

Een prestatie-evaluatieonderzoek voor het testen van DNA dat is geëxtraheerd uit tumorweefselmonsters, met behulp van de therascreen® KRAS RGQ PCR Kit, van deelnemers met niet-kleincellige longkanker in Lilly's klinische studie (protocolnr. J3M-MC-JZQB/SUNRAY-01) om gegevens te genereren om de prestaties van de kit als CDx aan te tonen.

Gepubliceerd: Laatste bijgewerkt: 28-06-2025

Voor Lilly's studie (medicijnstudie) Primaire doelen: Dosis optimalisatie - Om de optimale dosis LY3537982 (50 of 100 mg tweemaal daags) te bepalen, toe te dienen in combinatie met pembrolizumab Safety Lead-In- Om de dosis LY3537982 te bepalen die...

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-OMON57768

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Monsters testen met de therascreen KRAS RGQ PCR Kit.

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Longkanker, niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: QIAGEN

Overige ondersteuning: Lilly

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: G12C, KRAS, NSCLC

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het eindpunt van het prestatieonderzoek is om aan te tonen dat de therascreen KRAS RGQ PCR Kit veilig en effectief is om patiënten aan te wijzen die in aanmerking komen voor behandeling met LY3537982, zoals is gebleken uit de werkzaamheid- en veiligheidseindpunten uit het klinische onderzoek met LY3537982 JZQB/SUNRAY-01.

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing (N/A)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De RAS-genenfamilie, waaronder KRAS, HRAS en NRAS, zijn de meest voorkomende oncogenen bij kanker. Typisch blijven RAS-eiwitten in een GDP-gebonden inactieve vorm in rustende cellen. De stroomafwaartse signalering wordt

geactiveerd wanneer GDP wordt vrijgegeven uit RAS via de werking van guanine-uitwisselingsfactoren en vervolgens met hoge specificiteit en affiniteit aan GTP bindt. De uitwisseling van GDP voor GTP leidt tot karakteristieke veranderingen in de RAS-conformatie, resulterend in de rekrutering van stroomafwaartse effectoreiwitten, zoals RAF en PI3K, en activering van belangrijke signaalroutes. Van alle RAS-genen zijn KRAS-mutaties verantwoordelijk voor ongeveer 85% van de RAS-geassocieerde kankers bij mensen: ongeveer 90% van de pancreaskankers, 35% tot 45% van de colorectale kankers en 25% NSCLC. Bij patiënten met NSCLC in een vroeg stadium was de aanwezigheid van KRAS G12C-mutatie in geresecteerde tumoren geassocieerd met een slechtere ziektevrije overleving en OS vergeleken met andere KRAS-mutaties en met KRAS-wildtype. RAS is al lang een doelwit voor therapeutische remming. Vanwege het ontbreken van diepe zakken voor de binding van remmers van kleine moleculen, werd RAS echter algemeen als *niet-mediceerbaar* beschouwd. Er is echter een nieuwe golf van ontwikkeling van anti-KRAS-therapieën gestimuleerd door recente onderzoeksresultaten, met name gericht op KRAS-mutatiespecifieke therapieën. Deze therapieën omvatten moleculen die zich richten op de inactieve vorm van KRAS die gevangen zit in de GDP-gebonden vorm en die activiteit aantonen in preklinische modellen. Sotorasib kreeg versnelde goedkeuring/voorwaardelijke goedkeuring van meerdere regelgevende instanties voor patiënten met KRAS G12C-mutant NSCLC die ten minste 1 eerdere therapie hadden gekregen. Adagrasib kreeg in december 2022 versnelde goedkeuring van de FDA voor dezelfde indicatie als sotorasib. Beide verbindingen zijn in klinische ontwikkeling voor NSCLC en andere geavanceerde solide tumoren die veranderingen in KRAS G12C herbergen. Hoewel de klinische ontwikkeling van deze middelen heeft bevestigd dat KRAS G12C-mutaties effectief kunnen worden aangepakt met een mutantspecifieke remmer, is de algehele activiteit bescheiden en beperkt door klinisch significante levertoxiciteitspercentages en stopzetting van de behandeling vanwege bijwerkingen die optreden tijdens de behandeling. Mutaties in de RAS/RAF-route zijn een uitdaging gebleven voor op een middel gebaseerde regimes vanwege een compensatiemechanisme dat leidt tot een snelle evolutie van verworven resistentie. Als gevolg hiervan kan combinatietherapie met KRAS G12C-gerichte therapie nodig zijn om de werkzaamheidsresultaten te maximaliseren. In niet-klinische modellen hebben anti-PD-1-antilichamen synergetische antitumoreffecten met RAS-remmers aangetoond. In een immuuncompetent muismodel vertoonde sotorasib als monotherapie een verhoogde infiltratie van immuuncellen, en de combinatie van sotorasib en anti-PD-1-therapie zorgde voor een geheugen-T-celrespons tegen zowel de CT-26 KRAS G12C-cellen als de ouderlijke CT-26-cellen. Klinische gegevens uit de combinatie van sotorasib en anti-PD1/PD-L1-antilichamen in het CodeBreak 100/101-onderzoek gaven aan dat de hepatotoxiciteit bij een reeks doses en schema's dosisbeperkend was (Li et al. 2022). Klinische gegevens uit het KRYSTAL-7-onderzoek waarin de combinatie van adagrasib en pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling voor KRAS G12C-mutant gevorderd NSCLC werd geëvalueerd, toonden voorlopig bewijs aan dat de combinatie haalbaar kan zijn en een beheersbaar veiligheidsprofiel had, hoewel de follow-up beperkt was. Levergerelateerde TRAE's waren overwegend laaggradig en traden vroeg in de

