

Een interventioneel, prospectief IVD-hulpmiddelonderzoek voor het testen van DNA dat is geëxtraheerd uit biopsiemonsters van tumorweefsel van volwassen deelnemers met gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) voor mogelijke opname in het fase 3 klinisch onderzoek van MSD (protocolnr. MK-1084-004) om de klinische prestaties van de therascreen® KRAS RGQ PCR Kit aan te tonen.

Gepubliceerd: 07-11-2024 Laatste bijgewerkt: 22-12-2024

Om de therascreen KRAS RGQ PCR Kit (KRAS-kit) te gebruiken als screeningstest voor de identificatie van KRAS G12C-mutaties bij nieuw gediagnosticeerde deelnemers met gemetastaseerd NSCLC en daarmee te bepalen of ze in aanmerking komen voor deelname...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON57094

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NA

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasma's maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: QIAGEN Manchester Ltd

Overige ondersteuning: Industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: IVD, KRAS, NSCLC, PCR

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het eindpunt van het prestatieonderzoek is om te demonstreren dat de therascreen KRAS RGQ PCR Kit veilig en effectief is wat betreft het identificeren van patiënten voor MK-1084-behandeling, zoals ondersteund door de effectiviteitseindpunten van het klinisch onderzoek MK-1084-004. De werkzaamheid van het hulpmiddel voor begeleidende diagnostiek (CDx) en MK-1084 zal worden bepaald via beoordeling van de progressievrije overleving (PFS) en/of de totale overleving (OS) zoals gedefinieerd in het klinisch protocol en statistisch analyseplan voor MK-1084-004 van MSD.

Secundaire uitkomstmaten

NA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Dit is een interventioneel prospectief klinisch prestatieonderzoek om de prestaties van de therascreen KRAS RGQ PCR Kit als CDx te evalueren in het fase 3 klinisch onderzoek van MSD, waarin de veiligheid en werkzaamheid van een nieuw medicijn (MK-1084) wordt beoordeeld bij deelnemers met gemetastaseerd NSCLC.

Doel van het onderzoek

Om de therascreen KRAS RGQ PCR Kit (KRAS-kit) te gebruiken als screeningstest voor de identificatie van KRAS G12C-mutaties bij nieuw gediagnosticeerde deelnemers met gemetastaseerd NSCLC en daarmee te bepalen of ze in aanmerking komen voor deelname aan het fase 3 klinisch onderzoek (MK-1084-004), waarbij de werkzaamheid en veiligheid wordt geëvalueerd van MK-1084 in combinatie met pembrolizumab vergeleken met placebo plus pembrolizumab, om de klinische prestaties van de therascreen KRAS RGQ PCR Kit aan te tonen.

Onderzoeksopzet

Dit is een interventioneel prospectief klinisch prestatieonderzoek om de prestaties van de therascreen KRAS RGQ PCR Kit als CDx te evalueren in het fase 3 klinisch onderzoek van MSD, waarin de veiligheid en werkzaamheid van een nieuw medicijn (MK-1084) wordt beoordeeld bij deelnemers met gemetastaseerd NSCLC.

Alle deelnemers wordt gevraagd een door de institutionele beoordelingscommissie (Institutional Review Board, IRB) of de onafhankelijke ethische commissie (Independent Ethics Committee, IEC) goedgekeurd formulier voor geïnformeerde toestemming te ondertekenen en te dateren voordat hun in formale gefixeerde monsters van tumorbiopsieweefsel worden verzameld en naar de testlocaties worden verzonden.

De KRAS-test op de testlocaties van het hulpmiddel zal worden gebruikt om de KRAS G12C-mutatie te detecteren in DNA dat is geëxtraheerd uit monsters van FFPE-weefsel van deelnemers met gemetastaseerd NSCLC, die nog niet eerder zijn behandeld in de gemetastaseerde setting, om te bepalen of de KRAS G12C-mutatie in aanmerking komt voor inschrijving in het fase 3 klinische onderzoek MK-1084-004 van MSD.

