

Uitzoeken van tumor response en resistentie op chemo-immunotherapie met behulp van minimaal invasieve technieken bij patiënten met een niet-kleincellig longkanker die een doelgerichte behandeling hebben gehad

Gepubliceerd: 31-03-2020 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het doel van het onderzoek is het vinden van biomarkers voor respons op behandeling met chemo-immunotherapie bij patiënten met longkanker en een driver mutatie. secundaire eindpunten zijn: overall survival; tijd tot biologische progressie op basis van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON54889

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Biomarkers in lichaamsmaterialen voor response bij chemo-immunotherapie

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

Longkanker, nietkleincellig longcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Hoffmann-La Roche

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Biomarker, chemotherapie, PD-L1 remmers, resistentie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Response op behandeling gedefinieerd door Progressie vrije overleving (PFS)

in maanden volgens RECIST v1.1 criteria met stratificatie voor de volgende

groepen:

- primaire resistentie (PFS < 6 mndn);
- verworven resistentie (PFS ≥ 6 mndn).

Met als primaire predictieve variabele:

De verandering in specifieke mutatie (ctDNA) in het bloed, gemeten met behulp

van ddPCR tussen week 12 (eind van gecombineerde chemo-immunotherapie) en week

18.

Secundaire uitkomstmaten

1. Overall survival

2. Tijd tot biologische progressie, gedefinieerd als een toename van ≥ 30% in de hoeveelheid van de bekende specifieke mutatie (bijvoorbeeld bij EGFR exon 19 deletie) van de laagst bereikte gemeten waarde in het ctDNA in bloed door middel van ddPCR.

3. Immune gerelateerde bijwerkingen (irAE).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een exploratieve studie naar nieuwe biomarkers in materiaal verkregen via minimaal invasieve technieken (bloed, urine, ontlasting en uitgeademde lucht) bij patiënten met een vergevorderd of gemetastaseerd niet-kleincellig longcarcinoom met een driver mutatie die een standaardbehandeling met chemo-immunotherapie krijgen. De groep van resistente EGFR en ALK positieve patiënten spelen hier een belangrijke rol. Zij worden immers aanvankelijk met doelgerichte behandelingen zoals TKI remmers behandeld.

Tot op heden is er geen goede merker die de response op chemo-immunotherapie in deze populatie voorspelt. Het doel van de huidige studie is om verschillende biomarkers te bestuderen.

Daarnaast hebben we ons gefocust op de ontwikkeling van resistentiemechanismen die belangrijk zijn bij het falen van de behandeling. Hiermee kunnen we tijdig stoppen met een behandeling als hij niet aanslaat en kunnen we tijdig een meer gerichte behandeling geven.

Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het vinden van biomarkers voor respons op behandeling met chemo-immunotherapie bij patiënten met longkanker en een driver mutatie.

secundaire eindpunten zijn: overall survival; tijd tot biologische progressie op basis van beloop specifieke mutatie in het bloed (gemeten met ddPCR techniek); biomarkers op voorspellen immuun gerelateerde bijwerkingen.

Onderzoeksopzet

Exploratieve studie bij ongeveer 66 patiënten.

Voorspellende responsen worden beoordeeld aan de hand van onderstaand schema:

- ctDNA profiles geassocieerd met primary resistentie (PD within 6 mo);
- ctDNA profiles geassocieerd met verkregen resistentie (PD after 6 mo).

Inschatting van belasting en risico

Weinig risico en belasting.

Op vaste tijdstippen als patiënten toch regulier bloed moeten prikken, wordt 50ml extra bloed afgenomen, samen met 45ml urine. Op dezelfde tijdstippen doen patiënten een blaastest om uitgeademde lucht te analyseren (mbv e SpiroNose). Patiënten hoeven in principe geen extra bezoeken voor de studie af te leggen,

alleen de eerste 18 weken vragen we patiënten om eventueel een (paar) keer extra te komen als de metingen op de tijdstippen zoals vastgelegd in het protocol niet op de dag van de kuur kunnen, bijvoorbeeld als de kuur wordt uitgesteld.

In 2 jaar tijd moeten patiënten maximaal 4 keer ontlasting inleveren (samen met een bijbehorende voedingsvragenlijst).

Elke 12 weken moet er de EORTC QLQC30 en LC13 vragenlijst worden ingevuld..

