

ATAPEMBRO: Haalbaarheidsonderzoek naar de behandeling van Ataluren samen met Pembrolizumab bij patiënten met uitgezaaide dikkedarmkanker of microsatelliet instabiele baarmoederkanker.

Gepubliceerd: 18-02-2019 Laatst bijgewerkt: 25-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509457-31-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het bepalen van het immuungerelateerde progressievrije overlevingspercentage (irPFS) na 21 weken en objectieve respons (irORR)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55845

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ATAPEMBRO

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

gemetastaseerde colon kanker, uitgezaaide kanker van de dikke darm

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: een grant van MSD, Merck Sharp & Dohme (MSD), PTC therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunotherapy, read-through translatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De immuungerelateerde progressievrije overlevingspercentage (irPFS) na 21 weken en objectieve respons (irORR) na 30 weken bij patiënten met pMMR CRC, dMMR mCRC en dMMR EC met behulp van immuungerelateerde responscriteria (irRC). Deze eindpunten zijn vergelijkbaar met de eindpunten in de MK-3475-016-studie, met kleine aanpassingen om tegemoet te komen aan het nieuwe Q3W-behandelingsregime. Om ethische redenen kunnen dMMR-patiënten worden opgenomen na 1 metastatische behandelingslijn (in plaats van 2 metastatische of niet-metastatische chemotherapie-lijnen vereist in de MK-3475-016-studie). De analogie met het MK-3475-016-onderzoek maakt vergelijkingen tussen de uitkomsten van matched controls binnen beide onderzoeken mogelijk. Op deze manier kunnen we inschatten of verdere verkenning van deze combinatie gerechtvaardigd is.

Secundaire uitkomstmaten

- De algehele overleving te bepalen van patiënten met pMMR CRC, dMMR mCRC, dMMR EC, dMMR SBC, dMMR SC behandeld met pembrolizumab in combinatie met ataluren.
- Een schatting maken van irPFS en PFS bij patiënten met pMMR CRC, dMMR mCRC, dMMR EC, dMMR SBC, dMMR SC behandeld met pembrolizumab gecombineerd met

ataluren na 30 weken met behulp van irRC en RECIST

- Een schatting maken van het respons percentage bij patiënten met pMMR CRC, dMMR mCRC dMMR EC, dMMR SBC, dMMR SC behandeld met pembrolizumab gecombineerd met ataluren.

- Het beoordelen van de veiligheid en het karakteriseren van toxiciteiten van pembrolizumab in combinatie met ataluren bij patiënten met pMMR CRC, dMMR mCRC dMMR EC, dMMR SBC, dMMR SC

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de MK-3475-016 studie uit 2015 reageerden 8 van de 13 microsatelliet instabiele-mCRC-patiënten (dMMR CRC) op een behandeling met immunotherapie met het anti-PD1 antilichaam pembrolizumab. Deze onverwacht hoge responsratio identificeerde dMMR CRC als een zeer immunogene tumor. Een deel van de reacties die in de bovengenoemde studie werden geïnduceerd, bleken gericht zijn tegen neo-antigenen afkomstig van neo-ORF's. Dit zijn Open Reading Frames die out-of-frame zijn, omdat erin het kankergenoom een deletie in het gen is ontstaan. Neo-ORF's coderen voor frameshiftpeptiden die erg immunogeen blijken te zijn. Omdat out-of-frame vertaling bijna altijd een voortijdig terminatiecodon (PTC) tegenkomt, leidt het tot een ingekort genproduct met een korte out-of-frame C-terminale staart die gewoonlijk niet langer is dan ongeveer 20 aminozuren (aa) . De korte lengte van de frameshift peptiden maakt het moeilijker om te binden aan MHC-1 of MHC-2. Bij dMMR mCRC en dMMR EC-patiënten kan de relatief grote hoeveelheid frameshift peptides desondanks voldoende zijn voor tumorafstoting tijdens anti-PD1 therapie. In microsatelliet stabiele CRC (pMMR CRC) zijn frame shift-mutaties echter schaars. Dit kan deels het ontbreken van immunogeniciteit van pMMR CRC verklaren in vergelijking met dMMR CRC en dMMR EC. ditzelfde is het geval voor dMMR maag en dMMR dunne darm kanker.