KRAS G12C-mutatietests kunnen worden uitgevoerd tijdens de optionele beperkte screening, indien toegestaan door de IRB/IEC, of tijdens het volledige screeningsbezoek.

Er moet een tumorweefselmonster worden verstrekt dat is gefixeerd in 10% neutraal gebufferde formaline (gearchiveerd FFPE-tumorblok of vers gesneden weefselcoupes van FFPE-tumorblok op objectglaasjes) in een hoeveelheid die voldoende is om de KRAS G12C-mutatiestatus te kunnen bevestigen.

De KRAS-kit zal worden gebruikt om FFPE-monsters van tumoren van NSCLC-patiënten te testen. Tumormonsters van deelnemers met gemetastaseerd NSCLC zullen worden geëxtraheerd (met de QIAamp DSP DNA FFPE-kit) en getest met de KRAS-kit.

Nadat verzekerd is dat de deelnemer voldoet aan alle inclusiecriteria van het MK-1084-004-protocol (inclusief de KRAS G12C-mutatiestatus die centraal is bevestigd in de reikwijdte van dit hulpmiddelonderzoek) en aan geen uitsluitingscriteria voldoet, worden de proefpersonen gerandomiseerd (verhouding 1:1) naar:

- MK-1084 100 mg qd (elke dag) po (oraal) gecombineerd met pembrolizumab 200 mg qw3 (elke 3 weken) IV (intravasculair) (tak A)
- Placebo qd po gecombineerd met pembrolizumab 200 mg q3w IV (tak B)

Er wordt verwacht dat ongeveer 300 deelnemers naar elke tak zullen worden gerandomiseerd. Overstap naar de andere onderzoeksinterventietak is niet toegestaan. De randomisatie van de behandeling zal gestratificeerd worden op basis van de Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) (0 vs. 1), eerdere blootstelling aan immunotherapie in neoadjuvante/adjuvante setting (ja vs. geen) en de aanwezigheid van hersenmetastasen bij screening (aanwezig vs. geen).

MK-1084-004 is een dubbelblind onderzoek. De deelnemer, de klinische onderzoeker, het personeel van de testlocatie, het personeel van QIAGEN en MSD en de afgevaardigde(n) die betrokken zijn bij de administratie van de onderzoeksinterventie of de klinische evaluatie van de deelnemers zullen zich niet bewust zijn van de interventietoewijzingen.

Klinische gegevens worden geanalyseerd als onderdeel van het onderzoek om de klinische bruikbaarheid van het hulpmiddel te bepalen bij KRAS G12C-gemuteerde deelnemers die MK-1084 ontvangen, ter ondersteuning van toekomstige registratieaanvragen voor de KRAS-kit als CDx voor MK-1084.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Om de therascreen KRAS RGQ PCR Kit (KRAS-kit) te gebruiken als screeningstest voor de identificatie van KRAS G12C-mutaties bij nieuw gediagnosticeerde deelnemers met gemetastaseerd NSCLC en daarmee te bepalen of ze in aanmerking komen voor deelname aan het fase 3 klinisch onderzoek (MK-1084-004).

Inschatting van belasting en risico

Potentiële risico's:

In lijn met ISO 14971 is er een Risicomanagementplan geschreven en een risicobeoordeling uitgevoerd. Het merendeel van de risico's is beperkt door het ontwerp en de productie van producten, inclusief de etikettering van onderzoeksapparatuur. Gezien de aard van dit apparaatonderzoek en de beperking van de geïdentificeerde risico's, is het resterende risico voor deelnemers wier monsterspecimen wordt getest aanvaardbaar.