behandeling op. Verhogingen in de leverfunctietest (LFT) van graad 3 werden gemeld bij <10% van de patiënten. Adagrasib in combinatie met pembrolizumab vertoonde voorlopige activiteit in alle PD-L1-subgroepen (Ja*ne 2022[b]).

Onderzoek JZQB/SUNRAY-01 is een mondiaal, multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek waarin deelnemers met inoperabele, gevorderde of gemetastaseerde KRAS G12C-mutante NSCLC worden opgenomen in een van de twee parallel lopende delen die :

- Vergelijk LY3537982 in combinatie met pembrolizumab met placebo in combinatie met pembrolizumab als eerstelijnsbehandeling voor deelnemers met een tumor met PD-L1-expressie $\geq 50\%$ (Deel A).
- Vergelijk LY3537982 in combinatie met pembrolizumab, pemetrexed en platina met placebo in combinatie met pembrolizumab, pemetrexed en platina als eerstelijnsbehandeling van deelnemers met een tumor met PD-L1-expressie 0 tot 100% (Deel B).

JZQB/SUNRAY-01 is ontworpen om de bestaande klinische praktijk te weerspiegelen, waarbij toewijzing aan Deel A of Deel B zal volgen op de besluitvorming over de eerstelijnsbehandeling, die gebaseerd is op tumor-PD-L1-expressie en geschiktheid voor pembrolizumab als monotherapie of pembrolizumab plus platina. , zoals bepaald door de onderzoeker. De onderzoeksopzet omvat een gerandomiseerde, open-label dosisoptimalisatie, waarbij twee verschillende doses LY3537982 in combinatie met pembrolizumab worden beoordeeld, evenals een open-label Safety Lead-In met e*en arm van LY3537982 in combinatie met pembrolizumab, pemetrexed en platina. De optimale dosis LY3537982 (oraal 50 of 100 mg tweemaal daags) die moet worden gecombineerd met pembrolizumab zal worden gebaseerd op het geheel van de gegevens (inclusief veiligheid, werkzaamheid en PK) uit onderzoek LOXO-RAS-20001 (NCT04956640) en op de doseringsgegevens. Optimalisatie in dit onderzoek (JZQB/SUNRAY-01) voordat Fase 3 Deel A wordt opengesteld voor inschrijving. De dosis LY3537982 (oraal, tweemaal daags) die moet worden gecombineerd met pembrolizumab, pemetrexed en platina zal worden gebaseerd op het geheel van de gegevens (inclusief veiligheid, werkzaamheid en PK) uit onderzoek LOXO-RAS-20001 (NCT04956640) en op dosisoptimalisatie. en Safety Lead-in Part B opgenomen in deze studie (JZQB/SUNRAY-01) voordat Fase 3 Deel B werd opengesteld voor inschrijving. De thetascreen KRAS RGQ PCR Kit is een realtime kwalitatieve PCR-test die wordt gebruikt op het Rotor-Gene Q MDx 5plex HRM-instrument voor de detectie van zeven somatische mutaties in het menselijke KRAS-oncogen met behulp van DNA dat is gee*traheerd uit in formaleine gefixeerde, in paraffine ingebedde (FFPE) niet-kleincellig longkanker (NSCLC) tumorweefsel. De thetascreen KRAS RGQ PCR Kit is bedoeld voor gebruik in klinische onderzoeken om te helpen bij de identificatie van NSCLC-patiënten met een KRAS G12C-mutatie en die mogelijk in aanmerking komen voor behandeling met LY3537982 op basis van een KRAS G12C-mutatie gedetecteerd testresultaat. LY3537982 is een krachtige en oraal biologisch beschikbare kleine molecuulremmer van KRAS G12C, die covalent bindt met het KRAS G12C-reactieve cystei*ne en KRAS in zijn GDP-gebonden inactieve vorm vergrendelt met een cellulaire IC50 van 3,35 nM. In een panel van kankercellijnen met KRAS G12C- of niet-G12C-mutaties remde LY3537982 als enkelvoudig agens selectief de groei van KRAS G12C-mutante tumorcellen, maar niet van KRAS-wildtype of niet-G12C-mutante cellen. In in vivo modellen demonstreerde LY3537982 remming van de tumorgroei,

