

Onderzoek naar voorspellende waarden in tumorweefsel en bloed bij de behandeling van immuuntherapie of doelgerichte therapie bij niet-kleincellig longkanker, een exploratief NVALT onderzoek.

Gepubliceerd: 29-09-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

* Onderzoek naar predictieve biomarkers voor de tumor response op immuun modulerende en doelgerichte therapie bij patiënten met NSCLC.* Ontwikkelen van biomarkers voor therapie resistentie op anti-PD-1 behandeling in patiënten met NSCLC.* Bestuderen...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON45514

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Translationeel onderzoek bij immuun- en doelgerichte therapie bij NSCLC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: ZonMw;Tango project

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- Relatie tussen en aangeboren immuun status en tumor response, PFS and OS.
- Relatie tussen gate keeper mutaties en complexe mutations met de tumor response, PFS en OS op de behandeling, beoordeeld door de behandelend arts.
- Correlatie tussen de baseline ctDNA level met tumor response, PFS and OS.
- Correlatie tussen de verandering in ctDNA level 6 weken na de behandeling op ORR, PFS en OS.
- Gevalideerde bloedplaatjes algoritme voor specifieke tumoren, geassocieerd met een verhoogde ORR, PFS and OS.
- Gevalideerde bloedplaatjes algoritme voor specifieke tumoren, geassocieerd met therapie resistentie.
- Correlatie tussen response beoordeling door STM-panel en radiologische response beoordeling m.b.v. CT-thorax.
- Correlatie tussen PBMC FACS parameters van lymfoide and myeloide subsets in perifeer bloed en tumor response, PFS and OS.
- Correlatie tussen zeldzame mutatie profielen, beoordeeld m.b.v. NGS op tumorweefsel, en tumor response, PFS and OS.

- Correlatie tussen IHC tumorweefsel parameters en tumor response, PFS and OS.
- Correlatie tussen RNAseq op vers ingevroren tumorweefsel en tumor response, PFS and OS.
- Correlatie tussen parameters vastgesteld m.b.v. CT en de tumor response, PFS and OS.
- Correlatie tussen de verschillen van CT vastgestelde parameters (textuur) en weefsel parameters en tumor response.

Secundaire uitkomstmaten

nvt

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een effectieve en duurzame immuun respons tegen NSCLC cellen is afhankelijk van meerdere immunologische processen, welke beschreven zijn in een kanker immunologische cyclus. Deze cascade van gebeurtenissen begint met het verspreiden van kanker antigenen gevolgd door het vangen en presenteren van deze antigenen door dendritische cellen. Daarna wordt de T cel "geprimed" in de lymfklier waarna de T cel terug gaat naar de tumor. Tenslotte zullen CD8 positieve T cellen de kankercellen herkennen en doden met specifieke enzymen. Tijdens dit laatste proces speelt het PD-1/PDL-1 checkpoint een belangrijke rol in de herkenning van de tumor door de T cel. Recent zijn effectieve check point remmers beschikbaar gekomen voor de behandeling van longkanker. Phase III studies laten een langdurig overlevingsvoordeel zien van nivolumab, pembrolizumab en atezolizumab ten opzichte van chemotherapie als tweedelijnsbehandeling. Pembrolizumab toont ook een overlevingsvoordeel in de eerstelijnsbehandeling van longkanker bij patienten met *50% PD-L1 positieve tumor cellen.

Een andere groep patienten met gevorderd NSCLC welke we willen bestuderen zijn degenen met een specifieke gen mutatie. Deze patienten worden met doelgerichte therapie behandeld. De incidentie van deze DNA afwijkingen bij patienten met NSCLC zijn kleiner dan 5% (van de 12.000 patienten met longkanker per jaar). Resistente EGFR mutaties zoals T790M, HER-2 amplificaties or mutaties, cMET amplificaties en mutaties, exon 14 skipping, en gentranslokaties zoals optreden

in ALK, ROS1, RET genen zijn voorbeelden waarbij doelgerichte behandelingen effectief zijn. Bij deze afwijkingen is het nodig om deze groepen te vervolgen en de meest effectieve behandeling nader te bestuderen in geval resistentie optreedt.

Bij checkpoint remmers en behandeling met doelgerichte middelen treedt er reeds resistentie op in een subkloon van tumor cellen. Ook is het mogelijk dat tijdens de behandeling somatische mutaties optreden en daardoor de tumor minder gevoelig wordt voor de behandeling. Vele mechanismen zijn beschreven in kleine cohorten die slechts gebaseerd zijn op associaties.

Om resistentie vast te stellen nemen we bloed af voor de start van de behandeling, in week 2 of 3, 6, 12 en bij ziekte progressie. Tevens zullen we biopten van de tumor nemen voor de start behandeling, optioneel bij 6 weken en bij progressie van ziekte of als de ziekte terugkomt. De klinische data van deze patienten zijn opgenomen in de NVALT *Dure Geneesmiddelen* Registratie.

