

Een fase Ib open label studie naar de veiligheid en verdraagzaamheid van stereotactische radiotherapie op de primaire longtumor in combinatie met immunotherapie (durvalumab en tremelimumab) bij stadium 4 niet-kleincellig longkanker

Gepubliceerd: 16-11-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Vaststellen van de veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie SBRT en CTLA-4 / PD-L1 remmers. Daarnaast wordt onder andere gekeken naar het immuunmodulerend effect van de combinatie van de ablatieve dosis radiotherapie op de primaire tumor en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44296

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase Ib studie bij stadium 4 NSCLC met SBRT, durvalumab en tremelimumab.

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niet-kleincellig longkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, grant

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CTLA4 remmer, Niet-kleincellig longkanker, PD-L1 remmer, Stereotactische radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het vaststellen van de MTD in 3 opeenvolgende combinatie immunotherapie - radiotherapie cohorten. Percentage graad III / IV toxiciteit vaststellen tussen de eerste radiotherapie dag en 8 weken na de combinatiebehandeling.

Secundaire uitkomstmaten

Alle AE's, PFS, OS, responspercentage, T-cel immuunrespons (in bloed: intracellulaire productie van IL-2, IFN- γ , TNF- α en IL-4 door CD4 + en CD8+ T-cellen op 6 verschillende stimuli).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Slechts 20% van de niet-geselecteerde patiënten met stadium 4 NSCLC reageren op monotherapie met immuun checkpoint blokkade door PD-(L)1 remmers. Het belangrijkste van deze behandeling is de duurzame respons bij longkanker (belangrijk deel responders na 5 jaar nog in leven). Hoge PD-L1 immunohistochemie geeft een verrijking van de responders, alleen reageert 55% nog steeds niet, en vallen veel patiënten door deze selectie af (nb ook patiënten die wel responderen). Het combineren van PD-(L)1 en CTLA-4 remmer is haalbaar en veilig. Bevestigde objectieve responsen zijn waargenomen voor zowel PD-1 (38%, 95% CI 23-55) als PD-L1-remmers (23%, 95% CI 9-44%) onafhankelijk

van PD-L1 kleuring. Door het blokkeren van zowel PD-L1 als CTLA-4 worden twee van de vier hoofddomeinen van de immuuncyclus van kanker aangepakt en daarmee de kans op een response vergroot. Door radiotherapie toe te voegen wordt een belangrijk derde aanvullend pad aangepakt, die mogelijk leidt tot een hogere respons met een vergelijkbaar veiligheidsprofiel.

Doel van het onderzoek

Vaststellen van de veiligheid en verdraagzaamheid van de combinatie SBRT en CTLA-4 / PD-L1 remmers. Daarnaast wordt onder andere gekeken naar het immuunmodulerend effect van de combinatie van de ablatieve dosis radiotherapie op de primaire tumor en de respons op durvalumab / tremelimumab.

Onderzoeksopzet

Fase 1 studie met een adaptief ontwerp, n=25 patiënten. Met opeenvolgende cohorten, eerste cohort begint met 1500 mg durvalumab iv dag 4 $\pm$ 2 dagen voor stereotactische radiotherapie (een fractie 20 Gy, met een bestraald tumorvolume van 9cc (=2,5 cm diameter), SBRT) op de primaire tumor en vervolgens 1500 mg Durvalumab iv om de 4 weken tot 1 jaar behandeling of ziekteprogressie (cohort1 n=3). Gevolgd door cohort 2 (n=6): tremelimumab 75 mg iv dag 4 $\pm$ 2 dagen vóór SBRT naar de primaire tumor en durvalumab 1500 mg iv dag 2 $\pm$ 2 dagen na radiotherapie, daarna gecombineerd met tremelimumab 75 mg (alleen gecombineerd voor maximaal 4 cycli) iv dosis elke 4 weken tot 1 jaar of ziekteprogressie. Gevolgd door cohort 3 (n=6): durvalumab 1500 mg iv dag 4 $\pm$ 2 dagen voor SBRT naar de primaire tumor en dag 2 $\pm$ 2 dagen na radiotherapie tremelimumab 75 mg (daarna een combinatie met durvalumab voor maximaal 4 cycli) iv dosis en durvalumab 1500 mg iv elke 4 weken tot 1 jaar of ziekteprogressie. Het cohort dat het meest gunstige profiel heeft (van cohort 2 of 3) zal worden uitgebreid met nog eens 10 patiënten voor veiligheidsdata.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zie Onderzoeksopzet

Inschatting van belasting en risico

Tijdens dit onderzoek, zullen de patiënten meerdere malen het ziekenhuis bezoeken voor lichamelijk onderzoek, meting van vitale functies, routine bloedonderzoek, zwangerschapstesten (voor vrouwen die zwanger kunnen worden) en voor controle op bijwerkingen. Verder krijgen de patiënten iedere 8 weken (van week 8 tot week 48) en vervolgens iedere 12 weken, een CT voor de beoordeling van hun ziekte tot ziekteprogressie of beëindiging van de behandeling, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet. Bij bepaalde bezoeken zal ook bloed worden afgenomen voor onderzoeksdoeleinden (functional T-cell test). De frequentie van de bezoeken en het aantal procedures dat tijdens dit onderzoek

wordt uitgevoerd, worden over het algemeen beschouwd als meer dan de standaardbehandeling. Deze procedures worden door medisch opgeleide deskundigen uitgevoerd en alles zal in het werk worden gesteld om eventueel ongemak of risico's voor de patiënt tot een minimum te beperken.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- Getekend informed consent

