

# De combinatie van stereotactische radiotherapie (SABR) en immuuntherapie bij patiënten met niet-kleincellig longkanker in een vroeg stadium die gepland staan voor operatie - het onderzoeken van de veiligheid en de immunologische 'proof of principle'.

Gepubliceerd: 25-04-2017 Laatste bijgewerkt: 13-04-2024

Het identificeren van de immunologische respons op combinatie behandeling met SABR en pembrolizumab in patiënten met vroeg stadium niet-kleincellig longkanker. De mate van expressie en activatie van immuun effector cellen wordt onderzocht in...

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

## Samenvatting

### ID

NL-OMON49358

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Combineren van radiotherapie en immuuntherapie bij vroeg stadium NSCLC

### Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

longkanker, Niet-kleincellig longcarcinoom

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Vrije Universiteit Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Merck Sharp & Dohme ,Merck Sharp & Dohme (MSD)

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Niet-kleincellig longkanker (NSCLC), Pembrolizumab, SABR

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Onderzoek van tumorbiopten en resectie materiaal.

Het uitvoeren van een FACS analyse op door middel van EBUS verkregen fijne naald aspiraties van tumor drainerende lymfeklieren (TDLNs) en perifeer bloed om immuunmodulatie te detecteren.

### Secundaire uitkomstmaten

De correlatie tussen in-vivo PD-1 expressie, gekwantificeerd met behulp van immuno-PET, en immuun-parameters uit weefsel en bloed.

Onderzoek naar de klinische tekenen van radiatie pneumonitis.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Een substantieel aantal patiënten met vroeg stadium niet-kleincellig longkanker (NSCLC) ondervindt terugkeer van de kanker binnen vijf jaar na therapie. Dit ondanks de vroege ontdekking van de kanker. Uit een pooled analysis van de ROSEL en STARS trials kwam stereotactische body radiotherapie (SABR) als geschikte alternatieve therapie voor patiënten met vroeg stadium NSCLC. Een immunologische response tegen tumor cellen, opgewekt door de radiotherapie, zou een van de redenen voor het gunstige effect van SABR zijn. In dit protocol willen we onderzoeken of de toevoeging van immuuntherapie aan SABR deze

immunologische antitumor respons versterkt. Omdat chirurgische resectie momenteel de standaardtherapie vormt voor deze patiëntengroep, zullen de patiënten na immuuntherapie, SABR of een combinatie van beide, een lobectomie ondergaan met hilaire en mediastinale lymfeklier dissectie. Dit is een belangrijk aspect van deze studie, en een unieke kans om histologisch onderzoek van de gehele longtumor, de omringende lymfeklieren en gezond longweefsel te verrichten na immuuntherapie. Op deze manier kan de immuun respons heterogeniteit in kaart worden gebracht en gecorreleerd worden met non-invasieve beeldvorming en bloed waarden. In het omringende gezonde long weefsel wordt radiatie en immuuntherapie geïnduceerde toxiciteit geëvalueerd.

## **Doel van het onderzoek**

Het identificeren van de immunologische respons op combinatie behandeling met SABR en pembrolizumab in patiënten met vroeg stadium niet-kleincellig longkanker. De mate van expressie en activatie van immuun effector cellen wordt onderzocht in tumorweefsel bipten, perifeer bloed en tumor drainerende lymfeklieren (TDLNs) door middel van via EBUS verkregen fijne naald aspiraties. Het weefsel en bloed wordt afgenomen voor en na de behandeling met SBRT, pembrolizumab of de combinatie van beide, en tijdens de operatie.

## **Onderzoeksopzet**

Dit is een open label, gerandomiseerde exploratieve studie naar de 'immunological proof of principle' van gecombineerde behandeling met SABR en immuuntherapie (pembrolizumab, anti-PD-1) voor vroeg stadium niet-kleincellig longcarcinoom.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Patiënten worden gerandomiseerd tussen de combinatiebehandeling met bestraling (SABR) en pembrolizumab vs een behandeling met alleen bestraling (SABR) vs een behandeling met alleen Pembrolizumab. Pembrolizumab therapie bestaat uit 2 keer 200 mg pembrolizumab, die intraveneus wordt toegediend. Na de behandeling vindt er een operatie plaats waarbij de tumor chirurgisch wordt verwijderd. Deze operatie vormt de standaardtherapie voor patiënten met niet-kleincellig longkanker in een vroeg stadium. Om de afweerreactie van het immuunsysteem te kunnen volgen wordt er gebruik gemaakt van beeldvorming met behulp van immuno-PET scans met 89Zirconium gelabeld pembrolizumab. In verband met de belasting voor patiënten is deze scan niet verplicht om deel te nemen aan de studie. Ook worden expressie niveaus en activatie statussen van immuun effector cellen onderzocht in tumor weefsel verkregen door middel van een bipt, perifeer bloed en fijne naald aspiraties van tumor drainerende lymfeklieren (TDLNs). Weefsel en bloed wordt hiervoor afgenomen voor en na de (al dan niet gecombineerde) behandeling en tijdens de operatie.

