

Optische PD-L1 beeldvorming middels kwantitatieve fluorescentie endoscopie bij patiënten met een lokaal uitgebreid slokdarmcarcinoom gebruik makend van durvalumab-680LT: een fase 1 multicenter haalbaarheids- en veiligheidsonderzoek

Gepubliceerd: 11-08-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517258-85-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van dit onderzoek is om de veiligheid en haalbaarheid van kwantitatieve fluorescentie endoscopie gebruik...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON51996

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fluorescentie endoscopie bij slokdarmcarcinomen

Aandoening

- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG

Synoniemen aandoening

Slokdarmkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Horizon 2020

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Endoscopie, Fluorescentie, Programmed death-ligand 1, Slokdarmcarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

- De haalbaarheid van kwantitatieve fluorescentie endoscopie gebruik makend van de tegen PD-L1 gerichte tracer durvalumab-680LT om inzicht te krijgen in PD-L1 expressie van de tumor voor en na neoadjuvante therapie.
- Veiligheid van durvalumab-680LT door middel van evaluatie van vitale parameters en mogelijke (serious) adverse events.

Secundaire uitkomstmaten

- Kwantificatie van het fluorescentie signaal met behulp van MDSFR/SFF spectroscopy;
- Vergelijken van de fluorescentie intensiteit van durvalumab-680LT voor en na neoadjuvante therapie
- Correleren en valideren van de fluorescente signalen met histopathologie en immunohistochemie
- Vergelijken van de tijdens de procedures gedetecteerde PD-L1 expressie met de expressie in bipten om de spatiële heterogeniteit te beoordelen
- Evaluatie van de (sub-) cellulaire distributie van durvalumab-680LT met ex vivo fluorescentie microscopie.

- Bepalen van de optimale dosering van durvalumab-680LT indien de laagste dosering onvoldoende blijkt te zijn
- Haalbaarheid van moleculaire fluorescentie endoscopie om de fluorescentie in vivo te detecteren
- Identificeren van PD-L1 expressie en submucosale residuele tumor, en te differentiëren tussen positieve en negatieve lymfeklieren op basis van SFR/SFF spectroscopie metingen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De standaardbehandeling van patiënten met slokdarmkanker is nu neoadjuvante therapie gevolgd door een esophagectomie en indien nodig verwijdering van lymfeklieren. Sinds enige tijd wordt immuuntherapie onderzocht als mogelijke aanvulling op deze behandeling. Het zou het aantal patiënten met een pathologische complete respons kunnen verhogen, hetgeen geassocieerd is met goede lange termijn uitkomsten. Helaas reageren niet alle patiënten goed op immuuntherapie. Het is daarom van belang om nieuwe biomarkers te ontdekken die de respons op de behandeling kunnen voorspellen.

PD-L1 expressie lijkt een veelbelovende nieuwe parameter om te voorspellen welke patiënten beter op de behandeling zullen reageren. Helaas is het niet zo dat alle patiënten met een hoge PD-L1 expressie op de behandeling reageren en zien we ook dat sommige patiënten met een lage expressie wel reageren. Het is op dit moment nog lastig om PD-L1 expressie betrouwbaar te beoordelen. Vaak wordt dit berekend op basis van de expressie in biopten, waarbij je onder andere het probleem hebt van spatiële heterogeniteit. Nieuwe methodes zijn dus hard nodig om meer inzicht te krijgen in de PD-L1 expressie om uiteindelijk specifiekere patiënten te kunnen selecteren die in aanmerking komen voor immuuntherapie.

Het Universitair medisch centrum Groningen (UMCG) heeft durvalumab gelabeld en zodoende een fluorescente tracer (durvalumab-680LT) gericht tegen PD-L1 ontwikkeld. Met deze studie willen we middels kwantitatieve fluorescentie endoscopie, gebruik makend van durvalumab-680LT inzicht krijgen in de heterogeniteit van durvalumab. Dit doen we door te onderzoeken hoe de distributie en concentratie van durvalumab in de slokdarmtumor varieert voor en

na neoadjuvante therapie. Door hier meer inzicht in te krijgen verwachten we ook de kans op response in individuele patiënten te kunnen voorspellen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517258-85-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van dit onderzoek is om de veiligheid en haalbaarheid van kwantitatieve fluorescentie endoscopie gebruik makend van de fluorescente tracer durvalumab-680LT te onderzoeken om zodoende meer inzicht te verkrijgen in de heterogeniteit van PD-L1 expressie voor en na neoadjuvante therapie bij patiënten met een lokaal uitgebreide slokdarmtumor.

