

Een fase 3, gerandomiseerd, open-label onderzoek naar pralsetinib versus standaardzorg voor eerstelijnsbehandeling van RET-fusie-positief, gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom

Gepubliceerd: 27-09-2021 Laatste bijgewerkt: 14-09-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505035-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Deze studie is bedoeld om de werkzaamheid van pralsetinib te beoordelen in vergelijking met het door de onderzoeker gekozen op...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50248

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BO42864 AcceleRET

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

Gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom

Aandoening

Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Roche Nederland B.V.

Overige ondersteuning: F.Hoffmann-La Roche Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Fase 3, Gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom, Pralsetinib, RET-fusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf randomisatiedatum tot de eerste gedocumenteerde progressieve ziekte (PD), zoals beoordeeld door geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (BICR) volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors versie 1.1 (RECIST v1.1) of overlijden als gevolg van elke oorzaak, welke zich het eerst voordoet

Secundaire uitkomstmaten

1. Objectief responspercentage (ORR) gedefinieerd als het percentage deelnemers met een CR of een PR bij twee opeenvolgende gelegenheden = 4 weken na elkaar, zoals beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1
2. Totale overleving (OS), gedefinieerd als de tijd tot randomisatiedatum tot overlijden als gevolg van welke oorzaak dan ook.
3. Incidentie en ernst van bijwerkingen, met de ernst, zoals bepaald volgens de National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events versie 5.0
4. Verandering van baseline in ECOG-prestatiestatus
5. Verandering van baseline in gerichte vitale functies

6. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in gerichte klinische laboratoriumtestresultaten
7. Responsduur (DOR), gedefinieerd als de tijd vanaf het eerste optreden van een gedocumenteerde objectieve respons op ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook (wat het eerst voorkomt), zoals beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1
8. Disease control rate (DCR), gedefinieerd als het percentage deelnemers dat de beste respons van CR, of PR of SD ervaart, zoals beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1
9. Clinical Benefit Rate (CBR), gedefinieerd als het percentage deelnemers die de beste SD-respons ervaren met een minimumduur van 6 maanden, een CR of een PR, zoals beoordeeld door BICR volgens RECIST v1.1
10. Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde in PRO's van gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven, longkanker-gelateerde symptomen en hun impact op het functioneren.
11. Tijd tot bevestigde verslechtering van door de deelnemer gemeld lichamelijk functioneren en gezondheid

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pralsetinib (ook bekend als RO7499790) is een krachtige en selectieve remmer van oncogene herschikt tijdens transfectie (rearranged during transfection, RET) wijzigingen. RET-receptortyrosinekinase wordt tot expressie gebracht in verscheidene neurale, neuro-endocriene en urogenitale weefselsoorten die normaal gesproken ligand- en co-receptorbinding nodig hebben voor activering. Oncogene RET-herschikkingen zijn vastgesteld bij 1-2% van de niet-kleincellige

longcarcinomen (NSCLC) (Lin et al, 2015). Deze herschikkingen produceren gewoonlijk chimere transcripts die een fusie-eiwit coderen dat bestaat uit het RET-kinasedomein gekoppeld aan een eiwit met een dimerisatiedomein (bijv. KIF5B, CCDC6, NCOA4), wat leidt tot een constitutief actieve kinase die tumorgenese bevordert.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-505035-12-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Deze studie is bedoeld om de werkzaamheid van pralsetinib te beoordelen in vergelijking met het door de onderzoeker gekozen op platina gebaseerde chemotherapie-regime voor patiënten met gemetastaseerd NSCLC met een oncogene RET-fusie en die geen eerdere systemische therapie hebben gekregen.

Primair:

- Om te beoordelen of pralsetinib de progressievrije overleving (PFS) verbetert in vergelijking met de keuze van de onderzoeker voor platinabevattende antikankerbehandelingsregimes voor patiënten met RET-fusie-positief gemetastaseerd NSCLC

Ondergeschikt:

- Om de werkzaamheid van pralsetinib te evalueren in vergelijking met de keuze van de onderzoeker voor SOC-platina-bevattende antikankerbehandelingsregimes
- Om de algehele overleving (OS) te evalueren
- Om het veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel van pralsetinib te evalueren in vergelijking met de door de onderzoeker gekozen SOC-platinabevattende antikankerbehandelingsregimes
- Om aanvullende metingen van antikankeractiviteit te vergelijken, waaronder de duur van de respons, het percentage ziekte controle en het percentage klinische voordelen
- Om de werkzaamheid van pralsetinib versus SOC-antikankerbehandeling te evalueren aan de hand van door de patiënt gerapporteerde eindpunten.

