

Een multicenter, open-label, gerandomiseerd, fase-3-onderzoek om de werkzaamheid en veiligheid van lenvatinib in combinatie met everolimus of pembrolizumab versus alleen sunitinib bij de eerstelijnsbehandeling van deelnemers met gevorderd niercelcarcinoom te vergelijken (CLEAR)

Gepubliceerd: 03-04-2018 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

De primaire doelstelling van het onderzoek is aantonen dat lenvatinib in combinatie met everolimus (behandelgroep A) of pembrolizumab (behandelgroep B) superieur is aan alleen sunitinib (behandelgroep C) voor het verbeteren van de progressievrije...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54767

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CLEAR - E7080-G000-307

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata benigne

Synoniemen aandoening

Gevordere Niercelcarcinoom, nierkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Eisai

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Eerste lijns, Niercelcarcinoom, Open label

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onder de progressievrije overleving (PFS) aan de hand van onafhankelijke beoordeling wordt verstaan de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van de eerste documentatie van ziekteprogressie of overlijden (al naar gelang wat zich het eerst voordoet) zoals vastgesteld door middel van onafhankelijke beoordeling van beeldvormend onderzoek aan de hand van RECIST 1.1. Voor censurering van de PFS worden de regels gebruikt volgens de richtlijnen van de FDA (Food and Drug Administration) uit 2007; dit zal nader worden uiteengezet in het statistisch analyseplan.

Secundaire uitkomstmaten

- De objectieve responspercentage (ORR, objective response rate) is gedefinieerd als het deel van de deelnemers met de beste algehele respons (CR, complete respons) of partiële respons (PR) zoals vastgesteld door middel van onafhankelijke beoordeling van beeldvormend onderzoek aan de hand van RECIST 1.1.

- Onder de algehele overleving (OS, overall survival) wordt verstaan de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van overlijden door welke oorzaak dan ook. Deelnemers die verloren zijn gegaan voor opvolging en deelnemers die nog in leven zijn op de einddatum voor gegevensverzameling worden gecensureerd op de laatste datum waarop bekend was dat de deelnemer nog in leven was of de einddatum voor gegevensverzameling, al naar gelang wat zich het eerst voordoet.
- De veiligheid zal worden beoordeeld aan de hand van de incidentie van ongewenste voorvallen die door de behandeling zijn ontstaan (TEAEs, treatment emergent adverse events) en ernstige bijwerkingen (SAEs, serious adverse events) samen met alle andere veiligheidsparameters.
- Het percentage deelnemers dat de behandeling gestaakt heeft wegens toxiciteit is gedefinieerd als het percentage deelnemers dat gestopt is met de onderzoeksbehandeling vanwege ongewenste voorvallen die door de behandeling zijn ontstaan (TEAE's).
- Tijd tot therapiefalen wegens toxiciteit is gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van de eerste dosis tot de datum waarop een deelnemer de onderzoeksbehandeling staakt wegens TEAE's.
- De gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL, Health-Related Quality of Life) zal worden beoordeeld met behulp van de volgende instrumenten: de Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Syndrome Index - Disease-Related Symptom (FKSI-DRS), de QLQ-C30 van de European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) en de European Quality of Life (EuroQOL) EQ-5D-3L.
- Onder de PFS bij de volgende behandellijn (PFS2) wordt verstaan de tijd vanaf

randomisatie tot ziekteprogressie tijdens de volgende behandellijn, of overlijden door welke oorzaak dan ook (al naar gelang wat zich het eerst voordoet).

- Onder de progressievrije overleving (PFS) aan de hand van beoordeling door de onderzoeker wordt verstaan de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de datum van de eerste documentatie van ziekteprogressie op basis van de beoordeling van de onderzoeker volgens RECIST v1.1 of overlijden (al naar gelang wat zich het eerst voordoet).
- Klaring en gebied onder de curve (AUC, area under the curve) voor lenvatinib in behandelgroep A en B uitgaande van voorspellingen uit een model.
- Klaring en AUC voor everolimus in behandelgroep A, en voor pembrolizumab in groep B, uitgaande van voorspellingen uit een model.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Niercelcarcinoom (RCC), dat ontstaat in de niercortex van het proximale tubulusepitheel, is de meest voorkomende nierkanker, en is verantwoordelijk voor 80 tot 85 procent van alle primaire nierneoplasmata. In 2015 zijn er naar schatting 365.943 nieuwe gevallen van nierkanker gediagnosticeerd, en zijn er naar verwachting 155.520 gevallen van overlijden geweest door nierkanker. De huidige aanpak voor de behandeling van patiënten met uitgezaaid RCC bestaat uit achtereenvolgende toediening van behandelingen bestaande uit een enkel geneesmiddel, dat aangrijpt op de metabole routes van vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF)/VEGF-receptor (VEGFR) of van 'zoogdiernikpunt van rapamycine' (mTOR, mammalian target of rapamycin). Eerstelijnsbehandeling bestaat uit behandeling met anti-VEGF-geneesmiddelen, doorgaans sunitinib of pazopanib, maar uiteindelijk treedt na de behandeling bij alle patiënten ziekteprogressie op en is verdere behandeling nodig.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van het onderzoek is aantonen dat lenvatinib in combinatie met everolimus (behandelgroep A) of pembrolizumab (behandelgroep B) superieur is aan alleen sunitinib (behandelgroep C) voor het verbeteren van de progressievrije overleving (PFS, progression-free survival) (door middel van onafhankelijke beoordeling van beeldvormend onderzoek aan de hand van de Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1)) als eerstelijnsbehandeling bij deelnemers met gevorderd niercelcarcinoom (RCC).