zowel als afzonderlijk middel als in combinatie met andere antikankermiddelen. LY3537982 is ontworpen om een beoogde bezettingsgraad van meer dan 90% te bereiken bij lage absolute blootstellingen om afwijkende effecten te minimaliseren en de verdraagbaarheid te verbeteren in combinatie met andere middelen. LY3537982 wordt beoordeeld in LOXO-RAS-20001 (NCT04956640), een open-label, multicenter, fase 1-onderzoek bij deelnemers met KRAS G12C-mutante, gevorderde solide tumoren. Deze studie bestaat uit 2 delen: Fase 1a dosisescalatie om LY3537982 monotherapie te evalueren en Fa

Doel van het onderzoek

Voor Lilly's studie (medicijnstudie)

Primaire doelen:

Dosisoptimalisatie - Om de optimale dosis LY3537982 (50 of 100 mg tweemaal daags) te bepalen, toe te dienen in combinatie met pembrolizumab

Safety Lead-In- Om de dosis LY3537982 te bepalen die moet worden toegediend in combinatie met pembrolizumab, pemetrexed en platina

Deel A - Om de werkzaamheid van LY3537982 in combinatie met pembrolizumab versus placebo met pembrolizumab te vergelijken

Deel B - Om de werkzaamheid van LY3537982 in combinatie met pembrolizumab, pemetrexed en platina te vergelijken in vergelijking met placebo met pembrolizumab, pemetrexed en platina

Voor het onderzoek van QIAGEN (apparaatonderzoek)

Het primaire doel is het aantonen van de werkzaamheid en prestatie van de theascreen® KRAS RGQ PCR Kit als CDx.

Onderzoeksopzet

Dit prestatiebeoordelingsonderzoek koppelt lokale laboratoriumtestresultaten aan de kandidaat CDx. In Deel A worden er ongeveer 384 deelnemers willekeurig ingedeeld in 1 of 2 interventiegroepen en in Deel B worden er ongeveer 552 deelnemers willekeurig ingedeeld in 1 of 2 interventiegroepen.

De dosis LY3537982 die wordt gebruikt in combinatie met pembrolizumab met of zonder chemotherapie, wordt bevestigd in de doseringsoptimalisatie (waarbij 2 verschillende doses LY3537982 in combinatie met pembrolizumab worden beoordeeld), als ook een open-label veiligheidsinleiding Deel B (waarbij LY3537982 in combinatie met pembrolizumab, pemetrexed en platinum wordt beoordeeld), vóórdat Deel A en Deel B geopend worden voor inschrijving.

