. bijwerkingen moeten $\leq$ graad 1 of baseline niveau zijn) van behandeling die meer dan 4 weken geleden toegediend is
6. Patiënt is 2 weken voor geplande start van pembrolizumab behandeld met chemotherapie/targeted small molecule therapie/radiotherapie of patiënt is niet voldoende hersteld van een adverse event als gevolg van een van deze behandelingen (d.w.z. adverse events moeten $\leq$ graad 1 of baseline niveau zijn)
 - Let op: patiënten met $\leq$ graad 2 neuropathie komen nog in aanmerking voor deelname aan de studie
 - Let op: indien patiënten een grote operatie hebben ondergaan moeten zij voldoende hersteld zijn van toxiciteit en/of complicaties van de operatie voor

start van pembrolizumab

- Let op: bestraling op een solitaire laesie van de hersenen is toegestaan indien dit goed gevonden wordt door de onderzoeker.

7. Patiënt heeft een additionele primaire tumor die progressie vertoont of waarvoor actieve behandeling noodzakelijk is. Uitzonderingen zijn basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcarcinoom van de huid die curatief behandeld is, of in situ baarmoederhalskanker.

8. Patiënt heeft actieve centrale zenuwstelsel (CZS) metastasen en / of carcinomateuze meningitis. Proefpersonen met eerder behandelde hersenmetastasen mogen deelnemen mits ze stabiel zijn (d.w.z. geen bewijs van progressie op beeldvormend onderzoek gedaan maximaal 4 weken voor geplande start van pembrolizumab en eventuele neurologische symptomen moeten op baseline niveau zijn), er geen aanwijzingen zijn van nieuwe of uitbreiding van hersenmetastasen, en mits de patiënt ten minste 7 dagen voor geplande start van pembrolizumab niet behandeld is met hoge dosis steroïden (gedefinieerd als $\geq$ 20 mg prednison of equivalent per dag). Deze uitzondering geldt niet voor carcinomateuze meningitis, die onafhankelijk van de klinische stabiliteit is uitgesloten.

9. Patiënt heeft een auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling is gestart (hieronder valt behandeling met ziekteverloop beïnvloedende middelen/disease modifying drug, corticosteroïden, en immunosuppressiva). Substitutie therapieën (bijv., Thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïds substitutie therapie voor bijnier en hypofyse, etc.) vallen hier niet onder en worden niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling.

10. Patiënt is bekend met (niet-infectieuze) pneumonitis die behandeling vereist(e) met steroïden, of er is bewijs voor interstitiële longziekte of bewijs voor een actieve niet-infectieuze pneumonitis.

11. Patiënt heeft een actieve infectie waarvoor systemische therapie.

12. Patiënt is bekend met, of er zijn aanwijzingen voor, een ziekte/therapie/laboratoriumafwijkingen die invloed kunnen hebben op de resultaten van dit onderzoek, of die invloed kunnen hebben op deelname van de patiënt, of waardoor deelname niet in het belang zijn van de patiënt, volgens oordeel van de onderzoeker.

13. Patiënt is bekend met psychiatrische aandoeningen of middelenmisbruik die ervoor zouden kunnen zorgen dat patiënt zich niet aan de voorwaarden van het onderzoek houdt.

14. Patiënt is zwanger of geeft borstvoeding, of verwacht kinderen te verwekken/zwanger te worden tijdens deelname aan het onderzoek. Deelname van het onderzoek start met de prescreening en eindigt 120 dagen na de laatste dosis van de studiemedicatie.

15. Patiënt heeft een eerdere behandeling met een anti-PD-1, anti-PD-L1 of anti PD-L2 middel ondergaand.

16. Patiënt is bekend met Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV) (HIV-1/2 antilichamen).

17. Patiënt is bekend met hepatitis B of C, of heeft positief getest voor hepatitis B (hepatitis B- oppervlakteantigeen [HBsAg] reactief) of hepatitis C

(hepatitis C virus [HCV] RNA [kwalitatief]).

Let op: Indien patiënt niet bekend is met hepatitis B of C, moeten testen uitgevoerd worden om de geschiktheid te bepalen. Hepatitis C antilichaam (Ab) testen zijn toegestaan voor **screeningsdoeleinden in landen waar HCV RNA is niet de standaard van zorg is.

18. Patiënt heeft binnen 30 dagen voor geplande start van pembrolizumab een levend vaccin ontvangen.

Let op: Seizoensgebonden griepvaccins voor injectie zijn over het algemeen geïnactiveerde vaccins tegen griep en zijn toegelaten, maar intranasale griepvaccins (bijvoorbeeld Flu-Mist®) zijn levende verzwakte vaccins en zijn niet toegestaan

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-08-2017
Aantal proefpersonen:	80
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-07-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-11-2017

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-01-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-07-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-08-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-01-2019

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	15-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2022
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2017-000976-27-NL

NCT03263039

NL61719.056.17