

Het gebruik van 11C-osimertinib PET/CT ter opsporing van T790M-positieve tumoren in patiënten met zowel T790M-negatieve tumorbipten als ctDNA-samples.

Gepubliceerd: 27-11-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

We onderzoeken of 11C-osimertinib PET-CT - patiënten met een T790M-positieve tumor kan herkennen ondanks negatieve liquid biopsy en negatief tumorbipt.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48936

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

11C-osimertinib PET/CT bij T790M-negatieve NSCLC-patiënten

Aandoening

- Metastasen
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

longkanker, niet-kleincellig longcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: NSCLC, osimertinib, T790M-EGFR mutatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Evaluatie van opname van ¹¹C-osimertinib in tumorlaesies door middel van PET-derived uptake measures

Secundaire uitkomstmaten

Kinetische modellering van ¹¹C-osimertinib

Behandeluitkomst geëvalueerd aan de hand van de objective response rate, disease control rate na 3 maanden, progression-free survival en overall survival (middels RECIST v1.1).

Veiligheid van ¹¹C-osimertinib PET/CT en osimertinib-behandeling aan de hand van (S)AE's (CTC AE v4.03)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Stadium IV NSCLC met een EGFR exon 19 deletie of exon 20 puntmutatie zijn gevoelig voor behandeling met tyrosine kinase inhibitors (TKI). Echter ontwikkelen patiënten 10-12 maanden na start van behandeling in bijna alle gevallen resistentie. In 50-60% van de patiënten bij wie resistentie optreedt is er sprake van een T790M-mutatie. Osimertinib, een 3e generatie TKI met hogere gevoeligheid voor deze T790M EGFR mutatie is de voorkeursbehandeling bij patiënten bij wie progressie onder 1e en/of 2e generatie TKI opgetreden is. Tumorheterogeniteit voor deze mutatie leidt tot fout-negatieven in tumorbiopsen. Detectie van T790M mutatie door middel van liquid biopsy heeft

een sensitiviteit van rond de 70%. Onderzoek toont aan dat zelfs in dubbel negatieve patiënten (d.w.z. patiënten met zowel negatief tumorbiopsie als negatieve liquid biopsy) in sommige gevallen een rebiopsie T790M mutatie positief tumorweefsel wordt gevonden. Aangezien T790M positieve patiënten baat kunnen hebben bij behandeling met osimertinib is het belangrijk dit onderscheid betrouwbaar te kunnen maken.

Onze hypothese is dat 11C-osimertinib PET/CT patiënten kan identificeren met een T790M-positieve tumor, ondanks een negatief single tumor biopsie en negatieve liquid biopsy voor de T790M mutatie.

Doel van het onderzoek

We onderzoeken of 11C-osimertinib PET-CT

- patiënten met een T790M-positieve tumor kan herkennen ondanks negatieve liquid biopsy en negatief tumorbiopsie.

Onderzoeksopzet

Non-randomized fase 1 onderzoek naar de feasibility van 11C-osimertinib als PET-tracer.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ondergaan 2 PET-CT scans met radioactief gelabeld (11C) osimertinib. De 1e scan zal plaatsvinden vóór het starten van de behandeling met de TKI waar de patiënt voorafgaand aan inclusie al mee behandeld wordt. De 2e scan zal plaatsvinden na een wash-out periode van deze TKI maar vóór start behandeling met osimertinib. De behandeling met osimertinib valt onder reguliere zorg. Wel worden specifieke uitkomstmaten (zie hieronder) en veiligheid gemonitord.

Inschatting van belasting en risico

In dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van 11C-osimertinib. Onderzoek met vergelijkbare PET-tracers (11C-erlotinib, 18F-afatinib) laat zien dat deze groep medicatie (TKI) veilig lijkt te kunnen worden gebruikt als PET-tracers. De PET-scan bestaat uit 2 delen: een dynamisch en een statisch (whole body) deel. De scanduur per scandag bedraagt 4 uur. De totale scanduur per patiënt bedraagt 8 uur. Er is altijd een arts-onderzoeker aanwezig tijdens de procedure om te zorgen dat patiënten zo comfortabel mogelijk zijn, om de procedure te begeleiden en om ervoor te zorgen dat patiënten ten alle tijden goed geïnformeerd zijn over wat er gebeurt.