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek ter vergelijking van de werkzaamheid en veiligheid van lenvatinib in combinatie met everolimus of pembrolizumab ten opzichte van sunitinib als eerstelijnsbehandeling bij deelnemers met gevorderd RCC.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Testgroep (behandelgroep A): Lenvatinib wordt gegeven in de vorm van capsules van 4 mg en 10 mg. Everolimus wordt gegeven in de vorm van tabletten van 5 mg. Lenvatinib 18 mg (één capsule van 10 mg plus twee capsules van 4 mg) plus everolimus 5 mg worden in iedere cyclus van 21 dagen eenmaal daags oraal ingenomen. Testgroep (behandelgroep B): Lenvatinib wordt gegeven in de vorm van capsules van 4 mg en 10 mg. Lenvatinib 20 mg (twee capsules van 10 mg) wordt in iedere cyclus van 21 dagen eenmaal daags oraal ingenomen. Pembrolizumab wordt gegeven in de vorm van een steriele, heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing zonder conserveermiddelen die verdund moet worden voor toediening via een intraveneus infuus. Elke flacon bevat 100 mg pembrolizumab in 4 ml oplossing. Iedere 1 ml oplossing bevat 25 mg pembrolizumab. Pembrolizumab zal gedurende 30 minuten worden toegediend in een dosis van 200 mg i.v. op dag 1 van iedere cyclus van 21 dagen. Vergelijkingsgroep (behandelgroep C): Sunitinibmalaat wordt gegeven in de vorm van capsules van 12,5 mg en 25 mg. Sunitinib 50 mg wordt in iedere cyclus van 21 dagen gedurende 4 weken eenmaal daags oraal toegediend, gevolgd door 2 weken zonder behandeling (behandelschema 4/2).

Inschatting van belasting en risico

Afgaand op de gegevens die tot nu toe beschikbaar zijn voor de twee behandelgroepen met een experimentele behandeling (d.w.z. groep A en B) is het voordeel-risicoprofiel voor deelnemers die meedoen aan onderzoek 307 positief. De veiligheid zal voortdurend beoordeeld blijven worden met behulp van de metingen die in het protocol beschreven worden.

Contactpersonen

Publiek

Eisai

Mosquito Way -
Hatfield AL10 9SN
GB

Wetenschappelijk

Eisai

Mosquito Way -
Hatfield AL10 9SN
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Histologische of cytologische bevestiging van niercelcarcinoom (RCC) met heldercellige component (oorspronkelijke weefsel diagnose RCC is aanvaardbaar).
2. Gedocumenteerd bewijs van gevorderd RCC.
3. Ten minste 1 meetbare doellaesie volgens RECIST v1.1 die aan de volgende criteria voldoet:
 - Lymfeklierlaesie waarvan ten minste 1 dimensie een afmeting heeft $\geq 1,5$ cm langs de korte as
 - Niet-nodale laesie met een afmeting $\geq 1,0$ cm langs de langste diameter
 - De laesie is geschikt voor herhaalde metingen met behulp van computertomografie/magnetische resonantie beeldvorming (CT/MRI). Laesies die behandeld zijn met externe radiotherapie (EBRT) of locoregionale behandeling moeten radiografisch bewijs van ziekteprogressie vertonen op basis van RECIST

