

Biomarker ontwikkeling voor MEDI4736 in de behandeling van patiënten met niet-kleincellig longcarcinoom gebruikmakend van ⁸⁹Zirconium gelabeld MEDI4736 - een haalbaarheidsstudie

Gepubliceerd: 18-07-2017 Laatste bijgewerkt: 11-04-2024

Het onderzoeken van de veiligheid en de biodistributie van ⁸⁹Zr-MEDI4736 en de opname daarvan in de tumor en in de weefsels die gevoelig zijn voor immuungerelateerde bijwerkingen.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45283

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

⁸⁹Zr-MEDI4736 bij patiënten die worden behandeld met MEDI4736 voor NSCLC

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, Niet-kleincellig longcarcinoom

Betreft onderzoek met

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 89Zirconium-gelabeld, MEDI4736, Niet-kleincellig longcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- * Het onderzoeken van de veiligheid van 89Zr-MEDI4736.
- * Het onderzoeken van de opname van 89Zr-MEDI4736 in tumor laesies.

Secundaire uitkomstmaten

- * Het onderzoeken van de opname van 89Zr-MEDI4736 in normaal weefsel om de biodistributie en dosimetrie te evalueren.
- * Het karakteriseren van tumoropname heterogeniteit tussen verschillende patiënten en tussen verschillende tumorlaesies van dezelfde patiënt.
- * Het correleren van 89Zr-MEDI4736 opname met tumor en TIL PD-1 en PD-L1 expressie, alsmede met andere bloed en weefsel parameters.
- * Het correleren van 89Zr-MEDI4736 orgaan opname met irAEs. We zullen hierbij focussen op long, lever, schildklier, pancreas, nieren en hypofyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immuun reacties gericht tegen tumorcellen zijn natuurlijke reacties van het lichaam tegen de groei en proliferatie van kankercellen. Echter, na verloop van tijd en onder druk van de immuunreactie, ontwikkelen kankercellen strategieën

om immuun gemedieerde celdood te ontwijken. Dit stelt kankercellen in staat om zich ongecontroleerd te ontwikkelen. Een van deze mechanismen betreft de overmatige expressie van membraan eiwitten die inhibitoire signalen uitzenden naar cytotoxische T cellen. Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) is een van die eiwitten, en wordt tot expressie gebracht in een diverse groep kankers die veel voorkomen, waarbij tot 88% expressie wordt gezien in sommige tumor types. In een aantal van deze kankersoorten, waaronder long, nier, pancreas, ovarium en hematologische maligniteiten, wordt tumorcel expressie van PD-L1 geassocieerd met verminderde survival en ongunstige prognose. PD-L1 is normaalgesproken belangrijk bij het reguleren van een normale immuunrespons.

Binding van PD-L1 aan PD-1 of CD80 op antigen presenterende cellen (geactiveerde T cellen) en geeft een inhibitoir signaal af aan de T cel. Dit resulteert in verminderde T-cel activatie en minder geactiveerde T cellen in de circulatie. MEDI4736 wordt ontwikkeld als een mogelijke therapie voor patiënten met gevorderde tumoren. MEDI4736 bindt met een hoge affiniteit en specificiteit aan humaan PD-L1 en blokkeert de interactie met PD-1 en CD80. In vitro studies laten zien dat MEDI4736 het inhibitoire effect van PD-L1 op primair humane T cellen antagoneert. Dit resulteert in een herstelde proliferatie en vrijkomen van interferon gamma (IFN- γ). Klinische trials laten positieve resultaten van MEDI4736 therapie zien bij patiënten met niet-kleincellig longkanker. De primaire uitkomstmaat van dit onderzoek is om 89Zr-nivolumab opname en 18F-anti-PD-L1 opname in tumor laesies te detecteren met behulp van imaging technieken zoals (immuno-)PET scans en de veiligheid van 89Zr-nivolumab en 18F-anti-PD-L1 te onderzoeken.