Vroege klinische resultaten van MK 1084 zowel als monotherapie als combinatietherapie wijzen op een beheersbaar veiligheidsprofiel. De toxiciteiten van pembrolizumab zijn goed beschreven en omvatten immuungemedieerde bijwerkingen die vaak reageren op onderbreking van de medicatie en/of toediening van glucocorticoiden. Over het geheel genomen wordt niet verwacht dat deze combinatie het AE-profiel van beide middelen significant zal veranderen.

Pembrolizumab heeft een bewezen veiligheidsprofiel, waaronder immuungemedieerde voorvallen van hepatitis en colitis. MK 1084 heeft bijwerkingen van aspartaataminotransferase (AST) en alanineaminotransferase (ALT)-verhogingen geïdentificeerd. Bovendien is diarree een veel voorkomende bijwerking (AE). Er bestaat dus een potentieel voor overlappende toxiciteit voor de combinatie van pembrolizumab en MK-1084. Het MK-1084-004-protocol is ontworpen om deelnemers nauwlettend te volgen op vroege identificatie van dergelijke toxiciteit door middel van regelmatig geplande klinische bezoeken en laboratoriummonitoring, en omvat standaard richtlijnen voor dosisaanpassing om deze risico's te beperken.

De uitkomst van de risicobeoordeling is samengevat in een risicomanagementrapport, en dit is samengevat in de Onderzoekersbrochure.

De geïdentificeerde potentiële schade voor proefpersonen als gevolg van KRAS G12C-tests is als volgt:

- Schade als gevolg van monsternamen
- Schade als gevolg van een fout-negatief KRAS G12C-resultaat
- Schade als gevolg van een fout-positief KRAS G12C-resultaat

De risico's voor deelnemers die aan dit klinische onderzoek deelnemen, worden verder verminderd door de volgende factoren:

De door de FDA goedgekeurde en CE-gemarkeerde KRAS-kit kreeg een uitgebreide indicatie voor gebruik als begeleidingsbehandeling met sotorasib en adagrasib bij NSCLC. Deze wettelijke mijlpalen tonen aan dat de kit robuust analytisch gevalideerd is om NSCLC-deelnemers met KRAS G12C-mutaties te identificeren.

De hoofdonderzoekers (PI) op de apparaatlocatie werden geselecteerd op basis van hun kennis en expertise in het veld en zijn/worden opgeleid om de assay te gebruiken.

Deelnemers worden nauwlettend gevolgd door door MSD opgeleide klinische onderzoekers en hun klinisch onderzoekspersoneel om de veiligheid te bewaken.

Op de Testlocaties wordt duidelijk instructiemateriaal en training aangeboden.

De in het onderzoek uitgevoerde procedures zijn vastgesteld en zullen worden uitgevoerd door opgeleid en gekwalificeerd klinisch laboratoriumpersoneel en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Mogelijke voordelen:

De therascreen KRAS RGQ PCR Kit is bedoeld voor gebruik in klinische onderzoeken om te helpen bij de identificatie van NSCLC-deelnemers die een KRAS G12C-mutatie hebben en mogelijk in aanmerking komen voor behandeling met MK-1084.

De test is zeer specifiek en gevoelig, zodat een laag percentage mutant-DNA kan worden gedetecteerd tegen een achtergrond van wild-type DNA. Als er genoeg DNA-kopieën zijn, kan 0,8% mutant tegen een achtergrond van genoom-DNA van het wild-type worden gedetecteerd.

Hoewel het Scientific Validity Report (DHF-22-0666-0-SVR-001) ondersteuning biedt voor het gebruik van een dergelijke assay als diagnostisch hulpmiddel voor het bepalen van mutaties in codons 12 en 13 van het menselijke KRAS-oncogen, wordt de specifieke validiteit van het bepalen van de KRAS G12C-status vastgesteld als leidraad voor de behandeling met het MSD-medicijn, MK-1084.

De verzamelde literatuur heeft klinisch bevestigd dat kankerpatiënten met dergelijke mutaties er baat bij hebben als hun mutatiestatus wordt geïdentificeerd met de therascreen KRAS RGQ PCR Kit, omdat deze informatie, naast andere ziektefactoren, artsen helpt therapiebeslissingen te nemen.

