

Wat gebeurt er met immuuntherapie als longkanker behandeld wordt met een combinatie van chemotherapie en bestraling?

Gepubliceerd: 06-03-2020 Laatste bijgewerkt: 10-04-2024

Primaire doelen:* Om vroege (1 week na het starten van cCRT) en late veranderingen (na het beëindigen van cCRT) te bestuderen in durvalumab (MEDI4736) opname in tumor en metastatische lymfeklieren tijdens cCRT* Om vroege en late veranderingen in de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55251

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CONDOR

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
- Luchtwegneoplasmata

Synoniemen aandoening

longcarcinoom, longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: 89Zr, durvalumab, longkanker, MEDI4736

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheidsdata:

89Zr-MEDI4736 zal worden toegediend aan microdoseringen, d.w.z. patiënten zullen op 3 tijdstippen met 22.5 mg MEDI4736 worden geïnjecteerd. Elke vorm van toxiciteit waarvan wordt vermoed dat deze met MEDI4736 is geassocieerd, zal worden gerapporteerd bij de presentatie van veiligheidsgegevens. Alle toxiciteiten geassocieerd met chemotherapie en radiotherapie worden niet vermeld.

Imaging data:

Dit is een exploratieve imaging studie met 89Zr-gelabelde MEDI4736 en daarom is het primaire eindpunt van deze studie om de opname van 89Zr-MEDI4736 in tumorlaesies op 3 verschillende tijdstippen te beoordelen. Het effect cCRT op de opname van 89Zr-MEDI4736 in tumorlaesies, in maligne en niet-maligne lymfeklieren en in de milt zal worden gekwantificeerd. De werkzaamheid van MEDI4736 wordt niet beoordeeld.

PD-L1 analyse:

De PET opnames in de tumoren zullen worden gecorreleerd met PD-L1-expressie van tumoren.

Secundaire uitkomstmaten

Aan de hand van veneuze bloedafnames na toediening van ⁸⁹Zr-MED4736 zal het plasma aanbod van deze stof in kaart gebracht worden. De (ir)reversibele opname van ⁸⁹Zr-durvalumab (⁸⁹Zr-MEDI4736) in normale organen en tumorlaesies wordt gemodelleerd aan de hand van Patlak analyse.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immunotherapie o.v.v. anti-PD-(L)1 middelen hebben de behandeluitkomsten bij longkankerpatiënten verbeterd. Echter, de verbetering van de uitkomsten wordt met name bepaald door een kleine groep die er veel voordeel van heeft tov een grotere groep die er geen voordeel van heeft. Dit roept meteen de vraag op, hoe deze gevoelige patienten te herkennen. PD-L1 expressie is een marker die geassocieerd is met een verhoogde kans op respons. Echter, de predictieve waarde van PD-L1 is nog steeds niet optimaal, o.a. door het feit dat de expressie van PD-L1 dynamisch en heterogeen is. Een manier om deze beperkingen te overbruggen is door gebruik te maken van PET scans die PD-L1 kunnen imagen, dit kan bijv. door het labelen van een anti-PD-L1 met ⁸⁹Zr, bijv. ⁸⁹Zr-durvalumab. Hierdoor kan je de gehele tumor op meerdere momenten imagen en zowel de dynamica van PD-L1 expressie volgen en de heterogeniteit van PD-L1 expressie bestuderen.

De PACIFIC studie heeft laten zien dat consolidatie durvalumab de PFS en OS van patienten met een stadium 3 NSCLC verbeterde. Het is interessant om te weten of de tumor expressie van PD-L1 verandert onder chemoradiotherapie. Het zou kunnen dat concurrente durvalumab effectiever is ipv consolidatie durvalumab, als er sprake is van een opregulatie van PD-L1 ten tijde van chemoradiotherapie. Dit weten we niet. Er is behoefte om te weten hoe de tumor PDL1 expressie verandert onder invloed van chemoradiotherapie. Deze studie kan hierop een inzicht geven.

Doel van het onderzoek

Primaire doelen:

* Om vroege (1 week na het starten van cCRT) en late veranderingen (na het

beëindigen van cCRT) te bestuderen in durvalumab (MEDI4736) opname in tumor en metastatische lymfeklieren tijdens cCRT

* Om vroege en late veranderingen in de opname van durvalumab (MEDI4736) in immuungerelateerde organen (d.w.z. niet-kwaadaardige lymfeklieren en milt) te bestuderen tijdens cCRT

Secundaire doel(en):

* Bestuderen van correlaties tussen zowel de baseline-tumor als de lymfeklier PD-L1-expressie (op basis van immunohistochemie) en veranderingen in de opname van 89Zr-durvalumab (89Zr-MEDI4736).

* Bestuderen van de (ir)reversibele opname van 89Zr-durvalumab (89Zr-MEDI4736) in normale organen en tumorlaesies aan de hand van Patlak analyse.

Onderzoeksopzet

Proof-of-concept (imaging) onderzoek, single-arm.

