

Gerandomiseerde fase II, 2-armige studie van Pembrolizumab na een hoge dosis bestraling (SBRT) versus Pembrolizumab alleen bij patiënten met gevorderd niet-kleincellige longkanker.

Gepubliceerd: 27-03-2015 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

Primaire doelstelling: Observeren van een toename van het totale responspercentage van 20% in de 'pembrolizumab alleen'-arm tot 50% in de 'pembrolizumab na SBRT'-arm bij 12 weken. Secundaire doelstellingen: - Ziektecontrole (%),...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44895

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Pembrolizumab na SBRT versus Pembrolizumab bij gevorderd NSCLC. PEMBRO-RT

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, Niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Merck Sharp & Dohme (MSD)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gerandomiseerd, Gevorderd NSCLC, Hoge dosis radiotherapie (SBRT), Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaat: totale responspercentage bij 12 weken

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten: ziektecontrole (%), progressie vrije overleving, algehele overleving en toxiciteit

Verkennde uitkomstmaten: biomarkers

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de beschikbaarheid van geaccepteerde tweedelijns chemotherapieën, zijn patiënten met terugkerende NSCLC nog steeds snel progressief; hebben significante bijwerkingen en sterven aan de ziekte. Daarom moeten er nieuwe behandelingsopties worden bestudeerd.

Onlangs hebben immuun checkpoint-remmers de aandacht getrokken en hebben aangetoond dat ze zowel effectiviteit en een zeer goed toxiciteits-profiel hebben. Een van deze type geneesmiddelen is de anti-PD1 monoclonaal antilichamen en deze zijn momenteel getest in verschillende tumortypen, met inbegrip van NSCLC.

Radiotherapie (Stereotactische lichaams radiotherapie (SBRT) of hoog gefractioneerde standaard radiotherapie) kan met succes aan kleine tumoren gegeven worden. SBRT heeft aangetoond dat het een succesvolle behandeling is

voor longtumoren met een grootte van < 5 cm. SBRT kan in gevarieerde dosis tot 3×18 Gy gegeven worden. De toxiciteit is zeer beperkt, maar de behandeling is tot nu toe beperkt tot begin stadia van longkanker of oligometastatische ziekte. Andere organen die geschikt zijn voor SBRT zijn primaire tumoren en/of metastasen bijvoorbeeld hersenen, lever, bijnier en bot (wervelkolom) tumoren.

De traditionele, palliatieve rol van radiotherapie in metastatische ziekte ontwikkelt zich nu tot die van een krachtige initiator voor immunotherapie. Uit verschillende preklinische studies is gebleken dat direct na radiotherapie de expressie van tumor-antigenen omhoog zijn gereguleerd en dus zou kunnen leiden tot veranderingen in de immuunrespons van het lichaam. In dit stadium is weinig bekend over de impact van verschillende totale dosis en fractionering regimes op de anti-tumor immuunreactie. Zowel SBRT als standaard palliatieve behandeling regimes zoals 5×4 Gy blijken succesvol te zijn. Daarom is het van groot belang om te onderzoeken wat het effect van een behandeling met radiotherapie, direct gevolgd door toediening van pembrolizumab is en vergelijk deze resultaten met de behandeling van pembrolizumab (alleen).

Aangezien PD-L1 expressie nog niet gevalideerd is als beste marker voor immuun modulatie, is het noodzakelijk dat deze studie begeleid zal worden met een translationeel onderzoek dat zich concentreert op factoren die betrokken zijn bij de immuunrespons.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: Observeren van een toename van het totale responspercentage van 20% in de 'pembrolizumab alleen'-arm tot 50% in de 'pembrolizumab na SBRT'-arm bij 12 weken.