Onderzoeksopzet

Dit is een internationaal, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek dat is opgezet om te evalueren of de krachtige en selectieve RET-remmer, pralsetinib, de uitkomst verbetert wanneer het wordt vergeleken met een platinumbevattend chemotherapieregime gekozen door de onderzoeker uit een lijst van standaardzorgbehandelingen, zoals hoofdzakelijk gemeten aan de hand van de PFS, voor patiënten met RET-fusie-positief gemetastaseerd NSCLC die geen eerdere systemische antikankerbehandeling voor gemetastaseerde ziekte hebben gekregen. Het is de bedoeling om alle onderzoeksbezoeken poliklinisch uit te voeren, maar ze kunnen indien nodig ook tijdens een ziekenhuisopname worden uitgevoerd. Geïnformeerde toestemming kan worden verkregen maximaal 42 dagen (6 weken) vóór de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel op C1D1. Na de geïnformeerde

toestemming wordt tijdens de screeningsperiode geëvalueerd of de patiënten voor het onderzoek in aanmerking komen, wat moet worden voltooid binnen 28 dagen of minder vóór de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Om de geschiktheid voor het onderzoek te bepalen, kan de RET-fusiestatus lokaal of centraal worden bepaald. Voor alle patiënten moeten echter bij aanvang van het onderzoek tumorweefselmonsters worden ingeleverd voor bevestiging van de RET-status aan de hand van centrale testen.

Nadat de beoordelingen voor de screening zijn uitgevoerd, worden de patiënten willekeurig toegewezen, in een verhouding van 1:1, aan 1 van de 2 behandelingsgroepen: groep A (pralsetinib) of groep B (een platinumbevattend chemotherapieregime naar keuze van de onderzoeker uit een lijst van standaardzorgbehandelingen met of zonder pembrolizumab).

Hoofdbehandelingsperiode:

Gedurende de hoofdbehandelingsperiode krijgen de patiënten die zijn gerandomiseerd naar groep A pralsetinib door middel van dagelijkse orale (per os, PO) toediening in een dosis van 400 mg in doorlopende behandelingscycli van 21 dagen. Patiënten mogen pralsetinib blijven krijgen tot toxiciteit dat verhindert, centraal bevestigde ziekteprogressie, therapie-ontrouw, intrekking van de toestemming, overlijden, of afsluiting van het onderzoek door de sponsor. Patiënten die worden gerandomiseerd naar groep B krijgen 1 van de volgende platinumbevattende chemotherapieregimes gebaseerd op standaardzorgbehandelingscycli zoals bepaald door de behandelende onderzoeker.

Niet-plaveiselcel histologie

- Carboplatine of cisplatine / pemetrexed (met vitaminesupplementatie)
- Pembrolizumab / carboplatine of cisplatine / pemetrexed (met vitaminesupplementatie)

Plaveiselcel histologie:

Carboplatine of cisplatine / gemcitabine platinumbevattend chemotherapieregime naar keuze van de onderzoeker kan worden voortgezet in overeenstemming met de standaardzorg (vier behandelingscycli van 3 weken). Patiënten met niet-plaveiselcel histologie die carboplatine- of cisplatinebevattende behandelingen krijgen, kunnen optimaal daaropvolgend pemetrexed (en pembrolizumab, indien daarvoor werd gekozen) als onderhoud krijgen gedurende maximaal 2 jaar, tenzij eerder stopgezet wegens toxiciteit, bevestigde ziekteprogressie, therapie-ontrouw, intrekking van de toestemming, overlijden, of afsluiting van het onderzoek door de sponsor.

