Protocol Samenvatting

EU trial nummer 2025-524229-41: *Nabehandeling met pembrolizumab bij patiënten met vroegstadium triple-negatieve borstkanker en restziekte na vóórbehandeling met pembrolizumab en chemotherapie: de multicenter, gerandomiseerde, fase 3, pragmatische PLANET-studie*

Rationale

De standaardbehandeling voor patiënten met vroegstadium (stadium 2 of 3) triple negatieve borstkanker bestond tot kortgeleden uit een vóórbehandeling met chemotherapie per infuus, gevolgd door operatie. Als in de geopereerde borst en/of lymfeklieren nog kankercellen werden teruggevonden, dan kwamen patiënten in aanmerking voor nabehandeling met chemotherapie in tabletvorm (capecitabine). Sinds kort kan aan deze behandeling een vorm van immunotherapie worden toegevoegd: pembrolizumab. Uit eerder onderzoek blijkt dat de toevoeging van pembrolizumab leidt tot betere resultaten (betere overleving) voor een deel van de patiënten. In de PLANET-studie willen we onderzoeken wat de meerwaarde is van pembrolizumab als toevoeging aan de standaardbehandeling (met capecitabine) ná de operatie bij patiënten bij wie er nog kankercellen gevonden zijn in de geopereerde borst en/of lymfeklieren. We weten dat op dit moment nog niet, omdat deelnemers aan eerder onderzoek met pembrolizumab niét die standaardbehandeling met capecitabine kregen.

Doel

Primaire doel: onderzoeken wat het voordeel is van pembrolizumab als toevoeging op de standaard nabehandeling (capecitabine) bij patiënten met triple negatieve borstkanker met overgebleven kankercellen in de geopereerde borst en/of lymfeklieren, ná vóórbehandeling met chemotherapie en pembrolizumab.

Secundaire doelen:

- onderzoeken wat de waarde is van nabehandeling met pembrolizumab in specifieke subgroepen (aan de hand van de hoeveelheid overgebleven kankercellen in de geopereerde borst en/of lymfeklieren (RCB-score) en BRCA-mutatie status);
- onderzoeken hoe veilig de nabehandeling met pembrolizumab is;
- onderzoeken wat het effect is van nabehandeling met pembrolizumab op de gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL);
- onderzoeken wat de gezondheidswinst in verhouding met de kosten (kosteneffectiviteit) is van nabehandeling met pembrolizumab;
- opzetten van een register voor alle patiënten met vroegstadium triple negatieve borstkanker, die zullen starten met vóórbehandeling met chemotherapie en pembrolizumab (PLANET-register).

Belangrijkste onderzoeksvariabelen/eindpunten

Primaire eindpunt: tijd tot terugkeer van ziekte (invasieve ziektevrije overleving (IDFS)), gedefinieerd als de tijd van loting (randomisatie) tot terugkeer van borstkanker (lokaal of als uitzaaiing), een tweede soort kanker (anders dan borstkanker) of overlijden door welke oorzaak dan ook. Tot maximaal 10 jaar na loting (randomisatie).

Secundaire onderzoeksvariabelen/eindpunten

Secundaire eindpunten:

- Tijd tot uitzaaiing (uitzaaiingsvrije overleving (DDFS)), gedefinieerd als de tijd van loting (randomisatie) tot uitzaaiing van de borstkanker of overlijden door welke oorzaak dan ook. Tot maximaal 10 jaar na loting (randomisatie).
- Algehele overleving (OS), gedefinieerd als de tijd van loting (randomisatie) tot overlijden door welke oorzaak dan ook. Tot maximaal 10 jaar na loting (randomisatie).
- Veiligheid / bijwerkingen, vanaf start van het onderzoek tot 28 dagen na het stoppen van de behandeling.
- Algemene gezondheid/kwaliteit van leven en lichamelijk functioneren (gemeten middels vragenlijsten EQ-5D, EORTC QLQ C30 en EORTC QLQ-BR42), vanaf start van het onderzoek tot 1 jaar na loting (randomisatie).