Ondanks recente verbeteringen in de uitkomsten met het gebruik van immuuntherapie, al dan niet in combinatie met chemotherapie, is gemetastaseerd NSCLC een gebied waar een aanzienlijke on vervulde behoefte bestaat. Gezien de bemoedigende activiteit van KRAS G12C-remmers als monotherapie en het potentiële additieve effect met immunotherapie, biedt deze studie een mogelijkheid om de klinische resultaten in de eerstelijns gemetastaseerde NSCLC-setting te verbeteren.

Gezien de voortdurende behoefte aan nieuwe middelen bij de behandeling van

NSCLC, de waargenomen activiteit van pembrolizumab en KRAS G12C-remmers bij deze ziekte en de beperkte overlappende toxiciteiten tussen MK 1084 en pembrolizumab wordt de baten-risicoverhouding voor dit onderzoek als gunstig beschouwd.

Hoewel deelname aan dit onderzoek wellicht niet voor elke patiënt afzonderlijk voordelig is, kan de kennis die gedurende dit onderzoek wordt gegenereerd in grote mate bijdragen aan medisch onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

QIAGEN Manchester Ltd

200 City Labs 2.0, Hathersgate Road 200
Manchester M13 0BH
NL

Wetenschappelijk

QIAGEN Manchester Ltd

200 City Labs 2.0, Hathersgate Road 200
Manchester M13 0BH
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)

Deelnemers die hebben ingestemd met deelname aan MK-1084-004 zullen een gearcheveerd monster van tumorweefsel (FFPE) verstrekken. Als er geen gearcheveerd tumorweefsel beschikbaar is, moet een nieuw monster van tumorweefsel worden verkregen. Acceptabele biopsies voor tumorweefsel zijn een dikkenaaldi biopsie (Core Needle Biopsy, CNB) of chirurgische resectie (RES). Dit monster wordt voorafgaand aan de inschrijving naar de testlocatie van het hulpmiddel gestuurd voor het testen van de KRAS G12C-mutatie. Tumorweefsel moet worden gefixeerd in 10% neutraal gebufferde formaline en kan worden ingediend als FFPE-weefselblok of coupes (minimaal 3, maar bij voorkeur 7 ongekleurde coupes (4-5 µm) op positief geladen objectglaasjes). Een patholoog zal toegang krijgen tot het tumormonster om de aanwezigheid van geschikt tumorweefsel te garanderen.

Monsters van het klinisch onderzoek worden alleen getest als deelnemers de ICF hebben ondertekend waarin het gebruik van hun monsters in het klinische onderzoek wordt toegestaan. Deelnemers moeten een geldig weefselmonster (dat voldoet aan de vereisten van de CPSP/gebruiksaanwijzing van dit hulpmiddel) in de gevraagde hoeveelheid aanleveren om aan de monstervereisten van het hulpmiddel te voldoen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Als het biopsiemonster geen tumor op het Hematoxyline en Eosine (H&E)-glaasje vertoont of niet voldoet aan de monstervereisten van het hulpmiddel, wordt het monster als niet evalueerbaar beschouwd. Deelnemers van wie de tumorweefselbiopsiemonsters niet evalueerbaar zijn, worden uitgesloten van het onderzoek. Verder worden deelnemers met monsters die voor het onderzoek zijn geïdentificeerd en die over onvoldoende testmateriaal beschikken (onvoldoende DNA) eveneens uitgesloten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-08-2024
Aantal proefpersonen:	14
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Therascreen® KRAS RGQ PCR Kit
Registratie:	Geregistreerd voor ander gebruik dan zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-11-2024
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	BEBO: Stichting Beoordeling Ethiek Bio-Medisch Onderzoek (Assen)

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

ID

NL87190.000.24