Beeldvorming van de PD-1/PD-L1 pathway met zirconium gebonden MEDI4736 (89Zr-MEDI4736) middels positron emissie tomografie (PET) maakt het mogelijk om de (kwantitatieve) distributie van 89Zr-MEDI4736 in het lichaam en in de tumor weer te geven en de PD-1/PD-L1 pathway volledig te onderzoeken(10). Zo kan de kwantiteit van de PD-L1 expressie door de tumor gevisualiseerd worden, waarmee eventuele heterogeniteit tussen tumor laesies en in tumorlaesies van dezelfde patiënt in kaart kan worden gebracht. Tevens kan de hoeveelheid opname van MEDI4736 in organen (specifiek de darm, long, lever, schildklier en hypofyse) worden onderzocht en gecorreleerd aan het eventueel optreden van immuun-gerelateerde toxiciteit (irAEs) in die organen, om de toxiciteit van MEDI4736 te onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Het onderzoeken van de veiligheid en de biodistributie van 89Zr-MEDI4736 en de opname daarvan in de tumor en in de weefsels die gevoelig zijn voor immuungerelateerde bijwerkingen.

Onderzoeksopzet

Dit is een single arm open label exploratieve pilot (imaging) studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Niet van toepassing

Inschatting van belasting en risico

Er wordt geen toxiciteit verwacht van de PET scans met tracer microdoses. De dosis van 89Z-MEDI4736 (2 mg) ligt ver onder de dosis van MEDI4736 die wordt gebruikt in klinische studies, daarom wordt er geen farmacologisch effect verwacht. De totale blootstelling aan straling is substantieel, maar hiervan worden geen effecten verwacht vanwege de beperkte levensverwachting van patiënten met stadium 4 NSCLC. De patiënten in dit onderzoek zullen geen directe voordelen ondervinden van de PET scan bevindingen, maar de resultaten van dit onderzoek zullen leiden tot meer inzicht in de behandeling van uitgezaaide longkanker met immuuntherapie. Hiervan kunnen toekomstige patiënten voordeel hebben.

In deze studie is het toegestaan om maximaal twee bipten af te nemen (na de eerste en voor de tweede 89Zr-MEDI4736 PET scan) in het geval dat de eerste 89Zr-MEDI4736 PET scan heterogene opname tussen tumor laesies in individuele patiënten toont. Hoewel dit een veeleisende procedure is voor patiënten, worden tumorbiopsies in longkanker patiënten veilig bevonden met een lage en hanteerbare complicatie aantal. De bipten worden gebruikt om heterogene tracer opname te verklaren en de beeldvormingsresultaten te relateren aan de weefsel biomarkers PD-1 IHC (lokaal) en PD-L1 IHC.

De overall response rate voor tweedelijs behandeling met monotherapie chemotherapie is ~10%. In een fase I trial van MEDI4736, vertoonden 14% van de 148 patiënten met gevorderde NSCLC complete response (CR) of partiele respons (PR) [Rizvi N, ASCO 2015, Abstract ID 8032]. MEDI4736 lijkt daarom een veelbelovend medicijn voor de behandeling van NSCLC in de tweedelijs setting en verder. Het is daarom niet onwaarschijnlijk dat patiënten voordelen zullen ondervinden van deze studie. Zoals vermeld in de Investigator's Brochure, is de toxiciteit hanteerbaar en is het safety profile van MEDI4736 acceptabel.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

Voor inclusie in de studie, moeten de proefpersonen aan alle volgende criteria voldoen:

- * Het hebben van een histologische of cytologische diagnose van stadium IV NSCLC, wildtype EGFR en EML4-ALK fusie negatief en zij moeten minstens één lijn platinum doublet therapie hebben ontvangen.
- * Geschreven informed consent voordat er is gestart aan enige protocol-gerelateerde procedures, inclusief de screenings procedure.
- * Leeftijd van > 18 jaar bij studie deelname.
- * Het hebben van een World Health Organisation (WHO) performance status van 0 of 1.
- * Een levensverwachting van > 3 maanden.
- * Het hebben van een meetbare ziekte gebaseerd op RECIST 1.1.
- * Bereid zijn tot beschikbaar stellen dan wel laten afnemen van een histologisch biopt van een tumor laesie die niet is bestraald voor de biopsie en verkregen is na de laatste lijn van systeembehandeling om de PD-L1 status te bepalen.
- * Bereid zijn om tot twee nieuwe biopten te ondergaan als de eerste 89Zr-MEDI4736 PET

scan shows heterogene opname laat zien.

- * Adequate orgaan- en beenmergfunctie.

- * Vrouwen die in potentie zwanger kunnen worden moeten gebruik maken van betrouwbare anticonceptiva van het moment van screenen tot 3 maanden na het stoppen van de behandeling van het studiemedicijn.