- Gezondheidswinst in verhouding tot de kosten (kosteneffectiviteit), vanaf start van het onderzoek tot 1 jaar na loting (randomisatie).
- Tijd tot terugkeer van ziekte (IDFS), tijd tot uitzaaiing (DDFS) en algehele overleving (OS) in het PLANET register.

Verkennend eindpunt: de effectiviteit van pembrolizumab aan de hand van bepaalde biologische kenmerken (biomarkers) in tumorweefsel.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, gecontroleerd fase-III onderzoek.
De behandeling en studiehandelingen voor deelnemers binnen het onderzoek duren 1 jaar. Alle patiënten zullen worden vervolgd gedurende maximaal 10 jaar na loting.
Patiënten die niet in aanmerking komen voor het onderzoek, omdat ze geen overgebleven kankercellen in de geopereerde borst en/of lymfeklieren hebben of om een andere reden, kunnen worden vervolgd in het PLANET register.

Onderzoekspopulatie

Belangrijkste inclusiecriteria:

1. Man of vrouw, 18 jaar of ouder
2. Patiënten met stadium II of III triple negatieve borstkanker voor de start van vóórbehandeling
3. De patiënt heeft vóórbehandeling gehad met chemotherapie (in ieder geval anthracycline en taxanen bevattend) en pembrolizumab, met minimaal twee 6-wekelijkse (of vier 3-wekelijkse) kuren van pembrolizumab
4. De patiënt heeft binnen 12 weken voor de inclusie in het onderzoek een operatie voor borstkanker ondergaan
5. De patiënt heeft na operatie overgebleven kankercellen in de geopereerde borst en/of lymfeklieren en zal daarom standaard nabehandeling met capecitabine ontvangen
6. De patiënt heeft een voldoende algemene lichamelijke conditie
7. De patiënt heeft een goede orgaanfunctie
8. De patiënt is of wordt tijdens, en tot 6 maanden na, het onderzoek niet zwanger

Belangrijkste exclusiecriteria:

1. De patiënt heeft een contra-indicatie voor een van de studiemedicijnen
2. De patiënt heeft een andere soort kanker, tenzij genezen na behandeling zonder chemotherapie EN meer dan 5 jaar geleden

Interventies

Patiënten worden willekeurig ingedeeld in een van de volgende 2 groepen:

- Groep 1. Patiënten die zijn ingedeeld in deze groep ontvangen de standaard nabehandeling (capecitabine).
- Groep 2. Patiënten die zijn ingedeeld in deze groep ontvangen de standaard nabehandeling (capecitabine) plus pembrolizumab.

Fysieke controles, beeldvorming en bloedonderzoeken worden zo veel mogelijk uitgevoerd volgens standaardzorg.

Ethische overwegingen gerelateerd aan het onderzoek zoals het verwachte voordeel voor de individuele deelnemer of de groep patiënten vertegenwoordigd door de onderzoeksdeelnemers alsmede de belasting en risico's van het onderzoek.

Voor individuele patiënten geldt dat het onderzoek een kans biedt om een nieuw middel (pembrolizumab) toe te voegen aan de standaard behandeling. Studiedeelname kan leiden tot extra bijwerkingen en nadelige effecten op de kwaliteit van leven. Er is al veel bekend over de bijwerkingen van de studiebehandeling (pembrolizumab) en hoe goed mensen het verdragen bij patiënten met uitgezaaide borstkanker of een andere vorm van kanker. Daarom denken we dat de kans op onverwachte of nieuwe bijwerkingen van dit middel klein is.

Er is ook al veel ervaring met de standaard behandeling. We verwachten geen nieuwe bijwerkingen van deze middelen tijdens het onderzoek.
Behandelingen zullen zo veel mogelijk worden gegeven volgens standaardzorg. Er zullen zo min mogelijk extra studiebezoeken zijn. De enige uitzonderingen zijn de vragenlijsten over kwaliteit van leven en productiviteit, welke op 3 verschillende momenten tijdens het onderzoek zullen worden afgenomen. Dit kan als belastend worden ervaren door deelnemers.