

Neo-adjuvant Pembrolizumab in vulvacarcinoom: een klinische proof-of-concept studie.

Gepubliceerd: 27-02-2023 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512862-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De primaire doelstellingen van deze studie zijn het bestuderen van klinische werkzaamheid en immuunactivatie van neoadjuvante PD...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53949

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

APOLLO studie

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Obstetrische en gynaecologische therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

schaamlipkanker, vulvacarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Oncode Institute, Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-PD1, Immuuntherapie, Pembrolizumab, vulvacarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn:

- Klinische werkzaamheid van neoadjuvante PD-1-blokkade in vulvacarcinoom, gemeten door objectieve verandering in tumorgrootte (volgens RECIST1.1)
- De activatie, proliferatie en migratie van de CD4+CD39+PD-1+ intratumorale T-celpopulatie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn:

- Pathologische complete respons (pCR) op het moment van de operatie.
- Haalbaarheid (gedefinieerd als uitstel van geplande operaties en chirurgische uitkomsten), veiligheid volgens NCI-CTC versie 5.0.
- De activatie, proliferatie en migratie van de CD8+CD103+CD39+PD-1+ intratumorale T-celpopulatie na PD-1-blokkade.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Vulvacarcinoom is een zeldzame vorm van kanker met een stijgende incidentie. De standaardbehandeling omvat een radicale lokale excisie van de primaire tumor en lymfeklier(en) in de lies en soms (chemo)radiotherapie. De behandeling gaat gepaard met indrukwekkende en langdurige morbiditeit, seksuele en psychologische disfunctie en wondgenezingsstoornissen. Tot 40% van alle behandelde patiënten krijgt een recidief. Het ontwikkelen van minder ingrijpende en effectievere behandelingen voor vulvacarcinoom is belangrijk. Op basis van het lokale immuunprofiel bij een groot deel van de patiënten met

primair vulvacarcinoom veronderstellen we dat neoadjuvante remming van PD-1 tumorspecifieke T-cellen kan stimuleren, hetgeen kan resulteren in een verkleining van de tumor, mogelijk leidend tot minder radicale chirurgie en vermindering van de kans op een recidief.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-512862-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De primaire doelstellingen van deze studie zijn het bestuderen van klinische werkzaamheid en immuunactivatie van neoadjuvante PD-1-blokkade in vulvacarcinoom.

Onderzoeksopzet

Dit is een prospectieve, multicenter fase II niet-gecontroleerde klinische studie in 40 patiënten met vulvacarcinoom.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Anti-PD1-antilichaam pembrolizumab, 200 mg IV Q3W voor in totaal 2 toedieningen per patiënt gedurende een periode van 6 weken voorafgaand aan de operatie. Extensie fase: Responders hebben de mogelijkheid om aan een verlengingscohort deel te nemen met adjuvant pembrolizumab (400 mg IV, Q6W, 7 keer) van week 16 tot week 58, ter monitoring van langetermijn (safety/ immuunmonitoring) effecten. Non-responders en responders die geen verlengd pembrolizumab krijgen, zullen het ziekenhuis bezoeken in week 13 en 16 om mogelijke langetermijneffecten van pembrolizumab te controleren, inclusief bloedafnames voor veiligheidswaarden en voor oncologische follow-up in overeenstemming met de standaardzorgrichtlijnen .

Inschatting van belasting en risico

De extra belasting voor de patiënt bestaat uit één extra onderzoek en biopsie bij aanvang van de studie, een zwangerschapstest, gestandaardiseerde tumormeting met schuifmaat (klinisch onderzoek) en 6 tijdstippen waarop bloedmonsters worden afgenomen. Bovendien zullen patiënten worden gevraagd om een **vragenlijst over de kwaliteit van leven in te vullen bij aanvang en in week 13, en voor objectieve klinische responders die de behandeling voortzetten in week 61.

Bovendien wordt de standaardbehandeling met minimaal 4 weken uitgesteld. Het gebruik van pembrolizumab vereist 2 extra bezoeken aan de kliniek en gaat gepaard met mogelijke bijwerkingen zoals gemeld bij het geregistreerde gebruik van Keytruda® (pembrolizumab) voor de behandeling van patiënten voor een aantal indicaties (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>; https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125514s096lbl.pdf).

De meest voorkomende bijwerkingen zijn vermoeidheid (24%), huiduitslag (19%), jeuk (pruritus) (17%), diarree (12%), misselijkheid (11%) en gewrichtspijn (artralgie) (10%). Andere bijwerkingen die optreden bij tussen 1% en 10% van de patiënten zijn bloedarmoede, verminderde eetlust, hoofdpijn, duizeligheid, smaakvervorming, droge ogen, hoge bloeddruk, buikpijn, constipatie, droge mond, ernstige huidreacties, vitiligo, verschillende soorten acne, droge huid, eczeem, spierpijn, pijn in een ledemaat, artritis, zwakte, oedeem, koorts, koude rillingen, myasthenia gravis en griepachtige symptomen. Dit kan theoretisch leiden tot uitstel van de operatie voor 1-3 weken. We verwachten dat chirurgische behandeling bij deze patiënten na behandeling met corticosteroïden nog steeds met succes kan worden bereikt. Op basis van de huidige richtlijnen zal het uitstellen van een operatie voor deze periode de prognose niet negatief beïnvloeden.

