

Afbeelden van tumor-infiltrerende CD8+ T-cellen in niet-kleincellig longcarcinoom na neo-adjuvante behandeling met Durvalumab (MEDI4736).

Gepubliceerd: 12-03-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het primaire doel van deze studie is het demonstreren van een toename aan tumor-infiltrerende CD8+ T-cellen in niet-kleincellig longcarcinoom tijdens neo-adjuvante behandeling met durvalumab (MEDI4736).

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

Samenvatting

ID

NL-OMON48406

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Donan studie

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, Niet-kleincellig longcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, Bedrijf

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Durvalumab, neo-adjuvant, NSCLC, T-cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is om aan te tonen: 1) haalbaarheid en 2) veiligheid van 2 behandelcycli durvalumab (MEDI4736) 750 mg Q2W in een neo-adjuvante setting bij reseceerbare NSCLC.

Studieparameter 1): geen vertraging voor chirurgische procedures, alle chirurgie dient binnen 42 dagen na de eerste therapeutische dosering durvalumab (MEDI4736) te zijn verricht.

Studieparameter 2): aantal adverse events met graad 3 of hoger in relatie tot durvalumab (MEDI4736).

Secundaire uitkomstmaten

1. Correlatie van onderzoeken over verschillende beeldvormingsmodaliteiten.
2. Validatie van bevindingen van in vivo beeldvorming met andere potentiële biomarkers, afgeleid van kwantitatieve immuun-histochemie en perifere immuun profiling van bloed.
3. Beoordelen van neo-adjuvante behandeling met durvalumab (MEDI4736) op resultaten, gerelateerd aan reguliere zorg.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De goedgekeurde indicaties voor immunotherapie bij niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC) patiënten breidt zich uit. De hoge mate van recidive bij resectabele NSCLC patiënten in een vroeg stadium staven de noodzaak voor nieuwe behandelstrategieën om de kans op micrometastasen te verminderen. Van adjuvante therapie is onlangs bewezen dat het de tijd tot recidive verbetert en daarmee ook de behandeling met immunotherapie in een neo-adjuvante setting plausibel maakt.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze studie is het demonstreren van een toename aan tumor-infiltrerende CD8+ T-cellen in niet-kleincellig longcarcinoom tijdens neo-adjuvante behandeling met durvalumab (MEDI4736).

Onderzoeksopzet

Dit is een interventionele studie om haalbaarheid en veiligheid aan te tonen van durvalumab (MEDI4736) in een neo-adjuvante setting bij patiënten met resectabele NSCLC. Aanvullende analyse van potentiële biomarkers voor diagnostiek, b.v. met [89Zr]Zr-gelabeld durvalumab (MEDI4736), ex-vivo met [111In]In-oxinaat gelabelde CD8+ T-cellen en hoge-resolutie beeldvorming van immuuncellen in relatie tot immunotherapie-geïnduceerde respons op kwantitatieve immunohistochemische analyses van tumorweefsel zullen worden uitgevoerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten zullen 2 kuren durvalumab (MEDI4736) ondergaan met een vaste intraveneuze dosering van 750mg Q2W intraveneus, voorafgaand aan geplande resectie van NSCLC. Patiënten kunnen worden omgezet naar adjuvante chemotherapie en/of bestraling, als beste vorm van standaard zorg. Aanvullend zullen patiënten een PET/CT met [89Zr]Zr-gelabeld durvalumab (MEDI4736) en een perfusie-CT ondergaan voorafgaand aan behandeling met durvalumab en ex-vivo beeldvorming van met [111In]In-oxinaat gelabelde CD8+ T-cellen na twee behandelingen, maar voorafgaand aan chirurgie.

Inschatting van belasting en risico

1. In relatie tot neo-adjuvante behandeling met durvalumab (MEDI4736):
In klinische studies van monotherapie, werden AE's (alle gradaties) gerapporteerd als gebruikelijk. ($\geq 10\%$ van de patiënten) voor vermoeidheid, misselijkheid, verminderde eetlust, dyspneu en hoesten. Bij ongeveer 3,5% van de patiënten werden SAE's gerapporteerd, gerelateerd aan durvalumab (MEDI4736) (zie IB versie 12, Appendix 1).

De meerderheid van behandel-gerelateerde AE's konden worden behandeld via de reeds erkende behandelrichtlijnen voor immuun-gemedieerde toxiciteit. De tot nu toe enige gepubliceerde studie liet veiligheid en haalbaarheid zien van

PD-1/PD-L1 immuuntherapie in neo-adjuvante setting zonder de huidige standaard in de weg te staan: curatieve resectie.

2. In relatie tot de Zr-89 durvalumab (MEDI4736) PET/CT scan:

Patiënten zullen een PET/CT met een scanduur van 45 minuten ondergaan, waarvoor geen aanvullende voorbereiding noodzakelijk is. De PET/CT scan zal gepland worden tijdens dezelfde visite als de eerste therapeutische dosering durvalumab (MEDI4736). De voor leeftijd gecorrigeerde stralenbelasting voor de deelnemer, gerelateerd aan de injectie van 37 MBq met Zr-89-gelabelde durvalumab (MEDI4736) en een low-dose CT bedraagt 5,7 mSv.

3. In relatie tot de met In-111-oxinaat gelabelde CD8+ T-cel scan:

Drie dagen voorafgaand aan chirurgie wordt een aferese uitgevoerd om autologe CD8+ T-cellen te isoleren. Op t=4 uur en t=48 uur na intraveneuze injectie, tijdens de opname, worden planaire en SPECT/CT beelden gemaakt gedurende 60 minuten. Er is geen extra voorbereiding noodzakelijk. De voor leeftijd gecorrigeerde stralenbelasting voor de deelnemer, gerelateerd aan de injectie met In-111-gelabelde autologe T-cellen bedraagt maximaal 4,8 mSv, gebaseerd op dosimetriedata uit richtlijnen van de EANM (exclusief low-dose CT).