Alle patiënten komen naar het onderzoekscentrum op C1D1 voor de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel; opvolging van de veiligheid (inclusief ECOG PS-beoordeling, lichamelijk onderzoek, vitale functies, elektrocardiogram (ecg), veiligheidslaboratoriumtests, noteren van AE*s en gelijktijdige medicatie, enz.); QoL-vragenlijsten, monsterafname voor biomarkers; en PK-beoordelingen. Tijdens de hele onderzoeksbehandeling worden regelmatig extra onderzoeksbezoeken uitgevoerd voor beoordelingen van de veiligheid en PK, volgens het Schema van Beoordelingen (SvB). Ziektebeoordelingen worden uitgevoerd na 6 weken en 12 weken, daarna om de 9 weken gedurende de eerste 48 weken, en vervolgens om de 12 weken, tot bevestiging van progressieve ziekte aan de hand van centrale radiologische beoordeling. Tumorrespons en -progressie

worden beoordeeld volgens RECIST 1.1. De patiënten moeten te allen tijde tussen behandelingscycli naar het onderzoekscentrum gaan of er contact mee opnemen voor het melden van AE's, evaluatie en medische interventie.

Patiënten die stoppen met de onderzoeksbehandeling zonder gedocumenteerde progressieve ziekte, blijven ziektebeoordelingen ondergaan tot documentatie van progressieve ziekte, starten van een andere antineoplastische behandeling, overlijden, of afsluiting van het onderzoek door de sponsor.

Cross-over behandelingsperiode:

Patiënten gerandomiseerd naar groep B bij wie de ziekte progressie vertoont, zoals bevestigd aan de hand van centrale radiologische beoordeling, die worden behandeld met een platinumbevattend chemotherapieregime naar keuze van de onderzoeker, kunnen de mogelijkheid aangeboden krijgen om over te stappen naar de behandelingsgroep met pralsetinib (groep A) na bevestiging van hun ziekteprogressie aan de hand van centrale radiologische beoordeling. De patiënten moeten afzonderlijk toestemming geven om over te stappen naar de behandeling met pralsetinib na ziekteprogressie en voldoen aan minimale cross-over criteria.

Bij het ingaan van de cross-over behandelingsperiode worden bij de patiënten op cross-over-cyclus 1 dag 1 (CC1D1) de volgende beoordelingen uitgevoerd: ECOG PS-beoordeling, lichamelijk onderzoek, vitale functies, ecg, veiligheidslaboratoriumtests, noteren van AE's en gelijktijdige medicatie, QoL-vragenlijsten, monsterafname voor PK en biomarkers. De patiënten komen ook naar het onderzoekscentrum op dag 1 van elke volgende cyclus om de van toepassing zijnde procedures te herhalen zoals aangegeven in het SvB. De patiënten moeten te allen tijde tussen behandelingscycli naar het onderzoekscentrum gaan of er contact mee opnemen voor het melden van AE's, evaluatie en medische interventie. Ziektebeoordelingen worden uitgevoerd na 6 weken en 12 weken, daarna om de 9 weken gedurende de eerste 48 weken, en vervolgens om de 12 weken tot nieuwe ziekteprogressie, starten van een nieuwe antineoplastische behandeling, overlijden, intrekking van de toestemming door de patiënt, of afsluiting van het onderzoek door de sponsor.

Periode aan het einde van de behandeling

Alle patiënten leggen een Bezoek aan het Einde van de Behandeling (BEB) af, 14 dagen (± 7 dagen) na de definitieve stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel (d.w.z. laatste dosis) of voordat een patiënt start met een andere antineoplastische behandeling. Er wordt telefonisch contact opgenomen voor follow-up in verband met een veiligheidsbeoordeling ter bevestiging van het verdwijnen van AE's, 30 dagen (± 7 dagen) na de laatste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of op het moment dat de patiënt start met een andere neoplastische behandeling.

Follow-up periode

Na stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel worden patiënten zonder bevestigde progressieve ziekte gevolgd in verband met de PFS tot bevestiging van progressieve ziekte aan de hand van centrale radiologische beoordeling, intrekking van de toestemming, starten van een andere antineoplastische behandeling, of overlijden. Alle patiënten worden gevolgd in verband met de totale overleving door middel van telefonisch contact, ongeveer om de 3 maanden

vanaf het BEB tot overlijden, intrekking van de toestemming, of afsluiting van het onderzoek door de sponsor.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Naar verwachting krijgen de patiënten ten minste 1 cyclus van de onderzoeksbehandeling (pralsetinib indien gerandomiseerd naar groep A en een platinumbevattend chemotherapieregime naar keuze van de onderzoeker uit een lijst van standaardzorgbehandelingen indien gerandomiseerd naar groep B). Na cyclus 1 krijgen de patiënten die zijn gerandomiseerd naar groep B de onderzoeksbehandeling volgens de standaardzorg, en kunnen de patiënten die zijn gerandomiseerd naar groep A de onderzoeksbehandeling blijven krijgen tot dat wordt verhinderd door toxiciteit, therapie-ontrouw, zwangerschap, progressieve ziekte, intrekking van de toestemming, overlijden, of afsluiting van het onderzoek door de sponsor.

