

CA209-759: Onderzoek naar merkers in bloed voor het (snel) vaststellen van een tumor respons voor de behandeling met nivolumab bij KRAS gemuteerd niet-kleincellig longkanker, een exploratieve studie.

Gepubliceerd: 17-05-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Voorspellende waarden bij patiënten met een specifieke KRAS mutatie vaststellen in ct DNA in serieel bloedmonsters op een langdurige klinische respons op nivolumab

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45880

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Biomarkers voor een tumor respons bij PD-1 remmers

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Bristol-Myers Squibb, grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarkers, KRAS, Longkanker, Nivolumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het onderscheiden van responders en non-responders in het begin van de behandeling met nivolumab bij patiënten met KRAS positief NSCLC.

Secundaire uitkomstmaten

- Tumor respons volgens RECIST1.1 criteria
- Het testen van biomarkers (bloed en ontlasting) tijdens de nivolumab behandeling om de vroege tumorrespons te bepalen
- Een eenvoudige, betaalbare, diagnostische test te ontwikkelen die snel in de klinische praktijk kan worden gebruikt (bijv. ctDNA als biomarker in het bloed, calprotectine spiegels in zowel de ontlasting als in het serum, eiwitten gedeeld door zowel de microbiologische darmflora en de tumor die worden geïdentificeerd door 16s RNA sequencing bij aanvang, serum IL-8, CRP, I-FABP, endotoxine en CRP-niveaus, of een combinatie).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Checkpoint remmers zijn een belangrijke nieuwe behandeling bij longkanker, als deze behandeling effectief is dan leidt dit tot belangrijke overlevingswinst met een bewezen betere kwaliteit van leven dan bijvoorbeeld chemotherapie. Het

probleem is dat checkpoint remmers maar werkzaam zijn bij één op de vijf patiënten. Tot op heden is er geen onderscheidende biomarker die de respons voorspelt op checkpoint remmers. KRAS gemuteerd DNA zit in het bloed en kan worden gemeten m.b.v. hele gevoelige meetmethode, de zogenaamde digitale droplet PCR (ddPCR). Klinische resultaten in uitgebreid NSCLC patiënten met KRAS mutaties behandeld met nivolumab worden op dit moment gemeten m.b.v. CT-beeldvorming. Plasma ctDNA zou een vroegere en betere biomarker kunnen zijn voor de respons en 1-jaars overleving in vergelijking met CT. Als ctDNA een goede biomarker blijkt te zijn, dan leidt dit tot kostenbesparing in de gezondheidszorg. Er kan dan eerder besloten worden dat nivolumab niet effectief is en dus niet verder toegediend zou moeten worden. Voor de patiënten geldt dat zij dan eerder een andere behandeling aangeboden krijgen die mogelijk wel effectief is. Het onderzoek in deze patiëntengroep wordt gebruikt als bewijs voor het klinisch gebruik van ctDNA in bredere zin, aangezien de KRAS mutatie bij longkanker tot in 30% van de patiënten voorkomt en er slechts 12 verschillende KRAS mutaties aanwezig zijn (beperkt aantal primers nodig).

Doel van het onderzoek

Voorspellende waarden bij patiënten met een specifieke KRAS mutatie vaststellen in ct DNA in serieel bloedmonsters op een langdurige klinische respons op nivolumab

Onderzoeksopzet

Dit is een exploratief biomarker onderzoek waarbij 40 proefpersonen die een eerste lijns behandeling met een platinum bevattende doublet hebben gehad en een mutatie in exon 12, 13 of 61 van het KRAS-gen hebben, vastgesteld door een routine NGS analyse-ISO15189 geaccrediteerd laboratorium.

- Plasma voor ctDNA zal worden verzameld en opgeslagen bij aanvang, week 1, 2, 4 en 6 weken na de start van nivolumab, en vervolgens gelijktijdig met radiologische beeldvorming.

- KRAS mutatie in plasma ctDNA zal worden vastgesteld met ddPCR detectie met behulp van patiëntspecifieke KRAS mutaties.

- PET/CT scans zullen elke 6 weken tot week 49 worden gedaan, daarna elke 12 weken tot progressie van ziekte.

- Ontlasting zal worden verzameld bij aanvang en bij progressie van ziekte of na 1 jaar, wat het eerst komt.

