

18F-PD-L1 PET/CT als voorspeller van respons op nivolumab in patiënten met niet-kleincellig longkanker

Gepubliceerd: 13-03-2018 Laatste bijgewerkt: 21-12-2024

• De relatie tussen 18F-PD-L1 PET/CT uitkomstmetingen en progressievrije overleving van ≥ 9 maanden volgens RECIST 1.1. te onderzoeken. • De relatie tussen 18F-PD-L1 PET/CT uitkomstmetingen en patientuitkomsten in termen van progressie vrije...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54614

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

18F-PD-L1 PET/CT bij patiënten met NSCLC en nivolumab

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasma's maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 18F-PD-L1 PET/CT, Chemo-nivolumab, Niet-kleincellig longkanker, Nivolumab +/- Ipilimumab

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is progressievrije overleving van ≥ 9 maanden.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten zijn:

- disease control rate (DCR) na 3 maanden
- progressie vrije overleving
- progressie vrije overleving bij 9 maanden
- algehele overleving
- correlatie tussen PD-L1 expressie gemeten met 18F-PD-L1 PET/CT-scan en PD-L1 expressie gemeten met IHC.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

PD-L1 immunohistochemistry (IHC) heeft slechts een matige voorspellende waarde voor reactie op PD-(L)1 immunotherapie in niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Heterogeniteit van PD-L1 expressie is overvloedig aangetoond binnen tumoren en tussen tumor laesies van de dezelfde patiënt. Dit roept vragen op of een kleine biopsie de ware tumor PD-L1 status vertegenwoordigt en zou de gematigde en inconsistente voorspellende waarde van PD-L1 IHC met behulp van kleine biopsieën kunnen verklaren.

Een 18F-PD-L1 PET/CT van het hele lichaam is een niet-invasieve techniek, die de totale tumor PD-L1 expressie status weerspiegelt en bevat informatie over 'target' heterogeniteit binnen en tussen tumor laesies van de dezelfde patiënt. We toonden onlangs in de CA209-408-studie aan dat PET-imaging met 18F-PD-L1 veilig en haalbaar is, met een goed contrast tussen tumor-tot-normaal weefsel. 18F-PD-L1 opname correleerde met PD-L1 IHC, en gemiddeld, patiënten met een

partiële respons demonstreerde hogere 18F-PD-L1 opname dan patiënten met stabiele of progressieve ziekte.

We veronderstellen dat de 18F-PD-L1-PET/CT misschien wel een betere voorspeller van de responsduur op de nivolumab (combinatie) behandeling dan PD-L1 IHC zou kunnen zijn en dat de 18F-PD-L1-PET/CT als een toekomstige biomarker kan dienen voor respons voorspeller in de klinische setting en bij toekomstige IO studies.

Doel van het onderzoek

- De relatie tussen 18F-PD-L1 PET/CT uitkomstmetingen en progressievrije overleving van ≥ 9 maanden volgens RECIST 1.1. te onderzoeken.
- De relatie tussen 18F-PD-L1 PET/CT uitkomstmetingen en patientuitkomsten in termen van progressie vrije overleving en algehele overleving te onderzoeken.
- De relatie tussen 18F-PD-L1 PET/CT uitkomstmetingen en tumor en stromale PD-L1 IHC te onderzoeken.
- De relatie tussen 18F-PD-L1 PET/CT uitkomstmetingen en Tumor Mutational Burden (TMB) te onderzoeken.
- De relatie tussen 18F-PD-L1 PET/CT uitkomstmetingen en PBMC gebaseerde markers te onderzoeken.
- De correlatie tussen complexe biomarkers (combinatie van bovengenoemde biomarkers) en patientuitkomsten in termen van progressie vrije overleving en algehele overleving te onderzoeken.
- De heterogeniteit van 18F-anti-PD-L1 opname tussen tumorlesies van dezelfde patient en de relatie tussen deze metingen en (gemengde) repons te onderzoeken.
- Het verkrijgen van voldoende beeldvormingsgegevens met de 18F-BMS-986229 tracer voor technische validatie (beeldvormingsgegevens verkregen in dit protocol zullen worden gecombineerd met de gegevens verkregen in de CA209-592 studie).