- 1.1 om te kunnen worden beschouwd als doellaesie.
4. Mannelijke of vrouwelijke deelnemers in de leeftijd ≥ 18 jaar (of een leeftijd boven de 18 jaar die onder de lokale jurisdictie geldt als volwassen leeftijd) op het moment van geïnformeerde toestemming
5. Karnofsky performance status (KPS) ≥ 70 .
6. Bloeddruk voldoende onder controle met of zonder bloeddrukverlagende middelen, gedefinieerd als een bloeddruk $\leq 150/90$ mmHg bij de keuring en geen veranderingen in bloeddrukverlagende middelen binnen 1 week vóór dag 1 van cyclus 1.
7. Adequate nierfunctie van creatinine $\leq 1,5$ x boven limiet of normaal (ULN); of voor deelnemers met creatinine > 1.5 xULN, de berekende creatinineklaring ≥ 30 ml/min (volgens de Cockcroft-Gault-formule) is acceptabel.
8. Adequate beenmergfunctie, gedefinieerd als:
 - Absoluut aantal neutrofielen (ANC, absolute neutrophil count) $\geq 1500/\text{mm}^3$
 - Trombocyten $\geq 100.000/\text{mm}^3$
 - Hemoglobine ≥ 9 g/dl.
9. Adequate bloedstollingsfunctie, gedefinieerd als een internationale genormaliseerde ratio (INR) $\leq 1,5$ behalve wanneer deelnemer anticoagulantia therapie krijgt, zo lang als INR binnen de therapeutische waarden voor intentie van anticoagulantia is.
10. Adequate leverfunctie, gedefinieerd als:
 - Een totale hoeveelheid bilirubine $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ behalve bij ongeconjugeerde hyperbilirubinemie bij het syndroom van Gilbert.
 - Alkalische fosfatase (ALP), alanine-aminotransferase (ALAT), en aspartaat-aminotransferase (ASAT) $\leq 3 \times \text{ULN}$ (bij levermetastasen $\leq 5 \times \text{ULN}$), tenzij er botmetastasen zijn. Deelnemers met ALP-waarden $> 3 \times \text{ULN}$ van wie bekend is dat ze botmetastasen hebben, mogen in het onderzoek worden opgenomen.
11. Schriftelijke geïnformeerde toestemming geven.
12. Bereid en in staat zijn aan alle onderdelen van het protocol te voldoen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Deelnemers die systemische antikankertherapie hebben gehad tegen RCC, met inbegrip van anti-VEGF-therapie, of een systemisch experimenteel geneesmiddel tegen kanker. Eerdere adjuvante behandeling met een experimenteel geneesmiddel tegen kanker is niet toegestaan tenzij de onderzoeker kan aantonen dat de deelnemer is gerandomiseerd naar de placebogroep.
2. Deelnemers met metastasen in het CZS komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek, tenzij ze lokale behandeling hebben afgerond (bijv. totale schedelbestraling (WBRT, whole brain radiation therapy), chirurgie of radiochirurgie) en al ten minste 4 weken voorafgaand aan het begin van de behandeling in dit onderzoek gestopt zijn met het gebruik van corticosteroïden vanwege deze indicatie. Alle tekenen (bijv. radiologische) of symptomen van hersenmetastasen moeten stabiel zijn gedurende ten minste 4 weken voorafgaand

aan het begin van de onderzoeksbehandeling.

3. Actieve maligniteit in de afgelopen 24 maanden (met uitzondering van RCC, definitief behandeld basaalcelcarcinoom of plaveiselcelcarcinoom van de huid, of carcinoma in situ van de baarmoederhals of de blaas). Deelnemers met een voorgeschiedenis van gelokaliseerde prostaatkanker en een laag risico mogen in het onderzoek worden opgenomen indien zij met curatieve intentie zijn behandeld en er in de afgelopen 5 jaar geen recidivering van PSA is geconstateerd.

4. Eerdere bestralingstherapie in de 21 dagen voorafgaand aan het begin van de onderzoeksbehandeling, met uitzondering van palliatieve radiotherapie voor botlaesies; dit is toegestaan onder voorwaarde dat de behandeling 2 weken vóór het begin van de onderzoeksbehandeling is voltooid.

5. Deelnemers die andere experimentele geneesmiddelen gebruiken of die ≤ 4 weken vóór het begin van de onderzoeksbehandeling experimentele geneesmiddelen hebben gekregen.

6. Deelnemers die een levend vaccin hebben gekregen binnen 30 dagen voorafgaand aan de geplande start van de onderzoeksbehandeling (dag 1 van cyclus 1).

Voorbeelden van levende vaccins includeren mazelen, bof, rubella, varicella / zoster (waterpokken), gele koorts, hondsdoelheid, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), en schildklier vaccins. Seizoensgebonden influenzavaccins voor injectie zijn doorgaans vaccins op basis van gedood virus en zijn wel toegestaan; intranasale influenzavaccins (bijv. FluMist®) zijn echter levende, verzwakte vaccins en zijn niet toegestaan binnen 30 dagen voorafgaand aan dag 1 van cyclus 1.