Ongeveer 40 deelnemers kunnen worden ingeschreven in zowel de open-label, gerandomiseerde doseringsoptimalisatie- als de veiligheidsinleiding Deel B

groepen. De resultaten uit deze groepen kunnen de klinische nauwkeurigheid van de CDx ondersteunen, maar worden niet meegenomen in de CDx-voorlegging. Tijdens de doseringsoptimalisatie- en de veiligheidsinleiding Deel B, nadat geïnformeerde toestemming is gegeven, kunnen er tumormonsters worden afgenomen, opgeslagen en voor tests naar het aangewezen Labcorp-laboratorium gestuurd worden om de mutatiestatus van KRAS G12C te bepalen met behulp van het onderzoekshulpmiddel theascreen KRAS RGQ PCR Kit.

In fase 3 Deel A en Deel B, nadat geïnformeerde toestemming is gegeven en tijdens de screening, moet de beschikbaarheid van voldoende tumorweefsel worden bevestigd voordat de deelnemer gerandomiseerd wordt ingedeeld. Als er voldoende tumorweefsel aanwezig is, wordt het gearhiveerde monster voor tests met het onderzoekshulpmiddel theascreen KRAS RGQ PCR Kit opgestuurd naar het toegewezen Labcorp-laboratorium voor de retrospectieve bepaling van de mutatiestatus van KRAS G12C. Als er onvoldoende tumorweefsel aanwezig is, kan er indien medisch mogelijk een nieuwe biopsie worden uitgevoerd. Het weefselmonster moet tijdens de screening (voorkeursmethode) of kort na de randomisering worden ingediend bij Labcorp.

Het tumormonster wordt ingediend als één weefselblok of als ongekleurde FFPE-preparaten (minimaal 3 glaasjes, het liefst 7 voor geresecteerde monsters en voor dikkenaaldbiopsieën, afhankelijk van het formaat weefsel: dit is inclusief één H&E-preparaat per deelnemer voor beoordeling door de patholoog). De preparaten moeten voorbereid zijn met behulp van niet-gebakken, positief geladen objectglaasjes.

Naast de monsters uit JZQB/SUNRAY-01, wordt ook een populatie van ongeveer 200 aangekochte KRAS G12C negatieve monsters getest met behulp van de theascreen KRAS RGQ PCR Kit.

In het assayhandboek (Gebruiksaanwijzing theascreen KRAS RGQ PCR Kit) staan meer details over de monstervereisten in de FFPE-sectie selectieworkflow. Alle ongebruikte preparaten worden na voltooiing van de tests geretourneerd aan Lilly of de aangewezen instantie.

Inschatting van belasting en risico

De risico's die gepaard gaan met de mogelijke behandeling van patiënten als gevolg van foutieve testresultaten (vals-positief/vals-negatief) zijn minimaal, aangezien behandelbeslissingen niet worden gebaseerd op het onderzoeksresultaat van de KRAS-test.

Een risico-batenanalyse uitgevoerd in overeenstemming met ISO 14971 heeft aangetoond dat de risico's die met deze studie samenhangen effectief zijn verminderd door middel van productontwerp, productiecontrole en passende etikettering van het onderzoeksapparaat voor uitsluitend onderzoeksgebruik (IUO), waarbij de resterende risico's laag en acceptabel blijven. Aanvullende voorzorgsmaatregelen omvatten strikte inclusiecriteria, training van onderzoekers, uitgebreide instructiematerialen, continue monitoring door

getraind klinisch personeel en naleving van vastgestelde procedures.

Deelnemers blijven de passende standaardzorgbehandeling ontvangen op basis van hun PD-L1-status, waardoor verstoring van hun zorg tot een minimum wordt beperkt. Bovendien hebben KRAS G12C-remmers klinische voordelen aangetoond bij gevorderde NSCLC, en hun combinatie met standaard eerstelijns therapieën kan mogelijk de klinische resultaten verder verbeteren. Gezien het lage resterende risico, de uitgebreide risicobeperkingsmaatregelen en de potentiële klinische voordelen, wordt de baten-risicoverhouding gunstig geacht voor dit klinisch onderzoek naar LY3537982 bij deelnemers met NSCLC.