4. In relatie tot de perfusie-CT scan met intraveneus contrast:

Voor start van de immunotherapie en voorafgaand aan chirurgie, zullen patiënten een CT-perfusie scan ondergaan. Dit protocol bestaat uit diverse CT scans met ultra lage dosis, gevolgd door de bolus injectie met jodiumhoudend contrast. Er is geen noodzaak voor het toedienen van extra jodiumhoudende contrast en de scans worden gemaakt tijdens de standaard veneuze fase CT van de thorax zoals die gemaakt wordt in de reguliere zorg. De stralenbelasting voor de deelnemer in relatie tot het CT-perfusie protocol bedraagt 0,64 mSv.

5. In relatie tot de translationele en biomarker onderzoeken:

Extra perifere bloed zal worden afgenomen op 3 tijdpunten: voorafgaand aan start van de immunotherapie, na neo-adjuvante immunotherapie/voor chirurgie en tijdens follow-up 3 maanden na chirurgie. Per procedure is 41 ml bloed nodig (10ml EDTA, 27ml heparine and 4ml serum buizen). Een volledig overzicht is gegeven in Figuur 1, Tabel 2 en Sectie 9.4.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA

NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 10
Nijmegen 6525 GA
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)

Alle patiënten moeten aan onderstaande criteria voldoen: 1. Man of vrouw, leeftijd >50 jaar bij start studiedeelname
2. Istopathologisch bewezen primair niet-kleincellig longcarcinoom, met evalueerbare histologische biopsies beschikbaar
3. ECOG performance status 0 of 1
4. AJCC stadium I, II of IIIa
5. Solide ogende tumor op basis van CE-CT
6. Gepland voor resectie met curatieve opzet
7. Geschikt voor operatieve ingreep, gebaseerd op:
8. Voldoende cardiopulmonaire functie
9. Geen belangrijke contra-indicaties voor chirurgie
10. Geen onderliggende immuunziekte (neutro- of lymfopenie, stollingsaandoeningen) die kunnen interfereren met T-cel isolatie
11. Levensverwachting minimaal 6 maanden
12. Getekend informed consent en mogelijkheid tot het volgen van het studieprotocol gedurende het onderzoek en follow-up

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

en patiënt zal worden geëxcludeerd van deelname aan de studie als ze voldoen aan een of meerdere van onderstaande criteria;:

1. Niet in staat om 30 minuten aaneengesloten op de rug te liggen.

2. Voorgeschiedenis met ernstige allergische reactie voor odiumhoudend contrastmiddel, ondanks adequate pre-medicatie.

3. Indicatie voor cervicale mediastinoscopie.

4. Deelname aan een andere studie met IMP in de afgelopen 6 maanden.

5. Gelijktijdige deelname in een andere studie [uitzondering van toepassing].

6. Laatste dosis anti-kanker therapie < 6 maanden voor de eerste gift studiemedicatie.

7. Niet-opgeloste toxiciteit NCI CTCAE graad ≥ 2 van eerdere anti-kanker behandelingen [uitzonderingen van toepassing].

8. Patiënten met graad ≥ 2 neuropathie worden op individuele basis geëvalueerd door de studiearts.

9. Patiënten met irreversibele toxiciteit waarvan niet verwacht wordt dat deze verergerd door behandeling met durvalumab (MEDI4736) worden op individuele basis geëvalueerd door de studiearts.

10. Gelijktijdige behandeling met chemotherapie, IP, biologische of hormonale therapie [uitzondering van toepassing].

11. Radiotherapie op meer dan 30% van het beenmerg of groot-veld bestraling in de 6 maanden voorafgaand aan de eerste dosering studiemedicatie.

12. Aanzienlijke chirurgische ingreep in de 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosering studiemedicatie.

13. Voorgeschiedenis met allogene orgaantransplantatie.

14. Actieve of voorgeschiedenis met auto-immuunziekte of ontsteking.

15. Voorgeschiedenis met een tweede primaire tumor [uitzonderingen van toepassing].

16. Voorgeschiedenis met actieve primaire immunodeficiëntie.

17. Actieve infectie [specificatie van toepassing]

18. Actueel of eerder gebruik van immuunsuppressieve medicatie in de 14 dagen voorafgaand aan de eerste dosering durvalumab [uitzonderingen van toepassing]

19. Toediening van vaccinaties met levende, verzwakte organismen in de 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosering durvalumab.

20. Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn, borstvoeding geven of een effectieve vorm van anticonceptie weigeren.

21. Bekende allergie of overgevoeligheid voor een van de gebruikte studiemedicaties of hulpstoffen.

22. Randomisatie of behandeling in een eerdere klinische studie met durvalumab of tremelimumab, ongeacht behandelarm.

23. Patiënten met een eerdere toediening anti-PD-1, anti-PD-L1 of anti-CTLA-4 [extra criteria van toepassing].

24. Ongeschikt om deel te nemen op basis van het oordeel van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-09-2019
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	[111In]In-oxinaat-T-cellen (CD8+)
Generieke naam:	[111In]In-oxinaat-T-cellen (CD8+)
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	[89Zr]Zr-DFO-durvalumab
Generieke naam:	[89Zr]Zr-DFO-durvalumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Durvalumab
Generieke naam:	Durvalumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	12-03-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2019-000670-37-NL

NCT(nognietbekend)

NL68987.091.19