7. Deelnemers bij wie door middel van een striptest op urine proteïnurie $> 1+$ wordt gevonden, krijgen een kwantitatieve beoordeling van proteïnurie op een 24-uurs-urinemonster. Deelnemers met een urine-eiwitwaarde ≥ 1 g/24 uur komen niet in aanmerking voor deelname aan het onderzoek.

8. Nuchtere totale cholesterolconcentratie > 300 mg/dl (of $> 7,75$ mmol/l) en/of nuchtere triglycerideconcentratie $> 2,5 \times \text{ULN}$. NB: deze deelnemers kunnen in het onderzoek worden opgenomen nadat ze lipidenverlagende medicatie zijn gaan gebruiken of het gebruik daarvan hebben aangepast.

9. Ongecontroleerde diabetes, gedefinieerd als een nuchtere glucosewaarde $> 1,5$ keer ULN. NB: deze deelnemers kunnen in het onderzoek worden opgenomen nadat ze glucoseverlagende medicatie zijn gaan gebruiken of het gebruik daarvan hebben aangepast.

10. Verlenging van het QTc-interval tot > 480 ms.

11. Deelnemers die vóór het begin van de behandeling niet voldoende hersteld zijn van eventuele toxiciteit en/of complicaties van ingrijpende chirurgie.

12. Gastro-intestinale malabsorptie, gastro-intestinale anastomose of enige andere aandoening die van invloed zou kunnen zijn op de absorptie van lenvatinib, everolimus en/of sunitinib.

13. Bloeding of trombotische aandoeningen of deelnemers met een risico op ernstige hemorragie. Er dient rekening te worden gehouden met de mate van invasie/infiltratie van grote bloedvaten door de tumor (bijv. de halsslagader), vanwege het potentiële risico op ernstige hemorragie dat gepaard kan gaan met krimpen/necrose van de tumor na behandeling met lenvatinib.

14. Klinisch significante hemoptoë of tumorbloeding binnen 2 weken voorafgaand

aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.

15. Aanzienlijke cardiovasculaire stoornis in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel: voorgeschiedenis van congestief hartfalen hoger dan New York Heart Association (NYHA)-klasse II, instabiele angina pectoris, myocardiinfarct of beroerte, cerebrovasculair accident (CVA), of hartritmestoornissen die gepaard gaan met hemodynamische instabiliteit.

Het volgende is ook uitgezonderd:

Linkerventrikel-ejectiefractie (LVEF) lager dan het normale bereik in de instelling, bepaald met behulp van een MUGA-scan of echocardiogram.

16. Actieve infectie (iedere infectie waarvoor systemische behandeling nodig is).

17. Deelnemers van wie bekend is dat zij positief zijn voor humaan immunodeficiëntievirus (hiv).

18. Bekende actieve hepatitis B- of hepatitis C-infectie (bijv. respectievelijk HBsAg-reactief of detectie van HCV-RNA (kwalitatief)).

19. Bekende voorgeschiedenis van, of bewijs voor, interstitiële longziekte of actieve niet-infectieuze pneumonitis.

20. Iedere medische of andere aandoening waardoor de deelnemer naar het oordeel van de onderzoeker(s) niet zou kunnen deelnemen aan een klinisch onderzoek.

21. Heeft een voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor steroïden nodig waren, of heeft op dit moment pneumonitis.

22. Deelnemers met gediagnosticeerde immunodeficiëntie of die chronische systemische steroïdtherapie of enige andere vorm van immunosuppressieve therapie hebben gekregen in de 7 dagen voorafgaand aan de eerste dosis onderzoeksmiddel.

23. Actieve auto-immuunziekte (met uitzondering van psoriasis) waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling nodig is geweest.

24. Vrouwen die borstvoeding geven of zwanger zijn ten tijde van de keuring of de nulmeting.

25. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen en die niet instemmen met het gebruik van een zeer effectieve anticonceptiemethode gedurende de gehele onderzoeksperiode en gedurende 120 dagen na afloop van hun deelname aan het onderzoek.

26. Mannen die niet een succesvolle vasectomie hebben ondergaan en niet instemmen met het gebruiken van een condoom met zaaddodend middel OF die een vrouwelijke partner hebben die niet aan de criteria hierboven voldoet.

27. Bekende intolerantie voor een of meer van de onderzoeksmiddelen (of voor een of meer van de hulpstoffen).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	06-08-2018
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	everolimus
Generieke naam:	Afinitor
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	lenvatinib (E7080)
Generieke naam:	Kispalyx
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	pembrolizumab
Generieke naam:	Keytruda
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	sunitinib
Generieke naam:	Sutent
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-06-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-09-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-11-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2024
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	EUCTR2016-000916-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02811861
CCMO	NL64847.029.18