Inschatting van belasting en risico

Als onderdeel van het onderzoek zal van patiënten worden verwacht dat ze meerdere bezoeken aan de kliniek bijwonen. Deze verschilt echter qua aantal niet van de standaard behandeling die patiënten bij een standaard behandeling zouden krijgen. Patiënten worden zoals gebruikelijk lichamelijk onderzocht met o.a. meting van vitale functies (zoals zuurstofverzadigingsniveau), bloedtesten

voor de veiligheidsbeoordeling, een zwangerschapstest (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd) en controle op bijwerkingen zullen ondergaan. Daarnaast zullen patiënten om de 6 weken (vanaf week 6 tot week 49) en vervolgens elke 12 weken een radiografische beoordeling van hun tumoren (met PET/CT-scan) ondergaan, tot ziekteprogressie of klinisch voordeel van de behandeling. Bij bepaalde bezoeken zal ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (onderzoek naar biomarkers). De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek uitgevoerd wordt, worden over het algemeen beschouwd als zorgstandaard. Deze procedures worden door daarin opgeleide medische deskundigen uitgevoerd en alles zal in het werk worden gesteld om eventueel ongemak of risico's voor de patiënt zoveel mogelijk tot een minimum te beperken. Behandelingen tegen kanker hebben vaak bijwerkingen, waaronder enkele die levensbedreigend zijn.

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. Histologisch bewezen stadium IIIB/IV NSCLC KRAS positieve tumoren
2. Beschikbaarheid van tumorweefsel
3. Eerdere palliatieve radiotherapie moet tenminste 2 weken voor de eerste kuur nivolumab gestopt zijn.
4. Eerdere lijn(en) chemotherapie
5. Behandeling met nivolumab zal worden gestart.
6. Tenminste 1 unidimensionale meetbare lesie volgens RECIST1.1 criteria
7. Levensverwachting > 3 maanden
8. ECOG PS 0-1.
9. Mannelijke en vrouwelijke proefpersonen van 18 jaar en ouder
10. Adequate orgaanfuncties
11. Getekend informed consent.
12. Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten een probate methode van contraceptie gebruiken

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met een PD-1 of PD-L1 remmer.
2. Longkanker die eerder is behandeld voor een ALK translocatie, EGFR mutatie of een BRAF mutatie
3. Zwangere of zogende vrouwen.
4. Patiënten met een medisch risico vanwege niet-maligne ziekte evenals patiënten met een ongecontroleerde infectie.
5. Patiënten waarbij geen plasma monster is afgenomen bij baseline (voor de behandeling).
6. Patiënten met actieve hersenmetastasen of leptomeningeale metastasen. Proefpersonen met hersenmetastasen zijn toegestaan indien de metastasen zijn behandeld en er op de MRI-scan geen bewijs van progressie is tenminste 4 weken na einde behandeling en 28 dagen voor de eerste nivolumab toediening. Er moet ook geen noodzaak zijn voor immunosuppressieve systemische corticosteroïden (>10 mg / dag prednison equivalenten) voor tenminste 2 weken voor de start van de studiemedicatie toediening.
7. Proefpersonen met meningitis carcinomatosa.
8. Proefpersonen moeten tenminste 14 dagen voor randomisatie zijn hersteld van een grote operatie of van een groot traumatisch letsel.
9. Proefpersonen met eerdere maligniteiten (behalve niet-melanome huidkanker en de volgende carcinoma in situ: blaas, maag, colon, cervix/dysplasie, melanoom of borst) zijn uitgesloten tenzij er tenminste 2 jaar voorafgaand aan de start van het onderzoek een

complete remissie werd bereikt en er en er geen extra behandeling nodig is of verwacht wordt tijdens de onderzoeksperiode.

10. Andere actieve maligniteiten die een gelijktijdige interventie vereisen.

11. Proefpersonen met een actieve bekende of vermoedelijke auto-immuunziekte.

Proefpersonen met diabetes mellitus type I, hypothyreoïdie die alleen hormoonsubstitutie vereist, huidaandoeningen (zoals vitiligo, psoriasis of alopecia) die naar verwachting niet terugkomen bij afwezigheid van een externe trigger, mogen geïnccludeerd worden.

12. Proefpersonen met een aandoening die systemische behandeling met corticosteroiden nodig hebben (>10 mg / dag prednison equivalent) of andere immuunsuppressieve medicatie binnen 14 dagen na randomisatie. Inhalatie van topische steroiden en adrenale vervangende steroïde doses > 10 mg /dag prednison equivalent zijn toegestaan in afwezigheid van een actieve auto-immuunziekte.

13. Proefpersonen met interstitiële longziekte die symptomatisch is of kan interfereren met de detectie of behandeling van vermoedelijke drugs gerelateerde longtoxiciteit.

14. Bekende historie met positieve testen voor humane immunodeficiëntie virus (HIV) of bekend met immunodeficiëntie syndroom (AIDS).

15. Een positieve hepatitis B virus of hepatitis C virus die wijst op een acute of chronische infectie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 04-08-2017

Aantal proefpersonen: 40

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	17-05-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-06-2019
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
CCMO	NL57963.042.17