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1 Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1 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. Gedateerd en getekend geschreven informed consent.
2. Vrouwelijke en mannelijke personen van minstens 18 jaar
3. Histologisch of cytologisch bewezen niet-kleincellig longcarcinoom met een driver mutatie (EGFR, ALK, ROS, BRAF, MET, RET, NTRK1-3, KRAS, NRG1, HER2) met progressie van ziekte op een TKI behandeling.
4. Nieuw tumor weefsel binnen 3 maanden voor de studie voor NGS en PD-L1 expressie. Als dit biopt een mogelijke nieuwe te behandelen driver laat zien dan dient deze optie besproken worden als alternatief voor de onderhavige studie.
5. Lokaal gevorderd of gemetastaseerd longcarcinoom dat niet in aanmerking komt voor curatieve resectie of radiotherapie.
6. Aanwijzingen voor radiologische progressie na 1e lijns TKI behandeling of andere lijnen TKI (voor EGFR behandeling de toevoeging in elk geval osimertinib als TKI behandeling). Eerdere lijnen chemotherapie zijn toegestaan, maar niet verplicht.
7. ECOG PS 0-1, zonder achteruitgang in performance in afgelopen 2 weken en een levensverwachting >12 weken.
8. Tenminste 1 meetbare lesie volgens RECIST 1.1 criteria.
9. Adequate orgaan functies.
 - Neutrofiële granulocyten >1500cellen/ μ L (zonder GCSF)
 - Leukocyten > 2500/ μ L
 - Lymfoocyten $\geq$ 500/ μ L
 - Trombocyten $\geq$ 100,000/ μ L (zonder transfusie)
 - Hemoglobine $\geq$ 9.0 g/dL. Bloedtransfusie en/of EPO toegestaan.
 - ASAT, ALAT, en alkalische fosfatase $\leq$ 2.5 $\times$ bovenwaarde van normaal (ULN) met de volgende uitzonderingen:
 - Patiënten met gedocumenteerde lever metastasen: ASAT en/of ALAT $\leq$ 5 $\times$ ULN
 - Patiënten met gedocumenteerde lever of bot metastasen: alkalische fosfatase $\leq$ 5 $\times$ ULN
 - Serum bilirubin $\leq$ 1.5 $\times$ ULN. Patiënten met de ziekte van Gilbert serum bilirubine level $\leq$ 3 $\times$ ULN.
 - INR en aPTT $\leq$ 1.5 $\times$ ULN. Alleen voor patiënten die geen therapeutische antistolling krijgen. patiënten met antistolling moeten op een stabiele dosis ingesteld zijn.
 - Creatinine klaring $\geq$ 30 mL/min.
10. Gebruik van contraceptiva ter voorkoming van zwangerschap, mocht dit aan de orde zijn.
11. Mannelijke deelnemers moeten bereid zijn om adequate voorzorgsmaatregelen te nemen zoals een condoom.
12. Deelname aan protocol en voldoen aan de voorwaarden van het protocol moeten duidelijk zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Behandeling met een ander experimenteel middel of deelname aan een andere studie binnen 14 dagen start studie.

2. Eerdere deelname aan een studie met CD137 agonisten en andere checkpoint remmers.

eerdere deelname met anti-CTLA4 antagonisten is toegestaan indien:

- minimaal 6 weken geleden laatste behandeling,
- geen belangrijke bijwerkingen van deze behandeling zijn opgetreden (CTCAE Graad 3 of 4)

3. Hersenmetastasen zonder gebruik van steroïden zijn wel toegelaten tot de studie.

4. Leptomeningeale ziekte.

5. Niet-controleerbare tumor gerelateerde pijn.

Bij asymptomatische metastasen, waarvan verwacht mag worden dat ze op korte termijn klachten gaan geven, moet overwogen worden deze preventief lokaal te behandelen.

6. Ongecontroleerd pleuravocht, pericardvocht of ascites waarvoor herhaaldelijke drainages nodig zijn (1x per maand of frequenter).

7 Maligniteit anders dan NSCLC binnen afgelopen 3 jaar, met uitzondering van adequaat behandeld carcinoma in situ van de cervix, basaalcel of plaveiselcel carcinoom van de huid, een lokaal prostaatcarcinoom in opzet curatief behandeld, gereseceerd ductaal carcinoma in situ.

8. Zwangerschap en/of borstvoeding.

9. Belangrijke overgevoeligheid voor chimerische of gehumaniseerde antilichamen.

10. Bekende overgevoeligheid of allergie voor biofarmaceutica geproduceerd in Chinese hamster ovariële eicellen of een andere component van het formularium van atezolizumab.

11. Voorgeschiedenis van autoimmuun ziekten, inclusief maar niet beperkt tot myasthenia gravis, myositis, autoimmuun hepatitis, systemische lupus erythematosus, reumatoid arthritis, inflammatoire darmziekten, vasculaire thrombose ge-associeerd met antiphospholipid syndroom, Wegener*s granulomatosis, Sjögren*s syndroom, Guillain-Barré syndroom, multipele sclerosis, vasculitis, of glomerulonephritis.