Contactpersonen

Publiek

QIAGEN

Germantown Rd. 19300
Germantown 20874
NL

Wetenschappelijk

QIAGEN

Germantown Rd. 19300
Germantown 20874
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 bevestigd NSCLC met ziektestadium IIIB-IIIC of stadium IV, niet geschikt voor curatieve radicale chirurgie of bestralingstherapie. De stadiëring zal plaatsvinden volgens het AJCC Staging System (8e editie [AJCC Cancer Staging Manual 8e editie. 2020]).
 - A. Deel B en Veiligheidsinleiding Deel B: de histologie van de tumor moet overwegend niet-squameus zijn (in overeenstemming met het pemetrexed-label).
2. Moet een ziekte hebben met bewijs van KRAS G12C-mutatie in de tumor of het bloedmonster zoals bepaald door moleculaire tests uitgevoerd in een CLIA, ISO/IEC, CAP of ander vergelijkbaar gecertificeerd laboratorium volgens lokale richtlijnen, inclusief maar niet beperkt tot IVDR-naleving zoals van toepassing.
3. Moet een bekende PD-L1-expressie hebben (geschat percentage [0%-100%] tumorcellen (TC's) dat gedeeltelijke of volledige vliezige PD-L1-kleuring vertoont), zoals bepaald door een IHC-test in een CLIA, ISO/IEC, CAP, of een ander vergelijkbaar gecertificeerd laboratorium volgens de lokale richtlijnen, inclusief, maar niet beperkt tot, IVDR-naleving, indien van toepassing.
 - A. Dosisoptimalisatie: 0% tot 100%
 - Deelnemers moeten volgens het lokale label geschikt zijn voor eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab-monotherapie om in aanmerking te komen
 - B. Veiligheidsinleiding deel B: 0% tot 100%
 - C. Deel A: $\geq 50\%$.
 - i. Deelnemers met PD-L1 $\geq 50\%$ moeten geschikt zijn voor eerstelijnsbehandeling met pembrolizumab-monotherapie om in aanmerking te komen (naar goeddunken van de onderzoeker)
 - D. Deel B: 0% tot 100%.
4. Moet een meetbare ziekte hebben volgens RECIST v1.1 (Eisenhauer et al. 2009), zoals beoordeeld door de onderzoeker. Doellaesies die zich in een eerder bestraald gebied bevinden, worden als meetbaar beschouwd als bij dergelijke laesies progressie na bestraling is aangetoond en de locatie van eerder bestraalde laesies duidelijk is gedocumenteerd.
5. Moet een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1 hebben (Oken et al. 1982)
6. Geschatte levensverwachting ≥ 12 weken.
7. Vermogen om capsules door te slikken.
8. Moet over adequate laboratoriumparameters beschikken; monsters moeten binnen 14 dagen vóór aanvang van de onderzoeksinterventie worden verzameld.
9. Het gebruik van anticonceptiemiddelen door deelnemers moet in overeenstemming zijn met de lokale regelgeving met betrekking tot de anticonceptiemethoden voor degenen die deelnemen aan klinische onderzoeken.
10. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten dat doen
 - A. Zorg voor een negatieve zwangerschapstest (bij voorkeur serum) bij de screening, gevolgd door een negatief serum- of urineresultaat 24 uur vóór de behandeling met onderzoeksinterventie.
 - B. Geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en na de onderzoeksinterventie gedurende ten minste 180 dagen.

