

Pembrolizumab alleen versus pembrolizumab-chemotherapy in de eerstelijnsbehandeling van NSCLC

Gepubliceerd: 14-01-2020 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516581-11-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling:- om het effect te beoordelen van pembro-chemotherapie op de objective response rate (ORR) in vergelijking...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55042

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PAULIEN

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, NSCLC

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Paulien van Deutekom Foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chemotherapie, NSCLC, PD-L1, Pembrolizumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. objective response rate (ORR), zoals gedefinieerd door een partial response (PR) en complete response (CR) in week 6 na start therapie
2. Disease control rate (DCR), zoals gedefinieerd door stabiele ziekte (SD) en PR en CR in week 6

Secundaire uitkomstmaten

1. PFS, volgens RECIST1.1 en gedefinieerd als tijd voor de ontwikkeling van nieuwe laesies of progressie van bestaande laesies of overlijden, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.
2. PFS-2, zoals gedefinieerd door de PFS op chemotherapie in de tweede lijn in arm 1.
3. ORR-2, zoals gedefinieerd door de ORR bij chemotherapie van de tweede lijn in arm 1.
4. overall survival (OS)
5. Toxiciteit, volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is één van de meest dodelijke vormen van kanker. Het niet-kleincellige longkanker (NSCLC) omvat meer dan 85% van alle longkankers.

Historisch gezien was platina-gebaseerde doublet-chemotherapie de standaard eerstelijnsbehandeling voor gemetastaseerd NSCLC met responspercentages tussen 15-30%. Immunotherapie heeft het behandelingslandschap voor patiënten met NSCLC fundamenteel veranderd. Monoklonale antilichamen gericht tegen PD-1 en PD-L1 zijn goedgekeurd voor eerstelijnsbehandeling bij patiënten met NSCLC, mn in patiënten met een hoge PDL-1-expressie in de tumor. Pembrolizumab (een PD-1 monoklonale antilichaam) monotherapie verbeterde significant de progressievrije overleving (PFS) en algehele overleving (OS) in vergelijking met platina-gebaseerde chemotherapie bij patiënten met een PD-L1-score van 50% of meer. Daarenboven, toevoeging van pembrolizumab aan standaard chemotherapie resulteerde in significant langere OS en PFS dan alleen chemotherapie, ongeacht de PD-L1-expressie. Daarom heeft de combinatie van pembrolizumab met chemotherapie cytotoxische chemotherapie vervangen als de eerstelijnsbehandeling bij patiënten met een tumor PD-L1 van minder dan 50%. Bij patiënten met PD-L1 $\geq 50\%$ kunnen echter zowel pembrolizumab als monotherapie en pembrolizumab in combinatie met chemotherapie als een eerste-lijnoptie worden gegeven. Bij deze patiënten wordt meestal pembrolizumab als monotherapie gekozen omdat het minder toxiciteit heeft in vergelijking met pembro-chemotherapie.

Het doel van dit project is om te bepalen of patiënten met een hoge tumorbelasting en een hoge PD-L1-expressie beter reageren op de combinatie van pembrolizumab met op platina gebaseerde chemotherapie dan op pembrolizumab alleen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516581-11-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

- om het effect te beoordelen van pembro-chemotherapie op de objective response rate (ORR) in vergelijking met pembrolizumab monotherapie bij NSCLC-patiënten met hoge PD-L1 en hoge tumorlast

Secundaire doelstellingen:

- om het effect te onderzoeken van pembro-chemotherapie op progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) bij patiënten met hoge PD-L1 en hoge tumorlast in vergelijking met pembrolizumab monotherapie gevolgd door chemotherapie bij progressie
- om de PFS van chemo-pembrolizumab te vergelijken met sequentieel pembrolizumab gevolgd door chemotherapie bij progressie (d.w.z. PFS-1 plus PFS-2)

Exploratieve doelstellingen:

een tumorbiopsie voorafgaand aan de start van de therapie en extra bloedmonsters zullen worden gebruikt voor translationeel onderzoek.

- Als er voldoende tumormateriaal beschikbaar is, zal de tumor mutational burden worden bepaald
- Immunoprofilering van tumor micro-omgeving zal worden uitgevoerd op de tumorbiopsie met behulp van multiplex immunohistochemische panels.
- Bloedmonsters die bij aanvang en na 6 weken therapie worden verkregen, zullen worden geanalyseerd op markers die zijn geassocieerd met tumorontsteking, activatie van het immuunsysteem en uitputting en circulerend tumor-DNA

Onderzoeksopzet

Een fase 3, multicentrisch, gerandomiseerde gecontroleerde trial.

