

Een fase 2, open-label onderzoek met en behandelarm met monotherapie dostarlimab bij deelnemers met onbehandeld stadium II/III dMMR/MSI-H lokaal gevorderde kanker van het rectum

Gepubliceerd: 10-01-2023 Laatst bijgewerkt: 05-10-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509583-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Het inschatten van de werkzaamheid van dostarlimab bij deelnemers met dMMR/MSI-H rectaalkanker in stadium...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56158

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

219369

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

rectumkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: GlaxoSmithKline

Overige ondersteuning: GlaxoSmithKline B.V.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Dosarlimab, Rectum kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

cCR12 (volledige klinische respons) zoals beoordeeld op basis van onafhankelijke centrale beoordeling (independent central review, ICR), gedefinieerd als het behouden van cCR gedurende 12 maanden. De periode van 12 maanden start op het moment van de eerste ziektebeoordeling na de laatste dosis onderzoeksinterventie waaruit cCR beoordeeld op basis van ICR blijkt.

Secundaire uitkomstmaten

- cCR24 zoals beoordeeld op basis van ICR, gedefinieerd als het behouden van cCR gedurende 24 maanden. De periode van 24 maanden start op het moment van de eerste ziektebeoordeling na de laatste dosis onderzoeksinterventie waaruit cCR blijkt beoordeeld op basis van ICR.
- cCR36 zoals beoordeeld op basis van ICR, gedefinieerd als het behouden van cCR gedurende 36 maanden. De periode van 36 maanden start op het moment van de eerste ziektebeoordeling na de laatste dosis onderzoeksinterventie waaruit cCR beoordeeld op basis van ICR blijkt.
- EFS3 zoals beoordeeld door de onderzoeker, gedefinieerd als in leven blijven en zonder 1) ziekteprogressie die operatie verhindert, 2) lokaal recidief en 3) recidief op afstand, zoals beoordeeld door de onderzoeker 3 jaar na de eerste

dosis onderzoeksinterventie.

- EFS zoals beoordeeld door de onderzoeker, gedefinieerd als tijd vanaf de datum van de eerste dosis onderzoeksinterventie voor een van de volgende bijwerkingen: 1) progressie van de ziekte die een operatie verhindert, 2) lokaal recidief, 3) recidief op afstand (alle zoals beoordeeld door de onderzoeker) of 4) overlijden door welke oorzaak dan ook
- cCR12 volgens beoordeling van de onderzoeker
- cCR24 volgens beoordeling van de onderzoeker
- cCR36 volgens beoordeling van de onderzoeker
- ORR op basis van ICR, gedefinieerd als het bereiken van PR, nCR of cCR bij PIDA of ten minste 4 weken, maar niet langer dan 8 weken na PIDA voor deelnemers met nCR of iCR (PIDA 2)
- ORR bij PIDA volgens beoordeling van de onderzoeker
- Percentage orgaanbehoud na 3 jaar, gedefinieerd als het niet ondergaan van TME, als primaire behandeling of vanwege lokaal recidief of die geen permanent colostoma hebben gekregen, op enig moment tot 3 jaar
- Ziektespecifieke overleving (Disease-Specific Survival, DSS), gedefinieerd als tijd vanaf de datum van de eerste dosis onderzoeksinterventie tot overlijden vanwege de onderzochte ziekte
- DSS5, gedefinieerd als niet-overlijden vanwege de onderzochte ziekte 5 jaar na de eerste dosis onderzoeksinterventie
- OS, gedefinieerd als tijd vanaf de eerste dosis onderzoeksinterventie tot overlijden door welke oorzaak dan ook
- OS5, gedefinieerd als in leven zijn 5 jaar na de eerste dosis

onderzoeksinterventie

- Frequentie en ernst van bijwerkingen, ernstige bijwerkingen, immuungerelateerde bijwerkingen en bijwerkingen die leiden tot overlijden of het staken van de onderzoeksinterventie
- Serumconcentraties en PK-parameters (C-EOI en C_{dal}) voor dostarlimab
- Incidentie van ADA*s tegen dostarlimab

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

In de Verenigde Staten en Europa is de alom aanvaarde gebruikelijke zorg voor lokaal gevorderde rectaalkanker neoadjuvante therapie gevolgd door een operatie en adjuvante chemotherapie. Er is echter een steeds grotere hoeveelheid literatuur die behandeling ondersteunt met zowel gelijktijdige chemoradiotherapie als chemotherapie in de neoadjuvante setting. Helaas leidt chemo- en radiotherapie voor lokaal gevorderde rectaalkanker tot aanzienlijke morbiditeit bij patiënten, waaronder darm-, urinaire en seksuele disfunctie, secundaire maligniteit, onvruchtbaarheid en een aanzienlijk verminderde kwaliteit van leven.