Inschatting van belasting en risico

Bijwerkingen van geneesmiddelen

Patiënten kunnen bijwerkingen ervaren van de geneesmiddelen die in deze studie worden gebruikt. Bijwerkingen kunnen variëren van mild tot zeer ernstig en kunnen van persoon tot persoon verschillen. Elke patiënt die aan het onderzoek deelneemt, wordt zorgvuldig in de gaten gehouden voor eventuele bijwerkingen. Niet alle bijwerkingen die kunnen optreden, zijn echter bekend. Patiënten krijgen medicijnen om sommige bijwerkingen te verminderen. Veel bijwerkingen verdwijnen snel nadat de oorzakelijke factor is verwijderd. In sommige gevallen kunnen bijwerkingen echter ernstig zijn en langdurig zijn of nooit verdwijnen. Er is ook een zeldzaam risico op overlijden. Patiënten worden aangemoedigd om met de onderzoeksarts te praten over eventuele bijwerkingen die zij ervaren tijdens het deelnemen aan het onderzoek. Ze krijgen ook een patiëntidentificatiekaart om altijd bij zich te hebben voor het geval ze de onderzoekslocatie niet kunnen bereiken en elders moeten worden behandeld, zodat de medische professional die de patiënt behandelt contact kan opnemen met de onderzoeksarts en informatie kan krijgen over de studie, studie medicijnen en hun mogelijke bijwerkingen. Als patiënten ernstige bijwerkingen ontwikkelen, wordt hun behandeling met studiemedicatie gestopt. Ze worden behandeld of gecontroleerd totdat de bijwerking verdwijnt of stabiliseert. Bij patiënten die minder ernstige bijwerkingen ervaren, wordt hun behandeling onderbroken totdat de bijwerking afneemt, waarna ze hun behandeling kunnen hervatten, maar de dosis kan worden verlaagd.

Minder effectieve experimentele therapie

Hoewel er enkele gegevens zijn over het gebruik van pralsetinib bij NSCLC-patiënten, kan het medicijn minder effectief zijn dan de standaardbehandeling. Voor sommige patiënten werkt de experimentele behandeling of de standaardbehandeling die ze moeten krijgen, mogelijk niet en verbetert hun gezondheid mogelijk niet als gevolg van deelname aan het onderzoek.

Patiënten bij wie NSCLC verslechtert terwijl ze studiebehandeling krijgen, zullen van de onderzoeksmedicijnen worden afgenomen. Ze zullen dan in staat zijn om de standaardbehandeling te krijgen die geschikt is voor hun gezondheidstoestand op dat moment. Ze zullen ook worden gevolgd om te overleven als onderdeel van hun deelname aan dit onderzoek.

Dieet- en medicatiebeperkingen

Patiënten die pralsetinib gebruiken als onderdeel van het onderzoek, mogen geen grapefruit, grapefruitsap of sint-janskruid gebruiken. Dit is om hun effect op het metabolisme van pralsetinib te beperken. Er is ook een aantal voorgeschreven medicijnen die patiënten niet mogen gebruiken. Er zijn enkele medicijnen die met voorzichtigheid moeten worden gebruikt. Alle medicijnen die patiënten gebruiken, worden beoordeeld door hun onderzoeksarts en patiënten worden geïnformeerd over welke medicijnen moeten worden gestopt, vervangen of beperkt.

Risico's verbonden aan studieprocedures

Risico's met biopsen

Patiënten die hun tumorweefsel niet in het ziekenhuis hebben opgeslagen, moeten bij de screening een biopsie ondergaan om de RET-fusiestatus te bevestigen. De exacte procedure hangt af van de locatie van de tumor.