Tijdens de dynamische scan wordt arterieel bloed afgenomen middels een

arterieelijn. Deze wordt geprikt door een ervaren arts (longarts dan wel anesthesioloog) om complicaties zoveel mogelijk te voorkomen. Tijdens beide delen wordt veneus bloed afgenomen middels een veneuze katheter. Complicaties van arterieelijn of infuus zijn zeldzaam maar omvatten o.a. nabloeding/blauwe plek, infectie en pijn.

Behandeling met osimertinib valt onder reguliere zorg en is bewezen veilig.

Er wordt gewerkt met radioactieve straling. De totale stralingsbelasting per patiënt is 16 mSv. De achtergrondstraling in Nederland bedraagt 2-2,5 mSv per jaar. De termijn waarop nadelige effecten worden verwacht van straling overschrijdt de levensverwachting van de te onderzoeken populatie.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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. Middels histologie of cytologie bevestigde diagnose van stadium IV NSCLC met EGFR-mutatie
2. Middels RECIST v1.1 bevestigde progressie van ziekte onder 1e of 2e generatie TKI en nog niet gestopt met deze behandeling
3. Om in aanmerking te komen voor fase 1 van deze studie: T790M-mutatie dubbel positief of dubbel negatief (biopt + liquid biopsy). Voor de 2e fase T790M dubbel negatief.
4. Informed consent gegeven vóór start studie
5. Patiënten zijn 18 jaar of ouder
6. WHO performance status 0-2
7. Patiënten hebben een levensverwachting van 12 weken of langer
8. Voor de 2e fase moeten patiënten bereid zijn een 2e biopt te ondergaan (11C-osimertinib PET-CT geleid)
9. Vrouwen moeten indien in de vruchtbare levensfase adequate anticonceptie gebruiken, mogen geen borstvoeding geven en moeten negatief testen op een zwangerschapstest voorafgaand aan start van het onderzoek. Dit vervalt indien aan 1 van volgende criteria wordt voldaan:
 - post-menopauzaal: 50 jaar of ouder en amenorroeduur van minimaal 12 maanden gevolgd door staken van exogene hormoonbehandeling
 - vrouwen onder de 50 jaar worden post-menopauzaal beschouwd indien er sprake is van een amenorroeduur van minimaal 12 maanden gevolgd door staken van exogene hormoonbehandeling en met LH en FSH waarden in de post-menopauzale range
 - documentatie van irreversibele chirurgische sterilisatie door middel van hysterectomie, bilaterale oophorectomie of bilaterale salpingectomie; ligeren van eileiders geldt niet als zodanig.
10. Mannelijke deelnemers moeten bereid zijn tot gebruik van adequate anticonceptie
11. Patiënt is in staat en bereid tot het houden aan het protocol gedurende de studie; dit includeert behandeling, geplande bezoeken en onderzoeken en follow-up.
12. Er is sprake van ten minste 1 tumorlaesie van ten minste 10 mm diameter (uitgezonderd lymfeklieren, deze hebben ten minste een diameter van 15 mm) als gemeten op CT of MRI en is geschikt voor precieze herhaalde metingen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere behandeling met osimertinib
2. Behandeling met onderzoeksmedicatie in een tijdsspanne van 5x de halfwaardetijd van deze medicatie voorafgaand aan start van dit onderzoek
3. Patiënten die momenteel medicatie of kruiden supplementen gebruiken waarvan bekend is

dat dit CYP3A4-inhibitors zijn (tot 1 week voor start) of CYP3A4-inducers (tot 3 weken voor start). Patiënten moeten het gelijktijdige gebruik van medicatie, kruiden supplementen en/of voeding waarvan bekend is dat het een inducerend/remmend effect heeft op CYP3A4 vermijden.