Resultaten uit medisch-wetenschappelijke onderzoeken bij verschillende tumortypen hebben aangetoond dat anti-PD-1-antilichamen, waaronder dostarlimab, effectief zijn bij metastatische dMMR-tumoren onafhankelijk van het weefsel waarin ze zijn ontstaan.

Onderzoeken naar het gebruik van immuuntherapie in dMMR/MSI-H colonkanker in een vroeg stadium bieden nog meer ondersteuning voor het gebruik van immuuntherapie bij deze populatie.

Het doel van dit onderzoek is dostarlimab als monotherapie te bestuderen bij deelnemers met lokaal gevorderde mismatch-reparatiedeficiënte (dMMR)/microsatellietinstabiliteit-hoge (MSI-H) rectaalkanker die niet eerder zijn behandeld.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-509583-22-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

Het inschatten van de werkzaamheid van dostarlimab bij deelnemers met

dMMR/MSI-H rectaalkanker in stadium II/III (lokaal gevorderd) die niet eerder is behandeld.

Secundaire doelstellingen:

- Het nader inschatten van de werkzaamheid van dostarlimab bij deelnemers met dMMR/MSI-H rectaalkanker in stadium II/III (lokaal gevorderd) die niet eerder is behandeld.
- Het inschatten van de veiligheid en verdraagbaarheid van dostarlimab bij deelnemers met dMMR/MSI-H rectaalkanker in stadium II/III (lokaal gevorderd) die niet eerder is behandeld.
- Het beschrijven van de farmacokinetiek van dostarlimab bij deelnemers met dMMR/MSI-H rectaalkanker in stadium II/III (lokaal gevorderd) die niet eerder is behandeld.
- Het vaststellen van de immunogeniciteit van dostarlimab bij deelnemers met dMMR/MSI-H rectaalkanker in stadium II/III (lokaal gevorderd) die niet eerder is behandeld.

Onderzoeksopzet

Alle deelnemers ronden een geschiktheidsonderzoeksperiode van maximaal 28 dagen af om te beoordelen of ze in aanmerking komen voor deelname. Deelnemers die in aanmerking komen en die pathologisch bevestigde, eerder onbehandelde lokaal gevorderde rectaalkanker hebben die dMMR/MSI-H is (zoals vastgesteld door lokale tests) gaan meedoen aan de interventieperiode en worden behandeld met intraveneus dostarlimab 500 mg om de 3 weken gedurende 9 kuren, hoewel de onderzoeksinterventie voortijdig kan worden gestaakt in het geval van ziekteprogressie of onverdraagbare toxiciteit. Farmacokinetische en immunogeniciteitsmonsters worden op bepaalde tijdstippen afgenomen bij alle deelnemers. De veiligheidsbeoordeling bestaat onder andere uit de verzameling van tijdens de behandeling optredende bijwerkingen, klinische laboratoriumbeoordelingen, electrocardiogrammen, performancestatus volgens de Eastern Cooperative Oncology Group, lichamelijke onderzoeken, gelijktijdige geneesmiddelen en lichaamsfuncties.

Als, op welk moment dan ook tijdens de toediening van de onderzoeksinterventie, bij de deelnemer sprake is van bewijs van ziekteprogressie, wordt hij/zij overgezet op de behandeling volgens de gewone medische zorg. Deze wordt gekozen naar het oordeel van de onderzoeker. Details over de geselecteerde volgende antikankerbehandeling, de reactie erop en overlevingsuitkomsten van deze deelnemers worden verzameld. Elke deelnemer die volledige klinische respons behaalt vóór het einde van de interventieperiode blijft de onderzoeksinterventie krijgen.

