

POINTING: het aanwijzen van factoren die voorspellen welke patiënten baat hebben bij immunotherapie op basis van zeer persoonlijke tumorkenmerken.

Gepubliceerd: 16-05-2018 Laatste bijgewerkt: 19-08-2024

Het doel van dit project is het samenstellen van een complexe, samengestelde "handtekening" op basis van tumor karakteristiekenvooraftgaand en tijdens de behandeling met immunotherapie. Verschillende -omics (histologie, immuohistochemie,...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51740

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

POINTING

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

huid kanker (melanoom), niet-kleincelling longcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Genentech Inc.,KWF grant POINTING

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunotherapie, Melanoom, niet-kleincellig longcarcinoom, predictieve biomarker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het samenstellen van een complexe, samengestelde 'handtekening' voor het voorspellen van behandelingen met anti-PD-1 of anti-PD-L1 immunotherapie als monotherapie of in combinatie met andere anti-tumor systemische behandeling., door het integreren van verscheidene omics (histologie, immunohistochemie, genoom, transcriptoom, proteoom, radiomics en moleculaire beeldvorming) met therapieuitkomsten. Het doel is te kunnen voorspellen welke patiënten $\leq 5\%$ kans hebben om te responderen op anti-PD-1 of anti-PD-L1 immunotherapie.

Secundaire uitkomstmaten

De relatie tussen een complexe, samengestelde handtekening en toxiciteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immunotherapie is een zeer snel ontwikkelend vakgebied binnen de oncologie, met vele nieuwe middelen en combinaties die worden onderzocht. Nieuwe middelen laten opvallende, soms langdurige responsen zien in verschillende typen kanker. Er zijn tot nu toe geen gevalideerde handvatten beschikbaar om te voorspellen welke patiënten baat zullen hebben van deze nieuwe dure behandelingen, of wie te maken zullen krijgen met levensbedreigende toxiciteit. Patiëntselectie op basis van factoren als Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) expressie en somatische mutaties in tumor biopsen, zijn geen betrouwbare biomarkers gebleken en onderschatten de complexiteit van een dynamische immuunrespons.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit project is het samenstellen van een complexe, samengestelde

"handtekening" op basis van tumor karakteristiekenvoorafgaand en tijdens de behandeling met immunotherapie. Verschillende -omics (histologie, immunohistochemie, genomics, transcriptomics, proteomics, radiomics en moleculaire beeldvorming) zullen worden geïntegreerd tot een handtekening, die voorspelt welke patiënten minder dan 5% kans hebben om te responderen op standaard behandeling met anti-PD-1 of anti-PD-L1 immunotherapie. Door gebruik te maken van analyses op verschillende fronten kan op een zeer effectieve manier een voorspellende handtekening gegenereerd worden die klinisch relevant is, makkelijk in gebruik, betaalbaar en algemeen beschikbaar.

Onderzoeksopzet

Het betreft een prospectief longitudinaal cohort studie, uitgevoerd in twee centra, met patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) of gemetastaseerd melanoom die in aanmerking komen voor standaard behandeling met anti-PD-1 of anti-PD-L1 immunotherapie.

Na een succesvolle screening zullen alle patiënten

i) een biopsie ondergaan voor whole genome sequencing (WGS), IHC, DNA en RNA analyse

ii) bloedmonsters afstaan voor routine (standaard) lab analyses en analyses naar exploratieve biomarkers

iii) ontlasting verzamelen voor onder andere microbiom onderzoek, en

iv) een CD8+ PET-low dose CT ondergaan.

Gegevens over medicatie gebruik, bijwerkingen van de behandeling, en uitslagen van routine onderzoeken in het kader van standaard klinische behandeling worden verzameld vanuit het patiëntdossier. Idealiter vinden onderzoeken in het kader van de studie (biopt, venapuncties, ontlasting verzamelen) plaats tijdens een routine visite van patiënten aan het ziekenhuis.

De data van dit prospectieve longitudinale cohort zal gebruikt worden in het POINTING (towards Patient -tailOred cancerImmuNoTherapy supported by a multifaceted predictive sigNature composed of integrative omics and molecular imaging) KWF Kankerbestrijding project. Gedurende het onderzoek zal steeds meer data beschikbaar komen en terechtkomen in de 'signature pipeline', waardoor een continue groeiend warenhuis wordt gegenereerd. Wanneer een handtekening ontwikkeld is, zal deze gevalideerd worden in dit zelfde groeiende cohort.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voorafgaand aan reguliere behandeling zal er een CD8+ PET-LDCT scan worden verricht, waarbij er op D0 een Zr89 tracer injectie plaatsvindt en op D2 een PET-LDCT.