Onderzoekopzet

Dit is een multicenter 1-armige biomarker exploratie studie. Tachtig patiënten met NSCLC die in aanmerking komen voor eerstelijns chemo-immunotherapie, eerstelijns nivolumab + ipilimumab of 2de lijns en verdere lijnen immuno monotherapie behandeling met nivolumab, zullen in dit onderzoek geïnccludeerd worden. Alle personen ondergaan één of twee 18F-PD-L1 PET/CT scan(s) van het gehele lichaam binnen 10 dagen vóór start van de behandeling. Patiënten zullen met de behandeling volgens label doorgaan totdat er progressie optreedt, de patient zijn/haar toestemming intrekt of wanneer er onaanvaardbare toxiciteit ontstaat.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle personen zullen één of twee 18F-PD-L1 PET/CT scan(s) van het gehele lichaam ondergaan voor start van de behandeling. Patiënten zullen met de behandeling volgens label doorgaan totdat er progressie optreedt, de patient zijn/haar toestemming intrekt of wanneer

er onaanvaardbare toxiciteit ontstaat.

Inschatting van belasting en risico

De lasten en risico's verbonden aan deelname worden als minimaal beschouwd. Gebruik van positron uitstoot van radionucliden betekent blootstelling aan ioniserende straling. De blootstelling aan straling zal voor elke patient in totaal 4.5 mSv zijn indien er een recente 18F-FDG-PET/CT-scan beschikbaar is en zal 9 mSv zijn in geval er een nieuwe 18F-FDG-PET/CT-scan gemaakt moet worden. Voor de zes patiënten die twee baseline 18F-PD-L1 PET/CT-scans zullen ontvangen, zal 4,8 tot 5,4mSv worden toegevoegd aan de totale hoeveelheid stralingsbelasting. Vanwege de beperkte levensverwachting van patiënten met een stadium IV NSCLC en de lage stralingslast is het lange termijn risico op het ontwikkelen van een secundaire maligniteit als gevolg van stralingsblootstelling enkel theoretisch aanwezig. Het is niet te verwachten dat de patiënten voordeel hebben van de PET scan resultaten. Aangezien er een gebrek is aan een goede voorspellende biomarker voor de respons, kunnen de resultaten van deze beeldvormende biomarker studie van groot belang zijn voor NSCLC patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met checkpoint-remmers in de toekomst. Bloedafname wordt als een veilige procedure beschouwd.