11. Zijn in staat blijk te geven van inzicht in de aard, betekenis en implicaties van deelname aan het onderzoek en het geven van ondertekende geïnformeerde toestemming.
12. De leeftijd hebben bereikt waarop geïnformeerde toestemming kan worden verleend volgens de plaatselijke regelgeving, en ten minste 18 jaar oud zijn.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een gedocumenteerde aanvullende gevalideerde, richtbare oncogene driver-mutatie of verandering in genen zoals EGFR, ALK, BRAF (V600E), HER2, MET (exon 14), ROS1, RET of NTRK1/2/3 hebben.
2. U heeft bekende actieve CZS-metastasen en/of carcinomateuze meningitis. Deelnemers met eerder behandelde CZS-metastasen kunnen mits deelname deelnemen.
 - A. Elke eerdere lokale behandeling om CZS-metastasen te behandelen moet ten minste 14 dagen vóór de behandeling voltooid zijn. Glucocorticoidtherapie ((prednison < 10 mg per dag of equivalent) op het moment van inschrijving of randomisatie is toegestaan bij patiënten die klinisch en neurologisch stabiel zijn.
 - B. Radiologisch stabiel (dat wil zeggen zonder bewijs van progressie gedurende ≥ 14 dagen bij herhaalde beeldvorming). Patiënten moeten gedurende ≥ 14 dagen vóór inschrijving of randomisatie neurologisch en klinisch stabiel zijn. Behandeling met glucocorticoiden (equivalent van 10 mg/dag prednison) op het moment van inschrijving of randomisatie is toegestaan. Profylactische anticonvulsiva zijn toegestaan, op voorwaarde dat de deelnemer gedurende ≥ 14 dagen vóór inschrijving of randomisatie een stabiele dosis gebruikt.
 - C. Deelnemers met asymptomatische hersenmetastasen (dat wil zeggen geen acute neurologische symptomen die dringende CZS-gerichte therapie vereisen (bestraling of operatie), geen vereisten voor corticosteroïden en geen laesie > 1,5 cm) kunnen deelnemen.Alle patiënten met CZS-metastasen bij aanvang (asymptomatisch of eerder behandeld) zullen dit krijgen regelmatige beeldvorming van de hersenen als ziekteplaats vereisen.
3. U heeft een klinisch significante actieve cardiovasculaire aandoening of een voorgeschiedenis van een myocardinfarct of instabiele angina pectoris binnen 6 maanden voorafgaand aan de geplande start van het onderzoek.
4. Laat de verlenging van het QT-interval corrigeren voor de hartslag met behulp van de formule van Fridericia (QTcF) > 470 msec. Als QTcF > 470 msec op meer dan 1 ECG wordt verkregen tijdens de screening, herhaal dan nog 2 keer en gebruik het gemiddelde om te bepalen of u in aanmerking komt. Houd er rekening mee dat deelnemers met geïmplanteerde pacemakers aan het onderzoek kunnen deelnemen zonder aan de QTc-criteria te voldoen vanwege niet-waardevolle metingen.
5. U heeft ongecontroleerde, ziektegerelateerde pericardiale effusie of pleurale effusie.

6. Voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis/interstitiële longziekte waarvoor steroïden nodig waren of die momenteel klinisch significante pneumonitis/interstitiële longziekte heeft.
7. U heeft een actieve auto-immuunziekte waarvoor de afgelopen twee jaar systemische behandeling nodig is geweest (d.w.z. met gebruik van ziektemodificerende middelen, corticosteroïden of immunosuppressiva). Vervangingstherapie (bijv. thyroxine, insuline of fysiologische vervangingstherapie met corticosteroïden voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling en is toegestaan.
8. Geschiedenis van allogene weefsel-/vaste orgaantransplantatie of allogene stamceltransplantatie.
9. Een actieve schimmel-, bacteriële en/of actieve onbehandelde virale infectie heeft, waaronder HIV of virale (A, B of C) hepatitis (screening is niet vereist, tenzij dit wordt voorgeschreven door de lokale gezondheidsautoriteit).
- HIV-geïnfecteerde deelnemers moeten ART volgen en een goed gecontroleerde HIV-infectie/ziekte hebben, gedefinieerd als:
 - i. Deelnemers aan ART moeten op het moment van de screening een CD4+ T-celaantal >350 cellen/mm³ hebben
 - ii. Deelnemers aan ART moeten virologische onderdrukking hebben bereikt en behouden, gedefinieerd als een bevestigd HIV RNA-niveau lager dan 50 kopieën/ml of de ondergrens van kwalificatie (onder de detectielimiet) met behulp van de lokaal beschikbare test op het moment van de screening en gedurende ten minste 12 weken voorafgaand aan de screening
 - iii. Er wordt geadviseerd dat deelnemers de afgelopen 12 maanden geen AIDS-definiërende opportunistische infecties mogen hebben gehad.
 - iv. Deelnemers aan ART moeten gedurende ten minste 28 dagen voorafgaand aan deelname aan het onderzoek (dag 1) een stabiel regime hebben gevolgd, zonder veranderingen in de medicijnen of dosisaanpassingen. en ga ermee akkoord om ART gedurende de hele studie voort te zetten.
 - v. Het combinatie-ART-regime mag geen antiretrovirale medicijnen bevatten die interageren met CYP3A4-remmers/inductoren/substraten (FDA 2023).
- HIV-geïnfecteerde deelnemers met een voorgeschiedenis van Kaposi-saroom en/of de multicentrische ziekte van Castleman zijn uitgesloten.
- Voorgeschiedenis van infectie met Hepatitis B (gedefinieerd als HBsAg-reactief) of een bekende actieve infectie met het Hepatitis C-virus (gedefinieerd als detecteerbaar HCV-RNA [kwalitatief]).
 - i. Let op: Testen op Hepatitis B of C is niet vereist, tenzij dit wordt voorgeschreven door de plaatselijke gezondheidsautoriteit.
 - Hepatitis C-screeningstests zijn niet vereist, tenzij:
 - i. Bekende geschiedenis van HCV-infectie
 - ii. Zoals voorgeschreven door de lokale gezondheidsautoriteit
10. De deelnemer heeft een ernstige, reeds bestaande medische aandoening(en) die, naar het oordeel van de onderzoeker, deelname aan dit onderzoek zou uitsluiten, waaronder (maar niet beperkt tot): ernstige kortademigheid in rust, waarvoor zuurstoftherapie nodig is, bekende psychiatrische of middelengerelateerde aandoeningen. misbruikstoornis). Screening op chronische