Resultaten van de huidige immunotherapie laten zien dat er nog geen goede biomarker bestaat om de response op behandeling te voorspellen. Immunotherapie en doelgerichte behandelingen zijn dure geneesmiddelen. Een beter patienten selectie met een biomarker is wenselijk. Daardoor kunnen we de kosten van behandeling verminderen en patienten de auto-immuun gerelateerde bijwerkingen besparen. De geneesmiddel geïnduceerde resistentie wordt bestudeerd.

Doel van het onderzoek

- * Onderzoek naar predictieve biomarkers voor de tumor response op immuun modulerende en doelgerichte therapie bij patiënten met NSCLC.
- * Ontwikkelen van biomarkers voor therapie resistentie op anti-PD-1 behandeling in patiënten met NSCLC.
- * Bestuderen van resistentie patronen bij patiënten met NSCLC.

Onderzoeksopzet

Deze studie zal worden uitgevoerd volgens het PRoBE design principe. In de PRoBE richtlijnen worden standaard principes van "good population science" beschreven speciaal voor wetenschappelijk biomarker onderzoek. In dit beschrijvend onderzoek zullen somatische fenotypische tumor veranderingen en hun onderliggende genotype worden onderzocht. Fenotypen en tumor karakteristieken van patienten zullen worden beschreven d.m.v. van klinische observaties bijv. van responders versus niet-responders en genotypen op basis van target DNA en RNA. Patiënten zullen poliklinisch worden behandeld met immuun checkpoint remmers of doelgerichte behandeling volgens de "Stand van de Wetenschap". Deze patiënten zullen worden geregistreerd in het NVALT "Dure Geneesmiddelen" register. Baseline onderzoek omvat onder meer een (PET-) CT-scan van de thorax en bovenbuik voor tumor- en textuur metingen, bloedafname voor ctDNA, PBMC, plasma, eiwitten en trombocyten extractie en een tumor

biopsie voor IHC, DNA en RNA analyses. Tijdens de behandeling zal bloed worden afgenomen volgens een standaard protocol (week 2 of 3, 6, 12 en bij progressie van de ziekte) en er zal 6 tot 8 wekelijks een CT-scan van de thorax en bovenbuik worden gemaakt om de tumor response te beoordelen. Een tumor biopsie zal vóór, na 6 weken (optioneel) en bij progressie van ziekte en / of recidief worden uitgevoerd. De oorsprong van het biopt, dat wil zeggen, komt het uit de primaire tumor of uit een metastase, zal worden gerapporteerd. Behoudens de extra bloed en tumor afnamen zijn de overige onderzoeken standaard diagnostiek.

Inschatting van belasting en risico

Bloed- en weefselafnames en een (PET-)CT scan voor de behandeling is onderdeel van standaard diagnostische zorg bij niet-kleincellig longkanker. Na de start van de behandeling zal er elke 12 weken een CT-scan gemaakt worden. Ten behoeve van de studie zal er extra bloed worden afgenomen op regulier geplande bezoeken (week 0, 2 of 3, 6, 12 bij progressie van ziekte of indien de ziekte terugkeert. Twee EDTA buisjes bloed (20 ml), 1 serum buis (10 ml) en 1 buis met vol bloed (10 ml) zal worden afgenomen voor PBMC isolatie. De tumor biopsie voor aanvang van de behandeling is standaard, zes weken na de eerste PD-1/PD-L1 infusie of na start TKI is optioneel maar aanbevolen en zal worden besproken met de patiënt. Biopten (geen cytologie) zullen worden afgenomen uit de meest toegankelijk plaats waar de tumor zich bevindt onder geleide van bronchoscopie, CT of echografie, uitgevoerd door een ervaren radioloog of longarts. In deze studie zullen tumor en normaal-DNA worden geanalyseerd met behulp sequenzen technieken. Daarom is er een kleine kans op detectie van ongewenste bevindingen, d.w.z. kiemcel DNA varianten die een verhoogd risico op maligniteiten of andere ziekten hebben, zowel voor de patiënt en zijn / haar familie. Patiënten moeten worden geïnformeerd in geval van klinische relevantie omdat deze van belang kunnen zijn voor de patiënt of zijn familie. Indien er een klinische relevante afwijking in het normale DNA wordt gevonden, is een consult naar medisch geneticus noodzakelijk. De analyse van ctDNA / ctRNA maakt geen deel uit van een vastgestelde workflow en de methoden zijn nog niet gevalideerd. Daarom zullen we dergelijke gegevens niet melden aan de patiënt.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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. Komt in aanmerking voor immuuntherapie of doelgerichte behandeling.
2. Getekend informed consent voor de registratie van patiëntengegevens en extra bloed en tumorbiopsie
3. Leeftijd $\geq$ 18 jaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Zonder een getekend informed consent wordt de patiënt anoniem opgenomen in de NVALT registratie en zal niet deelnemen aan de studie.
2. Patiënten die het informed consent getekend hebben voor de patiënten registratie maar geen toestemming geven om extra bloed en tumor af te laten nemen zullen worden uitgesloten van de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-06-2017

Aantal proefpersonen: 300

Type: Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-09-2017

Soort: Eerste indiening

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

CCMO

Ander register

ID

NL61370.042.17

volgt