Patiënten met een auto-immuun hypothyreoïdie die op een stabiele dosis thyrox staan mogen in de studie.

Patiënten met DM type 1 die op een stabiele dosis insuline staan mogen in de studie.

12. Pulmonale fibrose. Behalve patiënten met radiatie fibrose, waarbij de fibrose binnen het bestralingsveld valt.

13. positieve HIV test;

14. patiënten met een actieve hepatitis B of C.

15. Patienten met een doorgemaakte HBV mogen wel in de studie, mits HBcAB positief en HBsAg negatief. HBV DNA test moet gedaan zijn voor start van de studie.

- Patiënten met positieve HCV mogen alleen deelnemen als PCR van het bloed negatief is voor HCV RNA.
- 16. actieve tuberculose.
- 17. Ernstige infecties in 4 weken voorafgaand aan de studie zoals ziekenhuis opname voor ernstige infectie, bacteriëmie of ernstige pneumonie.
- 18. Tekenen van een infectie in de 2 weken voor start van de studie.
- 19. Ernstig cardiovasculaire ziekte zoals hartinfarct in de afgelopen 3 maanden, instabiele belangrijke aritmie, instabiele angina pectoris. Patiënten met hartfalen met een LVEF<50%, moeten op een stabiel medicamenteus regime zitten.
- 20. Grote chirurgische ingreep anders dan voor de huidige diagnose binnen 28 dagen van inclusie.
- 21. Voorgeschiedenis van beenmerg transplantatie of orgaan transplantatie.
- 22. Toediening van levend geattenuëerd vaccin in 4 weken voor start van de studie, of de verwachting dat zo een vaccin tijdens de studie noodzakelijk zal zijn.
- corona vaccinatie is toegestaan.
- 23. Elke andere ziekte, metabole dysfunctie, bevinding bij lichamelijk- of laboratorium onderzoek welke een aanduiding is voor een contra-indicatie voor gebruik van de studie medicatie.
- 24. Behandeling met immuun-modulerende medicatie (als IFN-en, IL-2).
- 25. Behandeling met immunosuppressieve (als prednison, cyclofosfamide, azathioprine, methotrexaat, thalidomide, anti-TNF) in de 2 weken voorafgaand aan inclusie in de studie.
- 26. Gebruik van inhalatie steroïden, mineralocorticoïden (eg florinef) voor orthostatische hypotensie en laag gedoseerde corticosteroïden suppletie bij adrenocorticale insufficiëntie zijn toegestaan.

Exclusie criteria i.v.m. bevacizumab:

- 27. Ongecontroleerde hypertensie (systolische bloeddruk>150mmHg en/of diastolische bloeddruk>100mmHg). Anti-hypertensieve medicatie om lagere bloeddrukken te verkrijgen is daarbij wel toegestaan.
- 28. Voorgeschiedenis van hypertensieve crisis of hypertensieve encefalopathie.
- 29. Significant vasculair lijden (eg aneurysma v.d. aorta welke operatief behandeld is of recente perifere arteriële trombose)
- 30. Voorgeschiedenis van hemoptoe (> halve theelepel van helder rood bloed per episode) in de maand voor start van de studie.
- 31. Gestoorde hemorragische diathese (bij afwezigheid van bloedverdunners).
- 32. Gebruik van meer dan 325mg aspirine, dipyridamol, ticlopidine, clopidogrel, clostazol.
- 33. Gebruik van therapeutische antistolling welke niet stabiel was de afgelopen 2 weken voor start studie.
- 34. Groot incisie of naaldbiopt, of kleine chirurgische procedure binnen 7 dagen van start studie.
- 35. Voorgeschiedenis van abdominale of tracheo-oesofageale fistel of gastro-intestinale perforatie in 6 maanden voor start studie.

36. Klinische tekenen van gastro-intestinale obstructie, of noodzaak voor parenterale hydratatie of voeding of sonde voeding.
37. Aanwezigheid van vrij lucht in de buik, niet verklaard door een paracentese of recente chirurgische procedure.
38. Ernstige, niet helende wond, actief ulcus, of onbehandelde breuk.
39. Proteïnurie (aangetoond met urine teststrip, of >1,0g eiwit in 24 uren urine). Bij alle patiënten met in de teststrip $\geq 2+$ eiwit moeten 24-uurs urine verzamelen, met daarin ≤ 1 g eiwit.
40. Bekende overgevoeligheid tegen 1 van de componenten van bevacizumab.
41. Tumor infiltrerend in de grote thoracale vaten bij CT met contrast.
42. Duidelijke tekenen van cavitatie van de tumor op CT afbeelding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 18-09-2020

Aantal proefpersonen: 100

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-03-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-08-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2024
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	NL71722.042.19
Ander register	NTR NL8111