Neoadjuvant gebruik van één infusie van pembrolizumab bij HPV-ongerelateerde reseceerbare hoofd-halskanker en stadium III/IV reseceerbaar melanoom suggereert dat behandelingsgerelateerde graad 1-2 bijwerkingen en af **en toe een graad 3 AE te verwachten zijn tijdens neoadjuvante behandeling. Belangrijk is dat in beide onderzoeken geen onverwachte vertragingen in de operatie of onverwachte chirurgische complicaties werden gevonden, terwijl ongeveer 40% van de patiënten een volledige/grote pathologische respons vertoonde. Vergelijkbare waarnemingen werden gedaan met 2 infusies van neoadjuvante anti-PD1-antilichaam nivolumab in stadium I-IIIa reseceerbare longkanker.

Op basis van het responspercentage op ICB in de bovengenoemde klinische onderzoeken kunnen vrouwen die deelnemen aan dit onderzoek mogelijk baat hebben bij ICB voorafgaand aan de standaardbehandeling. Het potentiële voordeel van deelname aan het onderzoek is dat neo-adjuvante behandeling met pembrolizumab kan resulteren in een volledige of gedeeltelijke afname van de tumorgrootte. Bovendien kan het risico op herhaling bij deze responders worden verminderd. Deelname van responders aan de extensie fase is optioneel. Deelname aan de extensie fase kan het risico op bijwerkingen vergroten en kan mogelijk het risico op herhaling van ziekte verminderen.

Alle patiënten dragen bij aan onze kennis en begrip hoe we nieuwe strategieën voor kankertherapieën verder kunnen ontwikkelen. Naar onze mening wegen de voordelen op tegen de risico's van het onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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. Ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming voorafgaand aan de uitvoering van studiespecifieke procedures of beoordelingen, en moet bereid zijn om te voldoen aan de behandeling en follow-up beoordelingen.
2. Leeftijd ≥ 18 jaar op de dag van ondertekening van de geïnformeerde toestemming
3. Histologisch bevestigd primair plaveiselcelcarcinoom van de vulva, met alle volgende kenmerken:
 - Minimaal 1 laesie die meetbaar is in minimaal 1 dimensie met ≥ 10 mm in grootste diameter.
 - Klinisch stadium FIGO I-III.
 - Documentatie die de afwezigheid van metastasen op afstand (M0) bevestigt zoals bepaald door de institutionele praktijk. Routinematige onderzoeken om metastasen te verwijderen zullen worden uitgevoerd volgens het oordeel van de onderzoeker, maar zijn verplicht in geval van verdenking van gemetastaseerde ziekte.
 - Komt in aanmerking komt voor primaire chirurgie
 - In het geval van een multifocale tumor (gedefinieerd als de aanwezigheid van twee of meer foci van kanker op de vulva), moet de grootste laesie ≥ 10 mm zijn en worden alle laesies ≥ 10 mm aangeduid als "doel" laesie(s) voor alle

daaropvolgende tumorevaluaties en biopsieën.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Lokaal gevorderde tumor die niet in aanmerking komt voor chirurgische therapie.
2. Een vruchtbare vrouw die binnen 72 uur voorafgaand aan deelname een positieve urinezwangerschapstest heeft. Als de urinetest positief is of niet als negatief kan worden bevestigd, is een serumzwangerschapstest vereist.
3. Eerdere therapie met een anti-PD-1, anti-PD-L1 of anti-PD L2-middel of met een middel gericht op een andere stimulerende of co-remmende T-celreceptor (bijv. CTLA-4, OX 40, CD37)
4. Voorafgaande systemische antikankertherapie inclusief onderzoeksagentia binnen 4 weken [vóór toewijzing].

Opmerking: deelnemers moeten hersteld zijn van alle AE's als gevolg van eerdere therapieën tot $\leq$ Graad 1 of baseline. Deelnemers met $\leq$ Graad 2 neuropathie komen mogelijk in aanmerking.

Opmerking: als de deelnemer een grote operatie heeft ondergaan, moet hij of zij voldoende hersteld zijn van de toxiciteit en/of complicaties van de interventie voordat de onderzoeksbehandeling wordt gestart.

5. Voorafgaande radiotherapie binnen 2 weken na aanvang van de onderzoeksbehandeling. Deelnemers moeten zijn hersteld van alle stralingsgerelateerde toxiciteiten, geen corticosteroïden nodig hebben en geen stralingspneumonitis hebben gehad.

6. Een grote operatie binnen 2 weken na aanvang van de onderzoeksbehandeling en patiënten moeten hersteld zijn van eventuele effecten van een grote operatie.

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: 27-02-2024
Aantal proefpersonen: 40
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: 27-02-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 11-04-2023
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	CTIS2024-512862-32-00
EudraCT	EUCTR2022-002500-21-NL
CCMO	NL82378.058.22