Na afronding van de interventieperiode ondergaan deelnemers na de interventie een ziektebeoordeling, waaronder endoscopie, rectale MRI en CT van borst, buik en bekken. Deze beoordelingen worden bestudeerd om de klinische respons vast te stellen. Behandelbeslissingen worden genomen op basis van de beoordeling van de onderzoeker van de klinische respons.

Als de deelnemer aan de criteria voor klinische respons voldoet, begint hij/zij de niet-operatieve behandelperiode. Als de respons van de deelnemer minder is

dan de klinische respons gaan hij/zij verder met de behandeling volgens de gewone medische zorg.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dostarlimab 500 mg intraveneus om de 3 weken gedurende 9 kuren

Inschatting van belasting en risico

De volgende bijwerkingen komen zeer vaak voor (meer dan 1 per 10 mensen):

- Te weinig rode bloedcellen. Dit kan leiden tot bloedarmoede, wat zich kenmerkt door vermoeidheid en kortademigheid en waarvoor eventueel een bloedtransfusie nodig is.
- Traag werkende schildklier
- Misselijkheid
- Braken
- Diarree of frequente dunne ontlasting
- Jeuk
- Huiduitslag
- Koorts
- Verhoogde leverwaarden in het bloed

De volgende bijwerkingen komen geregeld tot vaak voor (tot 1 op de 10 mensen):

- Verminderde productie van bijnierschors hormonen. Dit kan zich uiten als een gevoel van zwakte/slapte en lage bloeddruk
- Te snel werkende schildklier
- Ontsteking van de longen, met kortademigheid en benauwdheid
- Ontsteking van de alveesklier, wat pijn in de bovenbuik kan geven. Ernstige vormen gaan gepaard met misselijkheid, braken, koorts en versnelde hartslag.
- Ontsteking in de dikke darm, wat buikpijn of diarree kan geven.
- Spierpijn
- Koude rillingen

De volgende bijwerkingen komen weinig voor (tot 1 op de 100 mensen):

- Afbraak van rode bloedcellen. Dit heet autoimmuun hemolytische anemie, en kan vermoeidheid, duizeligheid, geelzucht of snelle hartslag veroorzaken
- Ontsteking van de schildklier
- Ontsteking van de hypofyse (hormoonklier in de hersenen)
- Ernstig ontregelde diabetes met zeer hoge bloedsuikerspiegels
- Insulineafhankelijke diabetes (type 1)
- Ontsteking van de slokdarm
- Ontsteking van de hersenen
- Ontsteking van het oog, met roodheid, wazig zien of verlies van het zicht
- Ontsteking van de hartspier
- Ontsteking van de lever
- Reumatische pijn in verschillende spiergroepen (genaamd polymyalgia reumatica)

- Ontsteking van de nieren
- Myasthenia gravis (ziekte met spierzwakte in het hele lichaam)
- Gewrichtsontsteking ontstaan door het eigen afweersysteem
- Ontsteking van het maagslijmvlies
- Ontsteking van de dunne darm
- Ontsteking van de bloedvaten in het maagdarmsstelsel
- Ontsteking van de spieren, gepaard gaand met spierzwakte, zwelling en pijn
- Ontsteking in het gehele lichaam, wat leidt tot of koorts of juist een lage lichaamstemperatuur, lage bloeddruk, versnelde hartslag, versnelde ademhaling en ofwel te veel ofwel te weinig witte bloedcellen.
- Infusiegerelateerde reacties. Deze kunnen optreden binnen 24 uur na een intraveneuze infusie of injectie maar kunnen ook nog tot ongeveer 2 weken later optreden. Symptomen zijn duizeligheid, flauwvallen, flushing (roodheid en warme opvliegers in gelaat), uitslag, koorts, koude rillingen, kortademigheid, te hoge of te lage bloeddruk, toegenomen hartslag, zwelling van lippen, tong of gelaat, misselijkheid/beroerd voelen, rug pijn of pijn op de injectieplaats. Infusiegerelateerde reacties zijn in principe omkeerbaar met behandeling, maar kunnen zeer ernstig en zelfs levensbedreigend zijn.