4. Toxiciteit van graad 2 of hoger van eerdere behandeling op het moment van de start van studie. Uitgezonderd zijn alopecia en graad 2 platinum-geïnduceerde neuropathie.

5. Aanwijzingen voor ernstige of ongecontroleerde systeemziekten, inclusief ongecontroleerde hypertensie en verhoogde bloedingsneiging, waarop de investigator besluit dat deelname ongewenst is voor de patiënt of waarmee nakomen van het protocol geriskeerd wordt. Aanwijzingen voor actieve infectie zoals hepatitis B, C, en HIV. Screening voor chronische aandoeningen is niet noodzakelijk.

6. Neurologisch instabiele patiënten met symptomatische metastasen van het centrale zenuwstelsel.

7. Voorgeschiedenis van ILD, medicatie-geïnduceerde ILD, radiatiepneumonitis waarvoor behandeling met steroïden noodzakelijk was of aanwijzingen voor klinisch actieve ILD

8. Inadequate beenmergreserve of orgaanfunctie zich uitend in enig van de volgende laboratorium-waardes:

- absolute neutrofiel count: $<1.5 \times 10^9/L$

- trombocytenaantal: $<100 \times 10^9/L$

- hemoglobine $<90 \text{ g/L}$

- alanine aminotransferase: $>2,5 \times$ de bovengrens van normaal indien geen aanwijzingen voor levermetastasen; $>5 \times$ de bovengrens van normaal indien aanwezige levermetastasen

- aspartate aminotransferase: $>2,5 \times$ de bovengrens van normaal indien geen aanwijzingen voor levermetastasen; $>5 \times$ de bovengrens van normaal indien aanwezige levermetastasen

- totaal bilirubine: $>1,5 \times$ de bovengrens van normaal indien geen aanwijzingen voor levermetastasen; $>3 \times$ indien gedocumenteerd syndroom van Gilbert (onconjugeerde hyperbilirubinemie) of levermetastasen

- kreatinine: $>1,5$ bovengrens van normaal met een kreatinineklaring van $<50 \text{ mL/min}$ (volgens Cockcroft en Gault) Klaring is alleen nodig te berekenen indien het kreatinine $1,5 \times$ de bovengrens van normaal is.

9. 1 of meer van de volgende cardiale criteria

- gemiddelde QTc-interval in rust: $>470 \text{ mSec}$

- Klinisch relevante ritme-, geleidings- of morfologische afwijkingen op een ECG in rust (bijv. compleet linkerbundeltakblok, 3e graads AV-blok, 2e graads AV-blok)

- Factoren die het risico op QTc-tijd verlenging verhogen of het risico op arritmieën zoals hartfalen, hypokaliëmie, congenitaal verlengd QT syndroom, familiair belast met verlengd QT-syndroom; onverklaard overlijden van 1e graads familieleden <40 jaar; concomitante QT-verlengende medicatie

10. Refractair braken en/of misselijkheid, chronische gastro-intestinale aandoeningen, niet in staat de medicatie door te slikken of een voorgeschiedenis met significante darmresectie waardoor osimertinib niet goed geresorbeerd wordt

11. Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor osimertinib of medicatie met vergelijkbare chemische structuur of klasse

12. Als de onderzoeker beoordeeld dat de patiënt niet aan het onderzoek zou moeten deelnemen omdat het onwaarschijnlijk is dat de patiënt voldoet aan de onderzoeksprocedures, restricties en vereisten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 09-05-2019

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: 11C-osimertinib

Generieke naam: 11C-osimertinib

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: tagrisso

Generieke naam: osimertinib

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-11-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2019

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-07-2019
Soort: Amendement
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	ID
EudraCT	EUCTR2018-000233-12-NL
CCMO	NL64722.031.18