Secundaire doelstellingen:

- Ziektecontrole (%), gedefinieerd als het percentage patiënten dat een complete respons, partieële respons of stabiele ziekte heeft bij 12 weken,
- Progressie vrije overleving, gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en ziekte progressie of dood,
- Algehele overleving, gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en dood (van elke oorzaak)
- Toxiciteit

Verkennde doelstellingen:

Gepaard tumor materiaal en bloed monsters zullen gebruikt worden voor het identificeren van mogelijke nieuwe biomarkers voor het selecteren van patiënten die van immunotherapie profiteren kunnen. Tumor weefsel zal onderzocht worden op tenminste de volgende expressies: PD-L1 expressie (DAKO kit); PD1 expressie; Tregs; NK infiltratie; CD3 +, CD8 + CD45RO T-cellen en M2 macrofagen. Vloeiende fase biopsieën (perifeer bloed) zullen worden verzameld voor verdere analyse en vergelijkende studies.

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, drielijks, gerandomiseerde 2-armige fase 2 studie waarbij pembrolizumab behandeling alleen met pembrolizumab na SBRT wordt vergeleken.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen worden gerandomiseerd in twee armen: Arm 1: Hoge dosis straling (SBRT) gevolgd door pembrolizumab behandeling binnen 7 dagen na beëindiging SBRT Arm 2: pembrolizumab behandeling Er is een stratificatie voor nooit/nauwelijks rokers vs huidige/recente rokers gepland in deze studie. De behandelingsduur van pembrolizumab (na 1 jaar) mag verlengd worden naar 2 jaar, indien er geen ernstige toxiciteit is opgetreden en het in het belang van de patient is.

Inschatting van belasting en risico

- Bloedafname: bloed afnemen uit de arm kan pijn, een blauwe plek, licht gevoel in het hoofd, en in zeldzame gevallen een infectie veroorzaken.
- IV-lijn: kan ongemak, irritatie, lichte blauwe plek, bloeding, lekken van het opgeloste onderzoeksmiddel, en in zeldzame gevallen infectie, misselijkheid en licht gevoel in het hoofd veroorzaken. Omdat Pembrolizumab een antilichaam is, is er de mogelijkheid dat er een acute infusiereactie plaatsvindt. Dit zijn bijwerkingen die tijdens of onmiddellijk na toediening van Pembrolizumab optreden. Mogelijke tekenen en symptomen kunnen zijn: Verandering in bloeddruk; hoesten; duizeligheid; snelle hartslag; het koud hebben; het gevoel dat de tong opzwelt of dat de luchtwegen worden afgesloten en moeite hebben met ademen; koorts; hoofdpijn; gewrichtspijn; spierpijn; misselijkheid; huiduitslag, netelroos of jeuk; kortademigheid; zweten; vermoeidheid; braken.
- ECG: de procedure kan minimaal ongemak veroorzaken tijdens het aanbrengen en verwijderen van de ecg-elektrodes op en van de huid.
- CT-scan: voor het maken van een CT-scan wordt gebruik gemaakt van straling. CT-scans kunnen worden gedaan met of zonder orale of intraveneuze contrastmiddelen. De scan kan 30-90 minuten duren, afhankelijk van de delen van het lichaam die worden gescand en de soort scanner.
- Tumorbiopsie: Een biopsie laten verrichten kan pijn, een blauwe plek, bloeding, roodheid, lage bloeddruk, zwelling en/of infectie op de plaats van de biopsie veroorzaken. Het anestheticum kan mogelijk een allergische reactie geven. Op de plek waar biopsie is verricht kan een litteken ontstaan. Indien een tumor in de long wordt aangeprikt kan een klaplong ontstaan.
- De CBCT die wordt gemaakt tijdens elke bestralingsbehandeling voegt een heel klein beetje extra straling toe die verwaarloosbaar is ten opzichte van de bestralingsbehandeling. De bestralingsbehandeling zelf kan moeheid, slikklachten

en lichte huidirrataties veroorzaken. Mocht patient op en rond de rib worden bestraald dan kunnen pijnklachten ontstaan na de bestraling die goed te behandelen zijn met pijnstillers en daarna ook meestal verdwijnen.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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. Bereid en in staat schriftelijk geïnformeerde toestemming te geven voor het onderzoek.