De volgende bijwerkingen zijn zeldzaam maar kunnen ernstig zijn en zijn immuun-gerelateerd en zijn gezien bij monotherapie met dostarlimab (als het als enige geneesmiddel gegeven wordt) maar ook bij behandelcombinaties met dostarlimab:

- Overactieve immuuncellen. Het afweersysteem werkt dan te hard, wat schade geeft aan de lichaamsweefsels en organen. Dit kan gepaard gaan met een oncontroleerbare koorts, vergrote milt, tekort aan bloedcellen en leverafwijkingen. Dit is een ernstige aandoening die levensbedreigend/fataal kan zijn (genaamd hemofagocyttaire lymfocytose).
- Een neurologisch ziektebeeld waarbij het afweersysteem delen van het zenuwstelsel aanvalt. Hier kunnen tintelingen in handen en voeten bij optreden, maar ook pijn, spierzwakte en problemen met de coördinatie (Guillain-Barré syndroom).

Risico's van de metingen:

- Bloedafname: pijn, bloeditstorting, irritatie of roodheid rondom de prikplaats, flauwvallen/licht in het hoofd kan optreden. In zeldzame gevallen treedt infectie en/of zwelling en roodheid op rondom een bloedvat.
- ECG: huiduitslag of irritatie van de plakkers
- CT-scan: blootstelling aan straling (totaal 171 mSv) en allergische reactie op contrastvloeistof (mild tot ernstig (met ademhalingsproblemen en shock)). Ook kan de injectie van contrastvloeistof pijn, zwelling, bloeditstorting, irritatie of roodheid geven rondom de injectieplaats. In zeldzame gevallen kan infectie optreden.
- Biopsie tijdens endoscopie: ongemak, flauwvallen, gevoeligheid of een beurs of pijnlijk gevoel, zwelling of littekenvorming op de plek van het biopt. In zeldzame gevallen kan er een infectie optreden rondom de biopsieplaats.

Risico ten aanzien van het verwachte resultaat van de behandeling:
Dostarlimab is in de experimentele fase bij mensen met rectumkanker. Een ander, huidig onderzoek met dostarlimab bij patiënten met vroeg stadium rectumkanker laat tot dusver zien dat dostarlimab patiënten kan helpen bij het gedurende een langere periode uitstellen van operatie, chemotherapie en bestraling. Er is echter een risico dat behandeling tijdens deze studie niet leidt tot de gewenste ziekteremissie. Dan wordt er alsnog overgegaan op de standaardzorg bestaande uit chemotherapie, bestraling en/of een operatie.

Contactpersonen

Publiek

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H
Amersfoort 3811 LP
NL

Wetenschappelijk

GlaxoSmithKline

Van Asch van Wijckstraat 55H
Amersfoort 3811 LP
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. Is minimaal 18 jaar (of de lokale wettelijke meerderjarigheid) op het moment van ondertekening van het ICF
 2. Heeft histologisch bevestigde, lokaal gevorderde rectumadenocarcinoom in stadium II tot III (T3-T4, N0 of elke T, N+).
 3. Heeft een radiologisch en endoscopisch beoordeelbare ziekte.
 4. Heeft een tumor die de aanwezigheid aantoont van ofwel:
 - a. dMMR-status; de MMR-status moet worden bepaald aan de hand van IHC voor MMR-eiwitexpressie (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) waar het verlies van 1 of meer eiwitten wijst op dMMR; MMR-status kan lokaal worden bepaald of door het centrale laboratorium; of
 - b. MSI-H-fenotype zoals aangetoond aan de hand van polymerasekettingreactie of weefselsequentieanalyse van de volgende generatie; MSI-H kan lokaal worden bepaald.
- OPMERKING: Deelnemers van wie bekend is dat ze het syndroom van Lynch hebben en die een specifieke kiembaan-gerelateerde mutatie hebben in een MMR-gen (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 of EPCAM), komen mogelijk in aanmerking voor deelname.
5. Heeft een gearriveerd FFPE-weefselmonster dat beschikbaar moet zijn en moet worden verstrekt aan het centrale laboratorium voor tests tijdens het geschiktheidsonderzoek. Als er geen gearriveerd weefsel beschikbaar is, is een verse baselinebiopsie nodig.
 6. Een vrouwelijke deelnemer komt in aanmerking voor deelname als ze niet zwanger is of borstvoeding geeft en als een vrouw die zwanger kan worden een anticonceptiemethode gebruikt die zeer effectief is
 7. Heeft een ECOG-performancestatus van 0 of 1.
 8. Heeft voldoende orgaanfunctie zoals vastgelegd in tabel 8 van het protocol.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Heeft een metastatische ziekte op afstand.
2. Heeft eerder bestraling, een systemische therapie of een operatie ondergaan voor de behandeling van rectumkanker. Opmerking: een endoscopisch geleide biopsie wordt niet als operatie gezien.
3. Heeft een tumor die, naar het oordeel van de onderzoeker, symptomatische darmobstructie veroorzaakt of waarvoor om een andere reden een lokale ingreep nodig blijkt of met spoed nodig is.
4. Heeft een bekende andere maligniteit met ziekteprogressie of waarvoor in de afgelopen 2 jaar actieve behandeling nodig was. Uitzonderingen zijn onder andere behandelde oppervlakkige vormen van huidkanker, oppervlakkige vormen van blaaskanker en andere vormen van kanker in situ.
5. Is naar de mening van de onderzoeker immuungecompromitteerd.

6. Heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling nodig was, zie protocol 5.2.1. punt 6 voor details.
 7. Kan geen MRI ondergaan.
 8. Heeft last gehad van de volgende symptomen bij eerdere immuuntherapie: zie protocol 5.1.1. punt 8 voor details
 9. Heeft een zware operatieve ingreep of open biopsie ondergaan of heeft traumatisch letsel gehad in de 28 dagen vóór inschrijving in het onderzoek.
 10. Heeft een voorgeschiedenis van interstitiële longziekte of pneumonitis.
 11. Heeft cirrose of op dit moment een instabiele lever- of galziekte volgens beoordeling door de onderzoeker, zie protocol 5.2.1. punt 11 voor details.
 12. Deelnemer heeft een voorgeschiedenis of huidig bewijs van een medische aandoening, behandeling of laboratoriumafwijking die mogelijk een verstorende invloed heeft op de onderzoeksresultaten, die de deelname voor de volledige duur van de onderzoeksbehandeling zou kunnen beïnvloeden of die erop wijst dat deelname niet in het belang van de deelnemer is, naar de mening van de onderzoeker.
 13. Heeft een voorgeschiedenis of bewijs van hartafwijkingen zoals ernstige, ongecontroleerde hartritmestoornissen of klinisch significante afwijkingen op het ECG in de 6 maanden vóór inschrijving in het onderzoek, zie protocol 5.2.1. punt 14 voor details.
 14. Krijgt een andere antikanker- of experimentele behandeling, zie protocol 5.2.1. punt 15 voor details.
 15. Krijgt immuunonderdrukkende geneesmiddelen.
 16. Heeft systemische corticosteroiden gekregen (>10 mg prednison(equivalent) per dag) in de 7 dagen na de eerste dosis onderzoeksinterventie, zie protocol 5.2.1. punt 17 voor details.
 17. Heeft in de 30 dagen vóór inschrijving in het onderzoek een levend vaccin gekregen, zie protocol 5.2.1. punt 18 voor details.
 18. Heeft of is van plan een orgaan- of stamceltransplantatie te ondergaan waarbij gebruik wordt gemaakt van donorstamcellen (allogene stamceltransplantatie)
 19. Heeft een vastgelegde aanwezigheid van HBsAg bij het geschiktheidsonderzoek, een positieve HCV-antilichaamtestuitslag bij het geschiktheidsonderzoek, een positieve HCV RNA-testuitslag bij het geschiktheidsonderzoek,
 20. een bekende voorgeschiedenis van een hiv-infectie, zie protocol 5.2.1. punt 19, 20, 21 & 22 voor details.
- Raadpleeg voor een uitgebreide lijst met exclusiecriteria rubriek 5.2.1 van het protocol.

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:	22-08-2023
Aantal proefpersonen:	5
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Jemperli
Generieke naam:	Dostarlimab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	MEC-U: Medical Research Ethics Committees United (Nieuwegein)

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
Ander register	219369
CTIS	CTIS2023-509583-22-00
EudraCT	EUCTR2022-003289-18-NL
CCMO	NL83464.100.22