PTC Therapeutics heeft een geneesmiddel ontwikkeld dat bedoeld is om translatie niet te laten stoppen bij het eerste premature stopcodon. Het is bedoeld voor

kinderen met aangeboren aandoeningen die voortkomen uit een congenitale mutatie die leidt tot een PTC in een functioneel gen, bijvoorbeeld het dystrophine gen in kinderen met Duchenne. Recentelijk heeft ataluren klinische activiteit aangetoond bij Duchenne patiënten met zo een mutatie (nonsensmutatie Duchenne Muscular Dysptrophy (nmDMD)). Gebaseerd op deze waarneming, hebben wij de hypothese dat bij CRC-patiënten ataluren kan resulteren in een geschatte verdubbeling van de lengte van frameshift peptides. Daardoor zou het de immunogeniciteit van deze tumoren kunnen verhogen. In het kort stellen we een mogelijk synergistisch effect voor tussen inhibitie van het immuuncontrolepunt en door ataluren ingeschakelde read-through-vertaling.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509457-31-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het bepalen van het immuungerelateerde progressievrije overlevingspercentage (irPFS) na 21 weken en objectieve respons (irORR) na 30 weken bij patiënten met pMMR CRC, dMMR mCRC, dMMR EC, dMMR SBC en dMMR SC behandeld met pembrolizumab gecombineerd met ataluren met behulp van immuungerelateerde responscriteria (irRC)

Onderzoeksopzet

In het fase 1-deel van het onderzoek werden 2-4 groepen van 3 patiënten elk behandeld met pembrolizumab 200 mg i.v. q3w, met toenemende ataluren-doses (dat wil zeggen groep 1: 25%, groep 2: 50% en groep 3: 100% van de standaard dosis van 10-10-20 mg / kg). Dit kunnen pMMR-mCRC-, dMMR-mCRC- of dMMR-EC-patiënten zijn. De gerapporteerde toxiciteit in fase-1 zal worden gebruikt om de maximaal getolereerde dosis (MTD) van de combinatie te definiëren. Dit zal de ataluren-dosis in fase-2 bepalen.

In het fase-2-deel van de studie zal een dMMR-groep (cohort A, 20 patiënten, hetzij CRC , EC, SC of SBC) en een pMMR-groep (cohort B, 15 CRC-patiënten) worden behandeld met pembrolizumab 200 mg i.v. q3w gecombineerd met ataluren in de dosis gedefinieerd in het fase-1 onderzoek.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Systemische behandeling met intraveneus Pembrolizumab anti-PD1 monoklonale antilichamen door middel van 3-wekelijkse infusies, gecombineerd met orale ataluren driemaal daags, dagelijks gedurende de hele studie.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten lopen risico op de auto-immuun bijwerkingen die kunnen optreden bij anti-PD1-behandeling. Bovendien lopen patiënten risico op de bijwerkingen die

kunnen voortvloeien uit de behandeling met ataluren. Beide geneesmiddelen hebben een relatief mild toxiciteitsprofiel in vergelijking met alternatieve systemische behandelingsopties, namelijk tweedelijns chemotherapiebehandelingen. Bovendien zijn bij dMMR-patiënten de responspercentages die zijn beschreven met anti-PD1 monotherapie vergelijkbaar met die van chemotherapieregimes, maar is daarbij de responsduur na anti-PD1-behandeling gemiddeld langer. Behandeling met anti-PD1 gebaseerde immunotherapie is dus een aantrekkelijk optie, maar anti-PD1-therapie is niet beschikbaar als een standaardbehandelingsoptie voor deze patienten.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

- gemetastaseerde microsatelliet instabiele of stabiele kanker van de dikke darm of gemetastaseerde microsatelliet instabiele kanker van het endometrium of gemetastaseerde microsatelliet instabiele kanker van de maag of gemetastaseerde microsatelliet instabiele kanker van de dunne darm
- patient heeft ten minste 1 voorafgaand chemotherapie-regime ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten heeft een voorgeschiedenis van eerdere behandeling met anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137, anti-OX-40, anti-CD40 of anti-CTLA-4 antilichamen worden geexcludeerd.
- Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven, of verwachten zwanger te worden of kinderen krijgen binnen de geplande duur van het onderzoek (te beginnen met het pre-screening- of screeningbezoek tot 120 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling) worden geexcludeerd

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:	01-08-2019
Aantal proefpersonen:	47
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Translarna
Generieke naam:	Ataluren
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	CTIS2023-509457-31-00
EudraCT	EUCTR2017-004752-34-NL
CCMO	NL64152.018.18