Algemene risico's van biopsieën zijn onder meer kleine lokale bloedingen, pijn op de naaldinbrengplaats; zwelling onder de huid die bloed bevat; slaperigheid, als patiënten een pijnstiller en / of een geneesmiddel krijgen om hen te ontspannen. Zelden kunnen infecties en kortademigheid optreden. Als patiënten een pijnstiller en / of medicijn krijgen om hen te ontspannen, kunnen ze in sommige gevallen een trage hartslag en lage bloeddruk ervaren.

Risico's met infusies

Alle standaard zorgmedicijnen worden toegediend via infusie in een ader gedurende maximaal een uur. Toediening van cisplatine moet hydratatieprocedures vóór en na toediening omvatten die vele uren kunnen duren en IV-infusies inhouden. Om de infusie te doen, kan het studiepersoneel een katheter (een kleine holle buis) in een ader in de arm van de patiënt steken door een naald. De naald wordt verwijderd, maar de buis blijft tijdelijk in de ader van de patiënt. De katheter wordt voor en na gebruik met een kleine hoeveelheid zout water gespoeld of schoongemaakt. Er kan ongemak of pijn optreden wanneer de katheter en de naald worden ingebracht. Het risico bestaat dat u zich flauw voelt of flauwvalt. Er is ook een risico op infectie, bloeding, pijn, bloedstolsels, gevoeligheid of blauwe plekken op de prikplaats. Er kan een zwelling op de infusieplaats ontstaan als er per ongeluk vloeistof in het weefsel komt in plaats van in de ader.

Bloedafname

Tijdens deze studie worden kleine hoeveelheden bloed uit een ader getrokken en voor tests gebruikt. Bloedafname kan pijn veroorzaken op de plaats van de naald en er is een klein risico op bloedingen, blauwe plekken of infecties. Zelden

ervaren sommige mensen duizeligheid, maagklachten of flauwvallen wanneer hun bloed wordt afgenomen.

Elektrocardiogram (ECG)

Patiënten hebben kleine, zachte kussens die tijdelijk op verschillende delen van hun lichaam worden geplaatst. Er is geen pijn of ongemak tijdens een ECG; het gebied van de huid waarin de ECG-pads vast komen te zitten, moet mogelijk worden geschoren en de pads kunnen een huidreactie veroorzaken, zoals roodheid of jeuk. Het verwijderen van de elektroden kan plaatselijke irritatie van de huid en / of haarverlies veroorzaken, vergelijkbaar met het verwijderen van een verband.

Risico's met beeldvormingsprocedures

De reactie van patiënten op de behandeling zal worden beoordeeld met behulp van beeldvormende procedures, waaronder CT- en MRI-scans. Elke CT-scan die patiënten tijdens het onderzoek zullen ontvangen, levert de stralingsdosis die overeenkomt met 5-8 jaar natuurlijke achtergrondstraling. Een contrastkleurstof kan in de ader worden geïnjecteerd of oraal worden toegediend vóór de CT-scan. Dit kan een licht ongemak, blauwe plekken, zwelling en soms een allergische reactie veroorzaken. Ernstige allergische reacties (bijvoorbeeld een daling van de bloeddruk, ademhalingsproblemen of nierproblemen) zijn zeer zeldzaam. Patiënten zullen een nierfunctietest ondergaan om te bepalen of het contrast veilig kan worden gegeven. Sommige patiënten vinden de CT-scanner licht claustrofobisch.