2. Leeftijd ≥ 18 jaar op de dag van ondertekening van het toestemmingsformulier.
3. Heeft meetbare ziekte gebaseerd op RECIST 1.1.
4. Moet nieuw verkregen weefsel van een core of excisie biopt van een tumor lesie aanleveren en moet bereid zijn om een tweede biopt te laten uitvoeren van een niet-bestraalde lesie na de bestraling en immuun-modulerende behandeling.
5. Heeft een performance status van 0 of 1 op een ECOG-performance schaal.
6. Stadium IV NSCLC; behandeld met tenminste 1 chemotherapie regiem
7. Heeft tenminste 2 aparte (gemetastaseerde) lesies waarvan 1 geschikt is voor bestraling met een grootte van < 5 cm.
8. Demonstreert adequate orgaan functie:
ANC $\geq 1,500$ /mCL; Thrombocyten $\geq 100,000$ / mCL; Hemoglobine ≥ 9 g/dL of ≥ 5.6 mmol/L; Serum creatinine ≤ 1.5 X ULN OF gemeten of berekende creatinine klaring (GFR mag ook gebruikt worden opv creatinine of creatinine klaring) ≥ 50 mL/min voor patiënten met creatinine waarden > 1.5 X institutionele ULN; Serum totale bilirubin ≤ 1.5 X ULN OF Direct bilirubin $\leq$ ULN voor patiënten met totale bilirubin waarden > 1.5 ULN; AST (SGOT) en ALT (SGPT) ≤ 2.5 X ULN OF ≤ 5 X ULN voor patiënten met lever metastasen; INR of PT en aPTT ≤ 1.5 X ULN tenzij de patient anticoagulatie therapie krijgt zolang PT of PTT zich binnen het bereik van de therapeutische anticoagulantia bevindt.
Alle screening labs moeten binnen 10 dagen voor start van de behandeling plaatsvinden.
9. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve urine of serum zwangerschapstest hebben binnen 72 uur voorafgaand aan de eerste dosis van de studiemedicatie. Als de urine test positief is of de test kan niet als negatief beschouwd worden, is een serum zwangerschapstest vereist.
10. Vrouwelijk patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten bereid zijn om 2 contraceptieve methoden te gebruiken of moeten chirurgisch gesteriliseerd zijn of moeten zich onthouden van heterosexuele activiteit gedurende de studie t/m 120 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling (Zie ook sectie 5.7.2. van het protocol). Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd zijn degenen die niet chirurgisch gesteriliseerd zijn of niet > 1 jaar vrij zijn van menstruaties.
11. Mannelijke patiënten moeten een adequate contraceptieve methode gebruiken, startend vanaf de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling t/m 120 dagen na de laatste dosis van de onderzoekbehandeling.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Doet momenteel mee of heeft deelgenomen aan een studie met een onderzoeksmiddel of een onderzoekshulpmiddel binnen 4 weken voor start van de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling.
2. Heeft een diagnose van immunodeficiëntie of heeft systemische behandeling met steroïden of enige andere vorm van immunosuppressieve therapie ontvangen binnen 7 dagen vóór de eerste dosis van de behandeling.

3. Heeft een voorafgaande monoclonaal antilichaam binnen 4 weken voor studiedag 1 gekregen of is niet hersteld (dwz. $\leq$ Graad 1 of bij start) van adverse events die het gevolg zijn van middelen die meer dan 4 weken geleden gegeven zijn.
4. Heeft een voorafgaande chemotherapie of 'targeted small molecule' therapie binnen 4 weken voor studiedag 1 gekregen of is niet hersteld (dwz. $\leq$ Graad 1 of bij start) van adverse events die het gevolg zijn van het eerder gegeven middel.
 - Opmerking: Patiënten met $\leq$ graad 2 neuropathie zijn een uitzondering op dit criterium en kunnen in aanmerking komen voor de studie.
 - Opmerking: Als patiënten een grote chirurgische operatie hebben ondergaan, moeten ze voldoende hersteld zijn van de toxiciteit en/of complicaties van de interventie voor het begin van de therapie.
5. Is eerder behandeld met radicale radiotherapie voor een tumorlocatie binnen 6 maanden voor studiedag 1.
6. Een bekende maar onbehandelde drijvende mutatie van het EGFR gen of ALK translocatie.
7. Een bekende voorgeschiedenis heeft van gelijktijdige maligniteit dat progressief is of actieve behandeling vereist.