- * De proefpersoon is bereid en in staat om het protocol te volgen gedurende de studie, dat wil zeggen dat de behandeling met de bijbehorende poli-afspraken en onderzoeken inclusief tijdens follow up.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Proefpersonen kunnen niet meedoen aan de studie als zij aan een van de volgende exclusiecriteria voldoen:

- * Betrokkenheid bij de planning e/o de uitvoering van de studie (dit geldt zowel voor de werknemers bij AstraZeneca als bij de instelling(en) waar de studie loopt). Eerdere deelname in huidige studie.

- * Deelname aan een andere klinische studie met een studiemedicament gedurende de laatste 4 weken.

- * Eerdere behandeling met een PD1 of PD-L1 inhibitor, incl. MEDI4736.

- * Voorgeschiedenis met een andere primaire maligniteit behalve: *

Maligniteit die behandeld is in curatieve opzet en zonder tekenen van een recidief *3 jaar voor de eerste gift van het studiemedicijn. Adequate behandeling voor een huidkanker (met uitzondering van

melanoom) of lentigo maligna zonder tekenen van ziekte. * Adequaate behandelde carcinoma in situ zonder aanwijzingen van ziekte, zoals cervix carcinoma in situ.

- * Laatste gift van een behandeling tegen kanker is minder dan * 14 dagen voor de gift van MEDI4736.

- * Huidig of voormalig gebruik van immunosuppressiva gedurende de 27 dagen voorafgaand aan de eerste gift van MEDI4736, met uitzondering van intranasale en inhalatie corticosteroïden of systemische corticosteroïden met fysiologische doseringen, d.w.z. niet hoger dan 10

mg/dag prednison, of een equivalent van een andere corticosteroïden.

- * Enige niet verbeterde toxiciteit (CTCAE grade <2) van eerdere behandelingen gericht tegen kanker.

- * Enige eerdere grade *3 immuun-gerelateerde adverse event (irAE) tijdens het krijgen van een ander middel van immuuntherapie, of een niet herstelde irAE >Grade 1.

- * Actieve of een auto-immuunziekte in de voorgeschiedenis in de laatste twee jaar, welke behandeling in de afgelopen 3 maanden nodig heeft gehad in de vorm van systemische corticosteroïden of waarvan bekend is dat deze klinisch ernstig is, of een syndroom wat de behandeling van steroïden vereist

- * Actieve of in de voorgeschiedenis inflammatoire darmziekten (zoals de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa)

- * Voorgeschiedenis van een primaire immuundeficiëntie.

- * Voorgeschiedenis van een allogene orgaantransplantatie.

- * Voorgeschiedenis van een overgevoeligheidsreactie op MEDI4736, een contrastmiddel of een hulpstof.
- * Ongecontroleerde chronische ziekten, inclusief sluimerende of actieve infectie, symptomatisch hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, onstabiele angina pectoris, cardiale aritmieën, actieve ulcus pepticum of gastritis, actieve hemorragische diathese inclusief proefpersonen met een bekende acute of chronische hepatitis B, hepatitis C of HIV, of een psychiatrische ziekte/sociale situatie die studiecompliance kan limiteren.
- * Bekende voorgeschiedenis van eerdere tuberculose.
- * Bekend met leptomeningeale metastasering.
- * Is gevaccineerd met een levend vaccin in de 30 dagen voorafgaand aan studiedeelneming, of in de 30 dagen voor de eerste gift MEDI4736.
- * Vrouwelijke proefpersonen die zwanger zijn, borstvoeding geven, of mannelijke of vrouwelijke patiënten die geen effectieve methode van anticonceptie willen gebruiken.
- * Enige staat, in de opinie van de onderzoeker, die zou kunnen interfereren met de beoordeling van de studiebehandeling of de interpretatie van de patiëntveiligheid of studieresultaten.
- * Symptomatische of ongecontroleerde hersenmetastasen welke behandeling behoeven, zoals operatie, bestraling en/of corticosteroïden in een dagelijkse dosering hoger dan een equivalent van 10 mg/dag prednison. Patiënten met asymptomatische hersenmetastasen mogen mee doen als deze niet groter zijn dan een maximale diameter van 2 cm.
- * Proefpersonen met ongecontroleerde insulinen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelnemers

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-03-2018

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	89-Zirconium gelabeld MEDI4736
Generieke naam:	89-Zirconium gelabeld MEDI4736
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	MEDI4736
Generieke naam:	Durvalumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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

EudraCT

CCMO

ID

EUCTR2015-005765-23-NL

NL59976.029.16