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek betreft een niet-gerandomiseerde, niet-geblindeerde, prospectieve, multicenter haalbaarheidsstudie. Patiënten met een laesie verdacht voor een slokdarmtumor worden geïnccludeerd. Patiënten zullen twee endoscopieën ondergaan: (1) voor de start van de neoadjuvante therapie en (2) na neoadjuvante therapie maar voor chirurgie. De patiënten zullen 2-4 dagen voor de endoscopie de tracer durvalumab-680LT toegediend krijgen, in eerste instantie in een dosering van 4.5 mg. Na de eerste 5 patiënten zal een interim analyse worden uitgevoerd waarna de dosis eventueel kan worden opgehoogd naar 10 en 25 mg zoals beschreven in het dosis-escalatieschema.

Tijdens de normale klinische endoscopie wordt er met een HD-WL endoscoop gekeken om de tumor te identificeren en lokaliseren en wordt er gebruik gemaakt van EUS voor de stadiëring. Vervolgens worden er metingen gedaan op zowel normaal weefsel als fluorescent weefsel met behulp van MDSFR/SFF spectroscopie middels een fiberbundel die kan worden opgevoerd door het standaard werkkanaal van de klinische endoscoop. Daarna volgt er fluorescentie endoscopie indien de logistiek dat toelaat in beide centra. Ook deze fiber kan door het werkkanaal worden opgevoerd. Als laatste kan er SFR/SFF spectroscopie van de lymfeklieren worden gedaan, indien er voor klinische doeleinden FNA bipten worden genomen. Daarnaast kunnen er bipten worden genomen van de primaire fluorescente laesie, normaal weefsel en additionele fluorescente laesies indien aanwezig.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geïnccludeerde patiënten krijgen twee tot vier dagen voor endoscopie (voor en na neoadjuvante therapie) durvalumab-680LT intraveneus toegediend via een kortloped infuus, waarna zij gedurende een uur worden geobserveerd. Daarnaast zal voorafgaand aan, 1 uur nadien en 2-4 dagen na de tracer toediening bloed worden afgenomen. Vervolgens komen zij twee tot vier dagen daarna voor de (standaard) endoscopische procedure opnieuw naar het UMCG en vindt de MDSFR/SFF spectroscopie, eventueel aangevuld door de fluorescentie

endoscopie en de SFR/SFF spectroscopie, plaats door opvoeren van een fiberbundel dan wel probe via het werkkanaal van de standaard endoscoop. Er worden aanvullende bipten genomen met een standaard klinische bipteur via het werkkanaal van de endoscoop, en eventueel cytologie via FNA.

Inschatting van belasting en risico

Voor de patienten die mee doen met deze studie is er geen direct voordeel. De uitkomsten van deze studie zijn wel van belang voor de toekomstige behandeling van slokdarmkanker. De risico's van de intraveneuze toediening van durvalumab-680LT zijn minimaal bevonden en staan beschreven in de IMPD (versie 1, juni 2022). De risico's van fluorescentie endoscopie zijn vergelijkbaar met een standaard klinische endoscopie. De (extra) bipten die genomen worden kunnen soms een bloeding veroorzaken. De meeste bloedingen stoppen van zelf, indien dit niet het geval is kan de gastro-enteroloog de bloeding coaguleren met verschillende technieken. De totale duur van de endoscopische ingreep kan door alle metingen met 15 minuten verlengd worden.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9700 RB
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)

- Laesie verdacht voor een lokaal uitgebreid slokdarmcarcinoom (cT1b-4a N0-3 M0)
- Indicatie voor neoadjuvante therapie
- Leeftijd $\geq$ 18 jaar;
- geschreven informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met medische of psychische condities die de mogelijkheid in de weg staat tot het geven van een informed consent.
- Gelijktijdig ongecontroleerde medische condities
- Auto-immuun ziekten in de medische voorgeschiedenis
- Zwangerschap of geven van borstvoeding. Er moet een negatieve zwangerschapstest zijn voor vrouwen die zwanger kunnen raken (d.w.z. pre-menopauze vrouwen met intacte reproductieve organen and vrouwen minder dan 2 jaar na menopauze.)
- Irradicale endoscopische mucosale resectie (EMR) of endoscopisch submucosale dissectie (ESD) van de primaire tumor voor de start van neoadjuvante chemoradiotherapie.
- Heeft 30 dagen voor toediening van durvalumab-680LT nog andere onderzoeksmedicatie gehad.
- Is bekend met overgevoelighedsreactie voor durvalumab of andere monoklonale antilichamen.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-04-2023
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Een klinische therapeutische endoscoop;een fiberbundel voor het uitvoeren van fluorescentie endoscop
Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	nvt
Generieke naam:	Durvalumab-680LT, een fluorescente tracer

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-08-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-11-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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
CTIS	CTIS2024-517258-85-00
EudraCT	EUCTR2020-004714-35-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05450484
CCMO	NL75480.042.22