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. Heeft een histologische of cytologische bevestigde diagnose van stadium IV, wildtype EGFR en EML4-ALK fusie negatieve NSCLC. Mutatie bepaling is niet noodzakelijk in patienten met plaveiselcel NSCLC.
2. Komt in aanmerking voor eerstelijns chemo-immunotherapie, eerstelijns nivolumab + ipilimumab of 2de lijns en verdere lijnen PD-(L)1 immunotherapie als monotherapie.
3. Moet wilsbekwaam en in staat zijn om schriftelijk toestemming te tekenen.
4. Is 18 jaar of ouder op de dag van het tekenen van de schriftelijke toestemming.
5. Heeft meetbare ziekte op basis van RECIST 1.1
6. Moet bereid zijn om een histologisch biopsie van een laesie die niet eerder bestraald is en na de laatste lijn van systemische therapie is te ondergaan om de huidige PD-L1 status te bepalen.
7. Heeft een performance status van 0-1 op de ECOG Performance Scale.
8. Heeft adequate hematologische en orgaanfunctie, gedefinieerd door de volgende laboratorium resultaten. Alle screenings laboratorium testen moeten binnen 30 dagen voor dag 1 (PET imaging) gedaan zijn:
 - Absolute neutrofielen (ANC) ≥ 1500 cells/ μ L
 - WBC ≥ 2000 cells/ μ L
 - Thrombocyten $\geq 100.000/\mu$ L
 - Hemoglobine ≥ 5.6 mmol/L
 - AST and ALT $\leq 3 \times$ ULN ($\leq 5 \times$ ULN als er levermetastasen zijn)
 - Serum bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN (behalve personen bekend met Gilbert ziekte, zij mogen een totaal bilirubin < 3.0 mg/dL hebben)
 - Serum Creatinine $\leq 1.5 \times$ ULN OF gemeten of berekende creatinine klaring (GFR kan ook gebruikt worden in plaats van creatinine of creatinine klaring) ≥ 40 mL/min voor personen met een creatinine waarde $> 1.5 \times$ ULN.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Personen met een aandoening welke systemische behandeling van ofwel corticosteroiden (>10 mg dagelijkse equivalent van prednisone) of andere immunosuppressieve medicatie nodig heeft in de 14 dagen voorafgaande aan dag 1 (PET imaging). Inhalatie of topische steroïden en hormoonsuppletie bij bijnierschorsinsufficiëntie met een equivalent van prednisone > 10 mg dagelijks is toegestaan in afwezigheid van een actieve autoimmuunziekte.
2. Heeft een bekende tweede primaire tumor die progressive vertoont of actieve therapie eist. Uitzonderingen daarop zijn basaalcelcarcinoom van de huid, plaveiselcelcarcinoom van de huid, of in situ cervixcarcinoom die een in potentie curatieve therapie hebben ondergaan.
3. Heeft symptomatische metastasen in het centraal zenuwstelsel en/of meningitis carcinomatosa.
 - NB: Personen met asymptomatische metastasen in het centraal zenuwstelsel mogen deelnemen aan de studie.
 - NB: Personen met eerder behandelde hersenmetastasen mogen deelnemen indien zij klinisch stabiel zijn en geen steroïden gebruiken met > 10 mg dagelijks prednison equivalent minstens 7 dagen voor studiebehandeling.
4. Heeft een actieve autoimmuunziekte waar systemische behandeling met steroïden in de afgelopen 3 maanden nodig is geweest of een gedocumenteerde voorgeschiedenis van klinische ernstige autoimmuunziekte of een syndroom dat systemische steroïden vereist.
5. Heeft aanwijzingen voor een interstitiële longziekten of een actieve, niet-infectieuze pneumonitis.
6. Heeft een actieve infectie welke systemische therapie behoeft.
7. Heeft een voorgeschiedenis of huidige aanwijzingen voor een aandoening, therapie of laboratorium afwijkingen die mogelijk de resultaten van de studie kunnen beïnvloeden, interfereren met de deelname van de patient gedurende de duur van het onderzoek, of waarvan het voor de persoon niet het beste is om deel te nemen, in de ogen van de behandelend arts.
8. Is bekend met ene psychiatrische aandoening of middelenmisbruik, wat zou kunnen interfereren met de coöperatie van de vereisten van de studie.
9. Is zwanger of geeft borstvoeding, of is in verwachting vader te worden gedurende de duur van de studie, vanaf het moment van de pre-screening of screening tot 23 weken na de laatste dosis van de studiebehandeling.
10. Heeft eerdere therapie ontvangen met een anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CTLA-4 antilichaam, of enige andere antilichamen of medicijnen die zich richten op T-cell co-stimulatie of immuun checkpoint pathways.
11. Heeft een voorgeschiedenis met HIV (HIV 1/2 antibodies).
12. Is bekend met een actieve hepatitis B of C.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 12-11-2018

Aantal proefpersonen: 80

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: 18F-PD-L1

Generieke naam: 18F-PD-L1

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Opdivo

Generieke naam: Nivolumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Yervoy

Generieke naam: Ipilimumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-03-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	28-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum:	23-09-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-10-2024
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	EUCTR2017-005172-25-NL
CCMO	NL64568.031.18