## **Inschatting van belasting en risico**

De combinatie van SABR en chirurgische resectie lijkt veilig te zijn op basis van eerder verricht onderzoek. De toevoeging van pembrolizumab aan SABR zou kunnen leiden tot een hogere incidentie van pneumonitis. De incidentie van pneumonitis is echter afhankelijk van het target volume en wordt zelden gezien bij behandeling van vroeg stadium long kanker. Alleen patienten met perifere tumoren zijn geschikt voor deze studie, en patienten zullen een lobectomie ondergaan volgens de nationale richtlijnen voor de behandeling van NSCLC. Daarbij wordt bestraald longweefsel ook geresecteerd en worden centrale bronchiale en vasculaire structuren niet mee bestraald.

Bestraling is in Nederland een veel gebruikte behandeling van longkanker. Doordat de bestraling heel nauwkeurig is, verwachten wij weinig bijwerkingen. Wel kunnen klachten van moeheid, slikklachten en een geïrriteerde huid voorkomen. Bij bestraling in de buurt van of op een rib, is het mogelijk dat er enkele maanden na de bestraling pijn optreedt. Dit wordt behandeld met pijnstillers en gaat meestal weer vanzelf over. Het voordeel van de bestralingsbehandeling is dat mogelijk ook pijn voorkomen kan worden door de bestraling. Verdere bijwerkingen kunnen afhankelijk zijn van de plaats die bestraald wordt.

De patient zal worden gevraagd om onderzoekshandelingen te ondergaan, naast de handelingen die zullen worden verricht in het kader van de (combinatie)behandeling. Het zal gaan om de volgende onderzoekshandelingen:

- Lichamelijk onderzoek
- Bloedmonsters afnemen
- Urine afnemen
- Hartfilmpje maken
- CT-scan
- MRI-scan van de hersenen
- Endobronchial Ultrasound (EBUS)/ Bronchoscopie
- Bioptie van de longtumor

In dit onderzoek ontvangt de patient ook straling door het gebruik van CT-scans en de toegediende radioactief gemaakte stoffen. De totale stralingsdosis ligt rond de 20 mSv. Er bestaat een klein risico dat de straling die tijdens het onderzoek gebruikt wordt kan leiden tot schade aan de gezondheid. Het is mogelijk dat de patient ongemak ervaart tijdens het maken van de PET-CT scans. Om dit zoveel mogelijk te voorkomen zullen patienten worden geïnformeerd over de procedure en zullen er medewerkers aanwezig zijn tijdens de scan.

## Contactpersonen

## Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117  
Amsterdam 1081HV  
NL

## Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

De Boelelaan 1117  
Amsterdam 1081HV  
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)

Histologisch dan wel cytologisch bevestigde diagnose van vroeg stadium (T1cN0, T2aN0 and T2bN0 ) perifeer gelokaliseerde NSCLC, geschikt voor chirurgische resectie. Sterk verdachte NSCLC is gedefinieerd als een a priori verandering van >85% dat de laesie maligne is, volgens de publicatie van Herder et al. (59) Patienten dienen wilsbekwaam te zijn en in staat het informed consent te tekenen.

18 jaar of ouder op de dag van het tekenen van informed consent.

Bereid zijn tot het ondergaan van een biopt van de tumor.

Een performance status van 0-2 hebben op de ECOG performance schaal.

Adequate orgaanfunctie hebben, blijkend uit voldoende adequate labwaarden die getest zijn binnen 10 dagen voor de start van behandeling.

Vrouwelijke proefpersonen die in potentie zwanger kunnen zijn zouden een negatieve urine of serum zwangerschapstest moeten hebben in de 72 uur voor aanvang van de eerste gift van het studie medicament.

Indien de urine test positief is, of niet bevestigd kan worden als negatief, dan is een serum zwangerschapstest vereist.