Patiënten zullen worden geëvalueerd voor de eindpunten van het onderzoek met follow-up op 6, 12 weken en vervolgens intervallen van 3 maanden met anamnese en lichamelijk onderzoek, beeldvorming inclusief CT van de borst en / of buik, en lab

Onderzoeksproduct en/of interventie

Behandelingsschema (arm 1): pembrolizumab monotherapie gevolgd door chemo bij progressie - Pembrolizumab-monotherapie in de eerste lijn • Pembrolizumab-monotherapie: 3 of 6 -wekelijkse kuren worden gecontinueerd tot progressie bij een vaste dosis van 200 mg IV. - Chemotherapie, vervolgens in de tweede lijn na PD • In niet-squameuze tumor: • Chemotherapie zal worden gegeven met platina / pemetrexed (4 cycli 3-wekelijks), gevolgd door pemetrexed monotherapie 3 of 6-wekelijks tot progressie. • Platina: ofwel carboplatine ($[\text{Glomerulaire filtratiesnelheid (ml / min)} + 25] \times (5 \text{ mg / ml} \times \text{min})$ IV) op dag 1 van elke cyclus of cisplatine 75 (of 80) mg / m² toegediend IV op dag 1 volgens naar lokaal protocol. Pre-hydratatie en posthydratatieschema is verplicht zoals beschreven door het lokale protocol met NaCl 2,5 of 0,9%. • Pemetrexed (500 mg / m² IV) op dag 1 van elke cyclus. Pemetrexed-cycli worden herhaald tot progressie of onaanvaardbare toxiciteit of weigering van de patiënt. • Dexamethason (8 mg IV) op dag 1 van elke cyclus om allergische reacties op pemetrexed te voorkomen. • Patiënten ontvangen foliumzuur (500 µg 1x / dag oraal) en hydroxocobalamine (1000 µg 1x / 9 weken intramusculair) tijdens het hele beloop van de pemetrexed-therapie. • • In squameuze cellen: • Chemotherapie zal worden gegeven met carboplatine / paclitaxel (4 cycli 3-wekelijks) • Carboplatine ($[\text{Glomerulaire filtratiesnelheid (ml / min)} + 25] \times (5 \text{ mg / ml} \times \text{min})$ IV) op dag 1 van elke cyclus • Paclitaxel 200 mg / m² IV toegediend op dag 1 van elke cyclus. Behandelingsschema (arm 2): Gelijktijdige pembrolizumab en chemotherapie - Pembrolizumab plus chemotherapie • In niet-squameuze tumoren: combinatie van platina / pemetrexed en pembrolizumab (4 cycli 3-wekelijks), gevolgd door 3-wekelijkse pemetrexed / pembrolizumab-monotherapie tot progressie • In squameuze tumoren: combinatie van platina / paclitaxel en pembrolizumab (4 cycli 3-wekelijks), gevolgd door 3 of 6-wekelijkse pembrolizumab-monotherapie tot progressie • Dosering zoals hierboven beschreven

Inschatting van belasting en risico

Patiënten ondergaan een van de twee standaard eerstelijnsbehandelingen. Als zodanig zijn er geen extra risico's noch is er een bijkomend voordeel verbonden aan deelname aan dit onderzoek, behalve het voordeel voor toekomstige patiënten wat voort zal komen uit de kennis die dit onderzoek zal opleveren.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081HV
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)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een patiënt aan

alle volgende criteria voldoen:

- Histologisch bevestigd NSCLC, negatief voor EGFR- en ALK-aberraties
- WHO PS 0-2
- Geen eerdere systemische therapie
- Hoge PD-L-1-expressie ($\geq 50\%$ TPS)
- Hoge tumorbelasting (metastasen (M1)) en niet behandelbaar middels lokale consolidatieve therapieën

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan deze studie:

- Patiënten die geschikt zijn voor lokale consolidatieve therapieën
- Gebruik van steroïden gelijk aan > 10 mg prednisolon per dag voorafgaand aan het begin van de studie
- Onbehandelde hersenmetastasen
- Adequate beenmerg- en orgaanfuncties (nier en lever)
- Ongecontroleerde actieve infecties, HIV
- Auto-immuunziekten en interstitiële longziekten moeten worden uitgesloten, afhankelijk van de inschatting van de behandelende arts

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-02-2020

Aantal proefpersonen: 84
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:	Carboplatin
Generieke naam:	Carboplatin
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:	Paclitaxel
Generieke naam:	Paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2020
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2021
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	CTIS2024-516581-11-00
EudraCT	EUCTR2019-002743-26-NL
CCMO	NL70714.029.19