Uitzonderingen zijn basaal cel carcinoom van de huid, plaveiselcel carcinoom van de huid, of in situ baarmoederhalskanker dat potentiële curatieve therapie heeft ondergaan.
8. Heeft bekende actieve metastasen in the centrale zenuwstelsel (CZS) en/of meningitis carcinomatosa. Proefpersonen met eerder behandelde hersenmetastasen kunnen deelnemen, mits zij stabiel zijn (geen aanwijzingen voor progressie volgens de scans gedurende tenminste 6 weken voor de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling en elk neurologisch symptoom weer terug op baseline is), er geen aanwijzingen zijn voor nieuwe of groeiende hersenmetastasen, en zij tenminste 14 dagen voor de onderzoeksmedicatie geen steroïden gebruiken.
9. Heeft een actieve auto-immuunziekte die systemische behandeling vereist in de afgelopen 3 maanden of een gedocumenteerde voorgeschiedenis van klinisch ernstige auto-immuunziekte, of een syndroom dat systemische steroïden of immuunsuppressiva behoeft. Proefpersonen met vitiligo of verdwenen kinderastma/atopie zijn een uitzondering op deze regel. Proefpersonen bij wie intermitterend gebruik van bronchodilatoren of lokale steroïdeninjecties nodig is, worden niet uitgesloten van het onderzoek. Proefpersonen met hypothyreoïdie die stabiel zijn met hormoonvervanging of Sjörger's syndroom zullen niet worden uitgesloten van het onderzoek.
10. Heeft bewijs van symptomatische interstitiële longziekte of een (niet-infectieuze) pneumonitis in de voorgeschiedenis, die steroïden vereist of een actuele pneumonitis.
11. Heeft een actieve infectie waarvoor systemische therapie nodig is.
12. Heeft een voorgeschiedenis of huidig bewijs van enige conditie, therapie of laboratorium afwijking die mogelijk de resultaten van het onderzoek kunnen beïnvloeden, mogelijk interfereren met de deelname van de patiënt gedurende het hele onderzoek, of niet in het beste belang van de patiënt is om deel te nemen aan het onderzoek, in de opinie van de behandelend arts.
13. Is bekend met psychiatrische afwijkingen of middelenmisbruik dat zou interfereren met coöperatie met de vereisten van het onderzoek.

14. Is zwanger of geeft borstvoeding, of is van plan zwanger te worden of zich voort te planten gedurende het onderzoek, beginnend vanaf de pre-screenings- of screeningsvisite tot aan 120 dagen na de laatste dosis van de onderzoeksbehandeling.
15. Is eerder behandeld met een anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 of anti-cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd antigeen-4 (CTLA-4) antilichaam (waaronder ipilimumab of een ander antilichaam of geneesmiddel dat zich specifiek richt op costimulatie- of checkpoint routes van T-cellen).
16. Heeft een bekende voorgeschiedenis van het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) (HIV 1/2-antilichamen).
17. Heeft bekende actieve hepatitis B (bv, HBsAg reactief) of Hepatitis C (bv., HCV RNA (kwalitatief)).
18. Heeft een levend vaccin binnen 30 dagen voor de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling gekregen.
19. Heeft een grote chirurgische operatie of grote bloedtransfusies (>3 zakken) in de voorgaande 3 maanden gehad.

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:	17-07-2015
Aantal proefpersonen:	74
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Pembrolizumab
Generieke naam:	nog niet bekend

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-06-2015
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2016

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-10-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-01-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
EudraCT	EUCTR2014-005118-49-NL
CCMO	NL51468.031.14