Aan patiënten die geen CT-scans kunnen ondergaan, kan in plaats daarvan een MRI-scan worden gevraagd. In tegenstelling tot CT levert een MRI-scan geen dosis schadelijke röntgenstraling op. Voor de meeste patiënten zijn de risico's of bijwerkingen geassocieerd met het ondergaan van MRI minimaal. Patiënten kunnen echter geen metalen implantaten hebben voor een MRI-scan. Patiënten zullen vragen krijgen om er zeker van te zijn dat ze veilig een MRI-scan kunnen krijgen. Er kan enige angst en claustrofobie zijn geassocieerd met de MRI-scanner. Patiënten worden gevraagd gedurende elke scan ongeveer 30 minuten stil te liggen. Als onderdeel van de MRI-scan kan een contrastmiddel in de ader worden geïnjecteerd. De risico's verbonden aan het contrastmiddel omvatten milde misselijkheid, hoofdpijn, netelroos en tijdelijke lage bloeddruk, hoewel dergelijke reacties zeer zeldzaam zijn. Patiënten zullen nierfunctietests ondergaan om ervoor te zorgen dat het contrastmiddel veilig kan worden toegediend. Terwijl er foto's worden gemaakt, wordt er een luid knallend geluid geproduceerd. Oordoppen of koptelefoons zijn indien nodig beschikbaar. Het kan ook nodig zijn om biopsieprocedures uit te voeren met behulp van CT-begeleiding om de artsen te helpen de tumor nauwkeurig te lokaliseren. De dosis van de procedure varieert afhankelijk van de complexiteit, maar kan gelijk zijn aan maximaal acht jaar natuurlijke achtergrondstraling. De ioniserende straling van CT en CT-geleide biopsieprocedures kunnen celschade veroorzaken die na vele jaren of decennia kanker kan worden. De theoretische kans dat dit gebeurt bij een patiënt die 2 j

Contactpersonen

Publiek

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
NL

Wetenschappelijk

Roche Nederland B.V.

Beneluxlaan 2a
Woerden 3446 GR
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)

Belangrijkste inclusiecriteria:

- Deelnemer moet ≥ 18 jaar zijn op het moment van ondertekening van het Informed Consent Form
- Deelnemer heeft pathologisch bevestigd, definitief gediagnosticeerd, gevorderd niet-reseceerbaar NSCLC (d.w.z. stadium IIIB dat niet in aanmerking komt voor definitieve chemoradiotherapie) of gemetastaseerd NSCLC (dwz stadium IV), volgens het Union Internationale Contre le Cancer / American Joint

Committee on Cancer staging system (Amin et al. 2017) van ofwel plaveiselcel of niet-plaveiselcelhistologie op basis van de belangrijkste histologische component die niet is behandeld met systemische antikankertherapie voor gemetastaseerde ziekte

- Deelnemer heeft RET-fusie gedocumenteerd die moet voldoen aan 1 van de volgende 2 criteria:

een. Gedocumenteerde RET-fusie met behulp van weefsel of plasma zoals uitgevoerd door een door Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) -gecertificeerd of gelijkwaardig geaccrediteerd diagnostisch laboratorium.

b. Gedocumenteerde RET-fusie door een positief resultaat van tumorweefselonderzoek dat centraal is uitgevoerd door de Foundation Medicine (FMI) klinische proef of een alternatief, goedgekeurd centraal laboratorium voor die regio.

- De deelnemer stemt ermee in om voldoende tumorweefsel te leveren voor centrale bevestiging van de RET- fusiestatus met behulp van een NGS-gebaseerde test.

- De deelnemer heeft een meetbare ziekte op basis van RECIST 1.1, zoals bepaald door de plaatselijke onderzoeker / radiologiebeoordeling. Laesies in een eerder bestraald gebied worden als meetbaar beschouwd als progressie is aangetoond na bestraling

- Deelnemers hebben een ECOG PS van 0-1

- Deelnemers die bij screening een negatieve hiv-test hebben ondergaan. Indien hiv-positief, moet de deelnemer stabiel zijn op antiretrovirale therapie met een CD4-telling ≥ 200 / μ l en een niet-detecteerbare virale lading hebben.

- Patiënt kan geen eerdere antikankertherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte

een. Patiënten kunnen eerdere antikankertherapie hebben ontvangen (behalve een selectieve RET-remmer) in de neoadjuvante of adjuvante setting, maar moeten een interval hebben gehad van ten minste ≥ 6 maanden vanaf voltooiing van de therapie tot recidief.

b. Patiënten die eerdere immuuncontrolepuntremmers hebben gekregen in de adjuvante of consolidatiesetting na chemoradiatie, mogen geen pembrolizumab krijgen als ze gerandomiseerd zijn in arm B

- De deelnemer is een geschikte kandidaat voor en stemt ermee in om 1 van de op platina gebaseerde antikankerregimes van de onderzoeker te ontvangen indien gerandomiseerd naar arm B