Vrouwelijke proefpersonen die in potentie zwanger kunnen zijn moeten bereid zijn om twee methoden van anticonceptie te gebruiken, of gesteriliseerd te zijn, of zich onthouden van heteroseksuele activiteit voor de duur van de studie tot 120 dagen na de laatste gift van de studie medicatie.

Mannelijke patiënten moeten bereid zijn tot een adequate methode van anticonceptie gedurende de eerste gift van het studie medicament tot 120 dagen na de laatste gift van de studie medicatie.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Neemt deel aan of heeft deelgenomen aan een studie met een experimenteel middel of hulpmiddel in de vier weken voor de eerste gift van de studie.

Heeft een immuundeficiëntie of ontvangt systemische steroïden in een dosis hoger dan een equivalent van 10 mg prednison per dag of elke andere vorm van immuunsuppressiva in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste gift van het studiemedicament.

Heeft een monoclonaal antilichaam gehad in de vier weken voorafgaand aan studie dag 1 of is niet hersteld van bijwerkingen van middelen die vier weken eerder zijn gegeven.

Heeft chemotherapie, targeted small molecule therapie of radiotherapie gehad in de twee weken voor studie dag 1 of is niet hersteld van de bijwerkingen ten gevolge van die behandeling.

Heeft een tweede primaire tumor die progressie vertoont of actieve behandeling vereist. Dit geldt niet voor basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid, of in situ cervix carcinoom, waarvoor in intentie curatieve therapie is gegeven.

Heeft een actieve auto-immuunziekte welke systemische therapie heeft vereist in de afgelopen 3 maanden of bij een voorgeschiedenis met een klinisch ernstige auto-immuunziekte, of een syndroom dat behandeling met systemische steroïden of immuunsuppressiva vereist. Patiënten met vitiligo of voorbijgaande astma/atopie op kinderleeftijd vormen een uitzondering op deze regel. Patiënten met intermitterend gebruik van bronchodilatoren of lokale steroid injecties worden niet geëxcludeerd van de studie. Patiënten met stabiele hypothyreoidie op hormoon substitutie of het syndroom van Sjögren worden niet geëxcludeerd van de studie.

Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor steroïden waren vereist.

Heeft aanwijzingen voor interstitiële longziekten of een actieve, niet infectieuze pneumonitis.

Heeft een actieve infectie welke systemische therapie vereist.

Heeft een voorgeschiedenis of momenteel aanwijzingen voor enige conditie, therapie of abnormale labuitslagen, welke de resultaten van deze studie kunnen beïnvloeden, interfereren met deelname aan de studie voor de gehele duur van de studie of is, volgens de behandelend onderzoeker, niet in het belang van de patient om deel te nemen. Is bekend met psychiatrische ziekte, of middelenmisbruik wat zou interfereren met de cooperatie van de vereisten van de studie.

Is zwanger of geeft borstvoeding, of is in verwachting van kinderen binnen de projecteerde duur van de studie, te starten binnen de prescreening of screening vsite gedurende 120 dagen na de laatste gift van de studiemedicatie.

Heeft eerdere therapie ontvangen met anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 of anti-cytotoxische T-lymfocyten-geassocieerd antigen-4 (CTLA-4) antilichaam (inclusief ipilimumab of andere antilichamen of medicijnen specifiek gericht op T-cellen co-stimulatie of checkpoint pathways).

Heeft een voorgeschiedenis van HIV.

Is bekend met actieve Hepatitis B of C.

Is gevaccineerd met een levend vaccin in de 30 dagen voor de eerste gift van het studiemedicament.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

|                 |                         |
|-----------------|-------------------------|
| Fase onderzoek: | 2                       |
| Type:           | Interventie onderzoek   |
| Blinding:       | Open / niet geblindeerd |
| Controle:       | Geen controle groep     |
| Doel:           | Behandeling / therapie  |

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 25-05-2018            |
| Aantal proefpersonen:   | 30                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | 89Zr-pemrbolizumab                               |
| Generieke naam: | 89Zr-pembrolizumab                               |
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Keytruda                                         |
| Generieke naam: | Pembrolizumab                                    |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-04-2017         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 06-10-2017         |
| Soort:              | Eerste indiening   |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 24-01-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 15-03-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 25-10-2018         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 08-02-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |

|                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 07-11-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| Toetsingscommissie: | METC Amsterdam UMC |
| Goedgekeurd WMO     |                    |
| Datum:              | 22-11-2019         |
| Soort:              | Amendement         |
| 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 | ID                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2016-003819-36-NL |
| CCMO     | NL59360.029.17         |