Behandelprocedure:

Alle patiënten zullen gelijktijdig chemotherapie en radiotherapie ondergaan conform de Nederlandse richtlijnen. Patiënten met een niet-squameuze tumor worden behandeld met platina / pemetrexed en plaveiselvormige tumoren met platina / etoposide. Thoracale radiotherapie zal gelijktijdig met de 1e van 2 chemotherapiecycli worden toegediend in overeenstemming met de richtlijnen van de EORTC (De Ruyscher et al 2017), en de gebruikte dosis-fractioneringsschema's zullen zijn zoals beschreven in de richtlijnen van de ESMO (Eberhardt et al. 2015).

Voor patiënten met oligometastatische ziekte is lokale consolidatiebestraling toegestaan **na de tweede 89Zr-durva-PET-procedure.

Onderzoeksproduct en/of interventie

89Zr-durva-PET-procedure: de gebruikte PET-tracer is 89Zr-durvalumab (89Zr-MEDI4736). 89Zr-durva-PET-procedures worden uitgevoerd bij baseline (tracerinjectie 1-2 weken voor aanvang van cCRT), 1 week na start van cCRT (tracerinjectie op dag 0 van cCRT) en na beëindiging van cCRT (tracerinjectie op de laatste fractiedag van het cCRT-regime). PET-beeldvorming zal worden uitgevoerd op 168 uur na injectie van 37 MBq 89Zr-durvalumab (89Zr-MEDI4736). Optioneel: 3 patiënten kunnen 2x2 aanvullende PET scans na toediening van de tracer ondergaan, te weten op dagen 2 en 5 postinjectie. bloednames: er zullen 4x7cc bloed afgenomen worden per PET-procedure (rondom de tracerinjectie en het maken van de PET-beelden); bij de ptn die meedoen met de optionele scans is dat in totaal 7x7cc per PET-procedure (in week 0 en in week 1) en 4x7cc tijdens de laatste PET-procedure biopt: optioneel is er een lymfeklierbiopsie voorzien bij patiënten met een makkelijk toegankelijke lymfeklier bij wie er verhoogde opname van tracer te zien is op de PET-beelden

Inschatting van belasting en risico

Van PET-scans met niet-therapeutische tracerdoseringen wordt geen farmacologisch effect of toxiciteit verwacht. De hoeveelheid 89Z-MEDI4736 (22.5 mg) ligt ver onder de therapeutische MEDI4736-dosis en daarom wordt geen farmacologisch effect verwacht. De totale hoeveelheid stralingsblootstelling is aanzienlijk, maar onmiddellijke effecten worden niet verwacht en risico's geassocieerd met laattijdige effecten zijn relatief klein. Patiënten hebben zelf geen directe baat van deze studie.

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)

- * Histologische of cytologisch bevestigde diagnose van NSCLC stadium III waarvoor gepland staat concurrent chemoradiotherapie. Patiënten met oligometastatisch stadium IV, bestaande uit een thoracaal stadium III en maximaal 2 metastasen op afstand die behandelbaar zijn met radicale lokale consolidatieve therapie komen ook in aanmerking.
- * In staat om informed consent toestemming te geven, waaronder naleving van de vereisten en beperkingen die zijn vermeld in het geïnformeerde toestemmingsformulier (ICF) en in dit protocol.
- * Schriftelijke geïnformeerde toestemming van de proefpersoon voorafgaand aan het uitvoeren van protocolgerelateerde procedures, inclusief screening-evaluaties.
- * Leeftijd > 18 jaar op het moment van binnenkomst van de studie.
- * Een PS van 0 of 1.
- * Levensverwachting van > 3 maanden.
- * Meetbare ziekte hebben op basis van RECIST 1.1.
- * Moet toestemming geven voor het gebruik van PD-L1-metingen verkregen uit tumorbipten.
- * Adequate orgaan- en beenmergfunctie, zoals aanvaardbaar geacht door de behandelend arts in de context van cCRT.
- * Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten betrouwbare anticonceptiemethoden gebruiken vanaf het moment van screening tot 3 maanden na beëindiging van de studiebehandeling. Aanvaardbare anticonceptiemethoden omvatten totale seksuele onthouding, tubale ligatie, hormonale anticonceptiva die niet vatbaar zijn voor interacties tussen geneesmiddelen, intra-uteriene spiraaltjes en vasectomie bij de partner. Alle anticonceptiemethoden moeten worden gebruikt in combinatie met het gebruik van een condoom door hun mannelijke seksuele partners voor geslachtsgemeenschap.
- * De patiënt is bereid en in staat om zich aan het protocol te houden voor de duur van het onderzoek, inclusief behandeling en geplande bezoeken en onderzoeken, inclusief follow-up

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Gelijktijdig een ander klinisch onderzoek, tenzij het een observationeel (niet-interventioneel) klinisch onderzoek is, of tijdens de follow-up-periode van een interventioneel onderzoek.
- * Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksproduct gedurende de laatste 4 weken.
- * Ondergaan van de laatste dosis antikankertherapie (chemotherapie, immunotherapie, endocriene therapie, gerichte therapie, biologische therapie,

tumor-embolisatie, monoklonale antilichamen) * 30 dagen. Als er onvoldoende wash-out tijd is opgetreden volgens het schema of de PK-eigenschappen van een agent, is een langere uitwasperiode vereist, zoals overeengekomen door AstraZeneca / MedImmune en de onderzoeker.

