

Neo-adjuvante pembrolizumab als alternatieve behandeling voor MMRd endometriumcarcinoom, een fase 2 effectiviteits studie.

Gepubliceerd: 30-08-2023 Laatste bijgewerkt: 07-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516736-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Gebaseerd op het succes van onze pilot haalbaarheidsstudie, stellen we een follow-up studie voor om de effectiviteit van ICB als...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53535

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PAM-II

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

Baarmoederkanker, endometrium carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme (MSD), Zie G2

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Baarmoederkanker, Endometriumcarcinoom, Mismatch Repair Deficiency (MMRd), Neo-adjuvante behandeling, PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is het bepalen van de fractie patiënten waarbij sprake is van een majeure pathologische respons (MPR) na 9 kuren neo-adjuvante pembrolizumab. De studie wordt als succesvol beschouwt wanneer een MPR bereikt wordt van 74% of hoger.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn het bepalen van de radiologische respons, de recurrence free survival 2 jaar na diagnose en de veiligheid en verdraagzaamheid van 9 kuren neo-adjuvante pembrolizumab.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Elk jaar wordt er in Nederland bij meer dan 2000 vrouwen baarmoederkanker vastgesteld. De behandeling voor baarmoederkanker is chirurgische verwijdering van de baarmoeder, veelal in combinatie met radiotherapie en bij een klein aantal patiënten chemotherapie. Voor veel vrouwen is deze behandeling afdoende, maar tast de radio(chemo)therapie de kwaliteit van leven aan. Voor ongeveer 500 vrouwen is de behandeling onvoldoende en zal de ziekte uiteindelijk dodelijk zijn. Een verbetering van de behandeling is dan ook nodig. Wij denken dat hierin een belangrijke rol is weggelegd voor immuuntherapie.

Bij ongeveer 20% van de baarmoedertumoren hebben de kankercellen een defect in het vermogen om DNA schade te repareren, een zogeheten *mismatch repair deficiency* (MMRd). MMRd tumoren reageren over het algemeen uitstekend op behandeling met immuuntherapie (*immuun checkpoint remmers*), ongeacht het

orgaan van oorsprong. Zo zijn er indrukwekkende resultaten geboekt met immuuntherapie bij dikke darm, rectum, maar ook MMRd baarmoederkanker. In de meeste studies lijkt immuuntherapie beter te werken als het zo vroeg mogelijk toegepast wordt, idealiter vlak na diagnose. Op basis van dit gegeven hebben KWF kankerbestrijding en stichting Olijf een studie ondersteund waarbij vrouwen met MMRd baarmoederkanker direct na diagnose konden kiezen voor een behandeling met 2 kuren immuuntherapie. Bij deze studie hebben wij kunnen vaststellen dat een dergelijke behandeling niet alleen haalbaar is, maar ook zorgt voor het krimpen van de tumor, in sommige gevallen zelfs met 90.9% (van 5cm naar 0,5cm). Vrouwen met een hoog risico op een recidief reageerden heel goed op deze behandeling. Bij een andere anti-PD-1 monotherapie studie bij rectumcarcinoom waarbij een vergelijkbare behandelingsstrategie wordt toegepast die wij in deze studie voorstellen werd bij 100% van de patiënten een complete klinische respons gezien (12/12).

Wij willen dan ook graag een vervolgstudie starten om te bepalen of langer behandelen met immuuntherapie de tumor nagenoeg tot volledig kan laten verdwijnen waarna een minder belastende behandeling zou kunnen volgen, met gelijkblijvende of zelfs betere prognose.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516736-10-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Gebaseerd op het succes van onze pilot haalbaarheidsstudie, stellen we een follow-up studie voor om de effectiviteit van ICB als potentieel alternatief voor standaardzorg adjuvante radio(chemo)therapie te onderzoeken bij patiënten met MMRd endometriumcarcinoom.