- Voor mannen en vrouwen die zwanger kunnen worden: moet ermee instemmen om zich te onthouden of een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de behandelingsperiode van respectievelijk 7 en 14 dagen na de laatste dosis pralsetinib. Mannen moeten in dezelfde periode geen sperma doneren.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De tumor van de deelnemer heeft andere bekende veranderingen in de primaire

driver dan RET, zoals targetbare mutaties van EGFR, ALK, ROS1, MET en BRAF. Onderzoekers dienen de inschrijving van deelnemers met tumoren met co-mutaties te bespreken

- Deelnemer heeft eerder een behandeling gehad met een selectieve RET-remmer.
- De deelnemer ontving radiotherapie of radiochirurgie op een willekeurige plaats binnen 14 dagen vóór randomisatie of meer dan 30 Gy radiotherapie in de longen in de 6 maanden voorafgaand aan randomisatie.
- Deelnemers met een voorgeschiedenis van pneumonitis in de afgelopen 12 maanden
- Deelnemer met een auto-immuunziekte die systemische therapie vereist.

Deelnemers met een auto-immuunziekte binnen 2 jaar behandeling komen niet in aanmerking voor het pembrolizumab-bevattende regime.

- Deelnemers met een medische aandoening die immunosuppressie vereist
- Deelnemers hebben CZS-metastasen of een primaire CZS-tumor die geassocieerd is met progressieve neurologische symptomen of die hogere doses corticosteroïden nodig hebben om de CZS-ziekte onder controle te houden. Als een deelnemer corticosteroïden nodig heeft voor de behandeling van CZS-ziekte, moet de dosis stabiel zijn geweest gedurende de 2 weken voorafgaand aan C1D1
- Deelnemer heeft een QT-interval gecorrigeerd met de formule van Fridericia (QTcF) > 480 msec. Patiënt heeft een voorgeschiedenis van langdurig QT-syndroom of torsades de pointes. Deelnemer heeft een familiale geschiedenis van verlengd QT-syndroom.

- De deelnemer heeft een klinisch significante, ongecontroleerde cardiovasculaire aandoening, waaronder congestief hartfalen graad III of IV volgens de classificatie van de New York Heart Association (NYHA); myocardiinfarct of onstabiele angina in de afgelopen 6 maanden, ongecontroleerde hypertensie of klinisch significante, ongecontroleerde aritmieën, waaronder bradyaritmieën die QT-verlenging kunnen veroorzaken

- De deelnemer heeft een behandeling nodig met een verboden medicijn of kruidengeneesmiddel dat niet kan worden stopgezet ten minste 2 weken voor aanvang van de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. Pralsetinib kan worden gestart binnen 14 dagen na het stoppen van een verboden medicatie als de onderzoeker dit als veilig beschouwt en in het beste belang van de patiënt, met voorafgaande goedkeuring van de sponsor.

- De deelnemer kreeg een behandeling met hematopoëtische groeifactorondersteuning binnen 14 dagen na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.

- Patiënt heeft een grote chirurgische ingreep ondergaan binnen 14 dagen na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel of zal tijdens de onderzoeksperiode een dergelijke ingreep ondergaan

- Deelnemer heeft een voorgeschiedenis van een andere primaire maligniteit die in de afgelopen 3 jaar vóór randomisatie is gediagnosticeerd of therapie vereist. De volgende eerdere maligniteiten zijn niet exclusief: volledig gereseceerde basale cel- en plaveiselcelkanker, curatief behandelde gelokaliseerde prostaatkanker, curatief behandelde gelokaliseerde schildklierkanker en volledig gereseceerd carcinoom in situ van elke plaats.

- Deelnemer met een ernstige infectie die systemische antibiotische therapie vereist binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de studiebehandeling, of

een actieve infectie die, naar de mening van de onderzoeker, de veiligheid van de patiënt zou kunnen beïnvloeden

- Deelnemer heeft een actieve, ongecontroleerde infectie
- Deelnemer is zwanger,
- Deelnemer geeft borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	01-02-2021
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	ALIMTA®
Generieke naam:	Pemetrexed
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Keytruda®
Generieke naam:	Pembrolizumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam:	n/a - differs per hospital
Generieke naam:	Carboplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n/a - differs per hospital
Generieke naam:	Cisplatine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	RO7499790
Generieke naam:	Pralsetinib

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-01-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-10-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2022

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	10-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	20-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-08-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-05-2024
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	CTIS2023-505035-12-00
EudraCT	EUCTR2019-002463-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04222972
CCMO	NL78806.042.21