Inschatting van belasting en risico

Vrijwel alle benodigde data en informatie over de standaard behandeling zal verzameld worden vanuit het patiënten dossier. Ontlasting verzamelen zal enkele malen thuis gebeuren en gaat gepaard met het invullen van een vragenlijst.

Onderzoeken zullen zo veel mogelijk samen vallen met een routine bezoek aan het ziekenhuis.

De risico's van venapuncties en het verzamelen van ontlasting zijn verwaarloosbaar. Literatuur laat zien dat het risico van bioteren van tumorlaesies over het algemeen acceptabel is en minor complicaties geeft. De CD8+ PET-low dose stralingsbelasting worden onder de huidige regelgeving als verantwoord gezien. De toediening van Zr-CED88004S is uit eerder onderzoek veilig gebleken.

Hoewel patiënten over het algemeen geen direct voordeel hebben van meedoen aan deze studie, zal waardevolle informatie beschikbaar komen voor beter begrip van de tumor immuunrespons. Het doel van POINTING is het personaliseren van potentiële curatieve immunotherapie, met daarbij voorkomen van mogelijk schadelijke blootstelling van deze middelen aan patiënten, die geen baat zullen hebben van een behandeling.

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 of cytologisch gedocumenteerd lokaal gevorderd of gemetastaseerd NSCLC of melanoom.
2. Patiënten moeten in aanmerking komen voor standaardbehandeling met behandeling met immuuncheckpointremmer-antilichamen (monotherapie of in combinatie met andere behandelingen tegen kanker).
3. Leeftijd ≥ 18 jaar.
4. Meetbare ziekte, zoals gedefinieerd door standaard RECIST v1.1. Eerder bestraalde laesies mogen niet worden geteld als doellaesies.
5. Gemetastaseerde of lokaal gevorderde laesie(s) waarvan een histologische biopsie veilig kan worden verkregen volgens standaard klinische zorgprocedures
6. Mogelijkheid om te voldoen aan het protocol.
7. Ondertekend formulier voor geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Maligniteiten anders dan melanoom of NSCLC binnen 5 jaar voorafgaand aan inclusie, met uitzondering van die met een verwaarloosbaar risico op metastase of overlijden, behandeld met verwachte curatieve uitkomst (zoals adequaat behandeld carcinoom in situ van de baarmoederhals, basaal of plaveiselcelcarcinoom huidkanker, gelokaliseerde prostaatkanker die met opzet curatief wordt behandeld of ductaal carcinoom in situ die met curatieve bedoeling chirurgisch wordt behandeld).
2. Behandeling met systemische immunosuppressieve medicatie (inclusief maar niet beperkt tot prednison, cyclofosfamide, azathioprine, methotrexaat, thalidomide en antitumornecrosefactormiddelen) binnen 2 weken voorafgaand aan de studieopname.
 - Patiënten die acute, laaggedoseerde, systemische immunosuppressieve medicatie hebben gekregen, kunnen worden ingeschreven.
 - Het gebruik van inhalatiecorticosteroïden voor chronische obstructieve longziekte, mineralocorticoïden (bijv. fludrocortison) voor patiënten met orthostatische hypotensie en laaggedoseerde aanvullende corticosteroïden voor bijnierschorsinsufficiëntie zijn toegestaan.
3. Teken en symptomen van infectie binnen 2 weken voorafgaand aan injectie

met ZED88082A/CED88004S.

4. Zwangere of zogende vrouwen.

5. Geschiedenis van ernstige allergische, anafylactische of andere overgevoeligheidsreacties op chimere of gehumaniseerde antilichamen of fusie-eiwitten

6. Elke andere ziekte, metabole disfunctie, bevinding van lichamelijk onderzoek of klinische laboratoriumbevindingen die een redelijk vermoeden van een ziekte of aandoening geven die het gebruik van ZED88082A/CED88004S contra-indiceert, of die de interpretatie van de resultaten kunnen beïnvloeden of de patiënt een hoog risico kunnen opleveren van complicaties.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 01-08-2018

Aantal proefpersonen: 200

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-05-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-08-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 13-06-2024
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec

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
ClinicalTrials.gov	NCT04193956
CCMO	NL82156.041.22