Onderzoeksopzet

Patiënten worden behandeld met neo-adjuvante pembrolizumab (200 mg IV Q3W, voor in totaal 9 cycli), gevolgd door standaardzorg chirurgie en adjuvante therapie indien nodig. Tumorrespons op pembrolizumab wordt geanalyseerd door een patholoog (primair eindpunt) middels materiaal van de operatie. Daarnaast zal de tumorrespons worden geëvalueerd middels MRI (secundair eindpunt) na de tweede, vierde, zesde en laatste cyclus pembrolizumab. In het geval van progressieve ziekte zal de hysterectomie per direct plaats vinden. Veneus bloed en tumor samples zullen worden gebruiken om de immuunrespons en tumordynamiek tijdens therapie te onderzoeken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Pembrolizumab, 200 mg IV Q3W voor in totaal 9 cycli per patiënt voorafgaand aan standaardzorg.

Inschatting van belasting en risico

Pembrolizumab wordt reeds breed toegepast, daarom zijn de bijwerkingen goed bekend.

In een studie naar de behandeling van MMRd rectumcarcinomen met neo-adjuvante anti-PD-1 ICB waarbij een zelfde behandelingschema werd gehanteerd als wij in deze studie opteren, werd een complete klinische respons gezien bij 100% van de patiënten (12/12). Daarnaast wordt een vergelijkbaar behandelingschema van 6 maanden gehanteerd bij andere anti-PD-1 monotherapie klinische trials bij o.a. longkanker en melanoom. Na 6 maanden behandeling werden er geen adverse events van graad 3 of hoger gerapporteerd. In de studie naar rectumcarcinoom werd bij 75% van de patiënten wel een adverse event gerapporteerd. Echter, betroffen dit enkel graad 1 en 2 Adverse Events waarbij meest voorkomend huiduitslag en dermatitis (31%), jeuk (25%), vermoeidheid (25%) en misselijkheid (19%). In grotere cohort studies naar behandeling met pembrolizumab wordt bij ~3% van de patiënten een thyreoïditis of colitis gezien. Echter, deze zijn goed te behandelen met respectievelijk substitutietherapie of behandeling met corticosteroïden zoals reeds wordt gedaan bij bijwerkingen van pembrolizumab.

Daarnaast betekent deelname aan het onderzoek ook:

- Dat een deelneemster extra tijd kwijt is; namelijk 11 extra ziekenhuis bezoeken en 2 controle bezoeken na pembrolizumab behandeling.
- Extra handelingen (13 extra bloedafnames, 5 MRI-scans, 2 pipelle biopsen)

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- Vrouwelijke deelneemster, ouder dan 18 jaar, met histologisch bevestigde G3/CC MMRd baarmoederkanker waarbij het behandeldoel een hysterectomie is.
- De deelneemster is niet vruchtbaar of stemt er mee in anticonceptie te gebruiken tijdens de studie
- De deelneemster geeft schriftelijk toestemming voor deelname aan de studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Een positieve serum zwangerschapstest tijdens de screening
- Eerdere behandeling met anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 of andere T-cel remmer
- Behandeling met systemische anti-kanker therapie 4 weken voor aanvang van de studie
- Radiotherapie 2 weken voor aanvang van de studie
- Levende vaccinatie ontvangen 30 dagen voor de eerste toediening van studiemedicatie
- Deelname aan een andere studie of eerdere deelname aan een studie met studiemedicatie tot 4 weken voor start studiemedicatie.
- Immun gecompromitteerden of behandeling met chronische systemische steroïden
- Een andere bekende maligniteit waarvoor actieve behandeling noodzakelijk was in de afgelopen 3 jaar
- Actieve metastase in het centrale zenuwstelsel
- Ernstige hypersensitiviteit (> graad 3) tegen pembrolizumab
- actieve auto-immuun ziekte waarvoor behandeling heeft plaatsgevonden in de afgelopen 2 jaar
- Voorgeschiedenis met pneumonitis waarvoor steroïden behandeling nodig was
- Actieve infectie waarvoor systemische therapie nodig is
- HIV
- Hepatitis B of C
- Voorgeschiedenis of huidige conditie die volgens de onderzoeker de studie kan beïnvloeden
- Bekende psychiatrische stoornis of middelenmisbruik
- Zwangerschap of

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:	30-11-2023
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pembrolizumab
Generieke naam:	KEYTRUDA
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-08-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2024
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	CTIS2024-516736-10-00
EudraCT	EUCTR2022-003922-27-NL
CCMO	NL83379.042.22