- Histologisch bewezen stadium IIIB (zonder curatieve behandelingsopties) en stadium IV NSCLC. Tumor mutatie status moet bekend zijn, geanalyseerd m.b.v. next generation sequencing voor specifieke mutaties
- Tumorweefsel (< 6 maanden oud),
- Elke eerdere lijn chemotherapie (tenminste 1 lijn), met een washout periode van minimaal 4 weken
- Ten minste één unidimensionaal meetbare lesie volgens RECIST1.1 criteria
- Leeftijd > 18 jaar
- ECOG / WHO performance status van 0 of 1
- Levensverwachting van > 12 weken
- Lichaamsgewicht > 30 kg
- Adequate normale orgaan- en beenmerg functies
- Bewijs van post-menopauzale status of negatieve urine- of serumzwangerschapstest voor vrouwelijke pre-menopauzale patiënten.
- De proefpersoon is bereid en in staat om het protocol voor de duur van de studie te volgen
- Mannelijke en vrouwelijke patiënten die potentieel reproductief zijn dienen, indien van toepassing, een goedgekeurde anticonceptiemethode te gebruiken. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd moeten een negatieve serum zwangerschapstest hebben binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van de studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Betrokkenheid bij de planning en / of uitvoering van de studie
- Deelname aan een andere klinische studie met een onderzoeksproduct gedurende de laatste 3 maanden
- Gelijktijdige deelname in een andere klinische studie, tenzij het een observationele (niet-interventionele) klinische studie of tijdens de vervolgperiode van een interventieonderzoek is
- Laatste dosis anti-kanker therapie binnen 1 maand voor de eerste dosis studiemedicatie
- Primaire tumor kleiner dan 3 cm
- Elke onopgeloste toxiciteit NCI CTCAE Grade * 2 van eerdere anti-kanker therapie, met uitzondering van alopecia, vitiligo en de laboratoriumwaarden die zijn gedefinieerd in de inclusiecriteria
- Patiënten met een graad * 2 neuropathie worden per geval beoordeeld door een arts
- Patiënten met een irreversibele toxiciteit waarvan niet verwacht wordt dat het t.g.v. durvalumab of tremelimumab zal verergeren mogen worden geïnccludeerd na overleg met de arts
- Elke gelijktijdige chemotherapie, IP, biologische- of hormonale kankertherapie. Gelijktijdig gebruik van hormonale therapie voor niet-kankerverwante aandoeningen (bijv. hormoonvervangende therapie) is aanvaardbaar.
- Voorgeschiedenis met radiotherapie van de thorax.
- Elke voorafgaande radiotherapie (met inbegrip van palliatieve radiotherapie naar non-target lesions) binnen 4 maanden na de eerste dosis studiemedicatie.
- Belangrijke chirurgische procedure (zoals gedefinieerd door de onderzoeker) binnen 28 dagen voor de eerste dosis IP.

- Leptomeningeale metastasering in de voorgeschiedenis.
- Proefpersonen met onbehandelde CZS-metastasen.
- Actieve of vooraf gedocumenteerde auto-immun- of ontstekingsstoornissen.
- Ongecontroleerde gelijktijdige ziekte.
- Proefpersonen met eerdere maligniteit (behalve niet-melanoom huidkanker, en de volgende in situ carcinomen: blaas, maag, dikke darm, baarmoederhals/dysplasie, melanoom of borst) tenzij een complete remissie is bereikt ten minste 2 jaar voorafgaand aan de studie en er geen aanvullende therapie nodig is of verwacht wordt tijdens de studieperiode.
- Allogene orgaantransplantatie in de voorgeschiedenis.
- Actieve primaire immunodeficiëntie in de voorgeschiedenis.
- Actieve infectie inclusief tuberculose, hepatitis B, hepatitis C of HIV. Patiënten met een verleden of opgeloste HBV-infectie komen in aanmerking. Patiënten die positief zijn voor hepatitis C antilichaam komen alleen in aanmerking als polymerase kettingreactie negatief is voor HCV RNA.
- Huidig **of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voor de eerste dosis durvalumab of tremelimumab.
- Toedienen van levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen voor de eerste dosis IP. Opmerking: Patiënten dienen, indien geïncubeerd, geen levend vaccin te ontvangen tijdens het ontvangen van IP en maximaal 30 dagen na de laatste dosis IP.
- Bekende allergie of overgevoeligheid voor een van de studiemedicaties of van de hulpstoffen.
- Patiënten die eerder anti-PD-1, anti PD-L1 of anti-CTLA-4 hebben ontvangen.
- ILD in de voorgeschiedenis, geneesmiddelen geïnduceerde ILD, bestralingspneumonitis die die steroidbehandeling behoeft, of enig bewijs van klinisch actieve interstitiële longziekte.
- Naar het oordeel van de onderzoeker dat de patiënt ongeschikt is om deel te nemen aan de studie.
- Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven of mannelijke of vrouwelijke patiënten die potentieel reproductief en niet bereid zijn effectieve anticonceptie te gebruiken vanaf screening tot 90 dagen na de laatste dosis durvalumab monotherapie of 180 dagen na de laatste dosering van durvalumab + tremelimumab combinatie therapie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	16-11-2017
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Durvalumab
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	NA
Generieke naam:	Tremelimumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-11-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2018
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

EudraCT

CCMO

Ander register

ID

EUCTR2017-002797-39-NL

NL62468.042.17

NTR nummer 6553