* Alle onopgeloste toxiciteit NCI CTCAE graad *2 van eerdere antikankertherapie met uitzondering van alopecia, vitiligo en de laboratoriumwaarden gedefinieerd in de inclusiecriteria.

* Patiënten met graad *2 neuropathie zullen geval per geval worden geëvalueerd na overleg met de onderzoeksarts.

* Patiënten met onomkeerbare toxiciteit waarvan redelijkerwijs niet wordt verwacht dat ze worden verergerd door behandeling met durvalumab, mogen alleen worden opgenomen na overleg met de onderzoeksarts.

* Grote chirurgische procedure (zoals gedefinieerd door de onderzoeker) binnen 28 dagen voorafgaand. Opmerking: Beperkte chirurgische excisie van geïsoleerde laesies om palliatieve of diagnostische redenen is acceptabel.

* Geschiedenis van allogene orgaantransplantatie.

* Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuun- of inflammatoire aandoeningen (waaronder inflammatoire darmaandoeningen [bijv. Colitis of de ziekte van Crohn], diverticulitis [met uitzondering van diverticulosis], systemische lupus erythematosus, Sarcoidosis syndroom of Wegener-syndroom [granulomatosis met polyangiitis, ziekte van Graves) , reumatoïde artritis, hypophysitis, uveïtis, enz.]). Dit zijn uitzonderingen op dit criterium:

a. Patiënten met vitiligo of alopecia

b. Patiënten met hypothyreoïdie (bijvoorbeeld na het Hashimoto-syndroom) stabiel bij hormoonvervanging

c. Elke chronische huidaandoening die geen systemische therapie vereist

d. Patiënten zonder actieve ziekte in het afgelopen jaar kunnen worden opgenomen, maar alleen na overleg met de studiearts

e. Patiënten met coeliakie gecontroleerd door alleen dieet.

* Actieve infectie die door de behandelend arts als onacceptabel wordt beschouwd in de context van cCRT.

* Geschiedenis van actieve primaire immunodeficiëntie.

* Huidig **of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen vóór de eerste dosis durvalumab. Dit zijn uitzonderingen op dit criterium:

a. Intranasale, geïnhaleerde, topische steroïden of lokale steroïde-injecties (bijv. Intra-articulaire injectie)

b. Systemische corticosteroïden bij fysiologische doses van niet meer dan 10 mg prednison per dag of het equivalent daarvan

c. Steroïden als premedicatie voor overgevoeligheidsreacties (bijv. CT-scan premedicatie).

* Co-morbiditeit, inclusief maar niet beperkt tot, voortdurende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, onstabiele angina pectoris, hartritmestoornissen, interstitiële longziekte, ernstige chronische gastro-intestinale aandoeningen geassocieerd met diarree of psychiatrische ziekte / sociale situaties die de naleving van de studie-eisen zou kunnen beperken, het risico op bijwerkingen aanzienlijk verhogen of het vermogen van de patiënt om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven in

gevaar brengen.

- * Geschiedenis van een andere primaire maligniteit behalve

- a. Maligniteit behandeld met curatieve opzet en zonder bekende actieve ziekte

- * 2 jaar vóór de eerste dosis IP en met een laag potentieel risico voor recidief

- b. Adequaate behandelde niet-melanoom huidkanker of lentigo maligna zonder bewijs van ziekte

- c. Voldoende behandeld carcinoom in situ zonder bewijs van ziekte.

- * Geschiedenis van leptomeningeal carcinomatosis.

- * Patiënten met vermoedelijke hersenmetastasen bij screening moeten een MRI (voorkeur) of CT hebben, elk met IV-contrast van de hersenen voorafgaand aan de studie. Patiënten met meer dan 2 hersenmetastasen worden uitgesloten. Patiënten met 1 of 2 hersenmetastasen die niet vatbaar zijn voor stereotactische radiotherapie worden uitgesloten.

- * Ontvangst van levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis IP. Opmerking: Patiënten, indien ingeschreven, mogen geen levend vaccin krijgen tijdens IP en tot 30 dagen na de laatste dosis IP.

- * Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven of mannelijke of vrouwelijke patiënten met reproductief potentieel die niet bereid zijn om effectieve anticonceptie te gebruiken vanaf screening tot 90 dagen na de laatste dosis durvalumab als monotherapie.

- * Bekende allergie of overgevoeligheid voor een van de onderzoeksgeneesmiddelen of een van de hulpstof voor onderzoeksgeneesmiddelen.

- * Voorafgaande randomisatie of behandeling in een eerdere klinische studie met durvalumab, ongeacht de toewijzing van de behandelingsarm.

- * Elke eerdere anti PD-1, PD-L1 en CTLA-4 therapie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 03-06-2020

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: 89Zr-durvalumab
Generieke naam: 89Zr-durvalumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-08-2021
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	EUCTR2019-004284-51-NL
CCMO	NL72282.029.19