aandoeningen is niet nodig.

11. U heeft een klinisch significant actief malabsorptiesyndroom of een andere aandoening die waarschijnlijk de gastro-intestinale absorptie van het onderzoeksgeneesmiddel beïnvloedt.

12. Bekende bijkomende maligniteit die zich ontwikkelt of die in de afgelopen twee jaar een actieve behandeling vereist heeft. Let op: Patiënten met basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid of carcinoma in situ, met uitzondering van carcinoma in situ van de blaas, die potentieel curatieve therapie hebben ondergaan, zijn niet uitgesloten. Deelnemers die adjuvante hormoontherapie krijgen voor borst- of prostaatkanker zonder enig bewijs van ziekte komen in aanmerking.

13. Voorafgaand aan de randomisatie een van de volgende klachten heeft gehad:

- Eerdere systemische therapie (chemotherapie, immunotherapie, gerichte therapie of biologische therapie) voor gevorderd of gemetastaseerd NSCLC.
- o 1 cyclus van standaardzorgbehandeling voorafgaand aan deelname aan het onderzoek in Deel A of Deel B is toegestaan voor gevallen waarin onmiddellijke behandeling klinisch geïndiceerd is. Voorafgaande behandelingsopties die zijn toegestaan voor geschikte patiënten, in overeenstemming met het lokale etiket en de behandelingsrichtlijnen, zijn:

- * Deel A en dosisoptimalisatie: enkele cyclus pembrolizumab

- * Deel B en Veiligheidsinleiding Deel B: enkele cyclus van pemetrexed-platina met of zonder pembrolizumab, of pembrolizumab monotherapie.

De onderzoeksbehandeling moet ongeveer 21 dagen na dag 1 van de voorgaande behandelingscyclus beginnen (of zo dicht mogelijk na deze datum). Het begin van de onderzoeksbehandeling mag maximaal 42 dagen worden uitgesteld vanaf dag 1 van de voorgaande therapiecyclus, zodat er voldoende tijd is voor herstel van de behandelingsgerelateerde toxiciteit.

- o Deelnemers die adjuvante, neoadjuvante of consolidatietherapie hebben gekregen, komen in aanmerking, op voorwaarde dat de systemische behandeling ten minste 6 maanden vóór randomisatie is voltooid. Deelnemers die adjuvant of neoadjuvant een KRAS G12C-remmer hebben gekregen, komen niet in aanmerking. Deelnemers die een anti-PD-1-, anti-PD-L1- of anti-PD-L2-middel kregen of een middel dat gericht was op een andere stimulerende of co-remmende T-celreceptor (bijv. CTLA-4, OX 40, CD137) in de adjuvante of neoadjuvante setting en die met die behandeling zijn gestopt vanwege een immuungerelateerde bi

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Dubbelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-05-2024
Aantal proefpersonen:	24
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	therascreen® KRAS RGQ PCR Kit
Registratie:	Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2025
Soort:	Eerste indiening
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

CCMO

Ander register

ID

NL86505.000.24

PS-24-03-046415