

Een prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde studie ter evaluatie van SIR-Spheres® Y-90 harsmicrosferen voorafgaand aan standaard chemotherapie met cisplatine-gemcitabine (CIS-GEM) vergeleken met chemotherapie met CIS-GEM alleen als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met inoperabel intrahepatisch cholangiocarcinoom.

Gepubliceerd: 18-01-2017 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

Deze studie zal het voordeel bekijken van het toevoegen van SIRT op een standaard systemische chemotherapieregime van cisplatine en gemcitabine (CIS-GEM) bij een inoperabel intrahepatisch cholangiocarcinoom enkel in de lever of overheersend in de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON47572

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SIRCCA

Aandoening

- Lever- en galwegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

intrahepatisch cholangiocarcinoom, kanker van de galwegen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sirtex Technology Pty Ltd

Overige ondersteuning: de opdrachtgever Sirtex Technology Pty Ltd

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CIS-GEM chemotherapie, intrahepatisch cholangiocarcinoom, SIR-Spheres® Y-90, Sirtex

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt:

Overleving na 18 maanden

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- Leverspecifieke PFS
- PFS op een willekeurige locatie
- Objectieve responsratio per RECIST 1.1 en gedetailleerdere RECIST* - lever
- Objectieve responsratio per RECIST 1.1 en gedetailleerdere RECIST- op een willekeurige locatie
- Totale overleving
- Chirurgische leverresectie
- Aantal lever-ablaties

- Veiligheid (CTCAE v4.03) en verdraagbaarheid
- Kwaliteit van leven

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks de vooruitgang in verschillende modaliteiten voor cholangiocarcinoom blijft de 3 en 5 jaar overleving in niet-chirurgisch weggesneden geselecteerde patiënten respectievelijk onder de 50% en 10%.

Deze aanpak van de integratie potentieel curatieve tumoricide therapieën (ablatie, locoregionale SIRT en uitwendige radiotherapie) bij patiënten met inoperabel intrahepatisch cholangiocarcinoom moet worden vergeleken met de huidige standaard van zorg therapie - cisplatine en gemcitabine (CIS-GEM) systemische chemotherapie (Valle 2009 (65), Valle 2010 (66)) - om de potentiële voordelen beoordelen.

SIR-Spheres Y-90 hars microsferen werden onderzocht voor de behandeling van patiënten met inoperabel intrahepatische cholangiocarcinoma (ICC). Hoewel er tot heden geen gerandomiseerde gecontroleerde studie werd uitgevoerd, zie de resultaten van SIRT bij patiënten met ICC, in beide prospectieve of retrospectieve cohort studies, er zeer veelbelovend uit en bieden voorlopig bewijs dat SIRT een veilige en effectieve behandelingsoptie is voor inoperabele ICC.

Doel van het onderzoek

Deze studie zal het voordeel bekijken van het toevoegen van SIRT op een standaard systemische chemotherapieregime van cisplatine en gemcitabine (CIS-GEM) bij een inoperabel intrahepatisch cholangiocarcinoom enkel in de lever of overheersend in de lever.

Patiënten zullen de standaard behandeling worden aangeboden en de actieve arm van de studie zal de standaard therapie combineren met radio-embolisatie. Deze onderzoeksopzet garandeert dat patiënten de voordelen van conventionele therapie niet verliezen en maakt dat de overlevingsvoordelen van de gecombineerde aanpak kunnen bepaald worden.

Onderzoeksopzet

Deze klinische studie is een prospectieve, multicentrische, gerandomiseerde, gecontroleerde studie ter evaluatie van SIR-Spheres® Y-90 harsmicrosferen voorafgaand aan standaard chemotherapie met cisplatine-gemcitabine (CIS-GEM) vergeleken met chemotherapie met CIS-GEM alleen als eerstelijnsbehandeling bij patiënten met inoperabel intrahepatisch cholangiocarcinoom.

Er wordt gestreefd naar een rekrutering van ongeveer 180 gerandomiseerde patiënten die de behandeling gestart zijn. Maar naar verwachting zullen ongeveer 160 patiënten in beide groepen voldoende zijn voor de nalevingscriteria (d.w.z. groep A: heeft minstens één cyclus afgerond; groep B heeft behandeling met SIRT afgerond en minstens één cyclus afgerond).

Patiënten worden 1:1 gerandomiseerd (ongeveer 90 patiënten in elke groep) en krijgen ofwel :

1. Behandelingsgroep A: Standaardbehandeling met systemische chemotherapie met intentie tot behandeling met 8 cycli cisplatine + gemcitabine, of tot progressie, toxiciteit of keuze van de patiënt. De behandeling kan voortgezet worden na 8 cycli als er geen significante ziekteprogressie is, naar beoordeling van de behandelend arts.

2. Behandelingsgroep B: Eén enkele behandeling met een hepatische arteriële injectie van SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen, 14-16 dagen later gevolgd door standaardbehandeling met systemische chemotherapie (ABC-02 CIS-GEM-protocol) met intentie tot behandeling met 8 cycli cisplatine + gemcitabine, of tot progressie, toxiciteit, of keuze van de patiënt. De behandeling kan voortgezet worden na 8 cycli als er geen significante ziekteprogressie is, naar beoordeling van de behandelend arts.

Patiënten worden gestratificeerd op basis van: aanwezigheid van extrahepatische ziekte, aanwezigheid van cirrose, intentie tot Y-90 behandeling van volledige lever versus deel van de lever, baseline-albuminewaarde (< 35 g/l t.o.v. ≥ 35 g/l) en ECOG-status (0 t.o.v. 1)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden 1:1 gerandomiseerd (ongeveer 90 patiënten in elke groep) en krijgen ofwel :

1. Behandelingsgroep A: Standaardbehandeling met systemische chemotherapie met intentie tot behandeling met 8 cycli cisplatine + gemcitabine, of tot progressie, toxiciteit of keuze van de patiënt. De behandeling kan voortgezet worden na 8 cycli als er geen significante ziekteprogressie is, naar beoordeling van de behandelend arts.

2. Behandelingsgroep B: Eén enkele behandeling met een hepatische arteriële injectie van SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen, 14-16 dagen later gevolgd door standaardbehandeling met systemische chemotherapie (ABC-02 CIS-GEM-protocol) met intentie tot behandeling met 8 cycli cisplatine + gemcitabine, of tot progressie, toxiciteit, of keuze van de patiënt. De behandeling kan voortgezet worden na 8 cycli als er geen significante ziekteprogressie is, naar beoordeling van de behandelend arts.

Inschatting van belasting en risico

Het is aangetoond dat de SIRT over het algemeen goed wordt verdragen maar u kunt last krijgen van bijwerkingen.

Deze bijwerkingen komen veel voor (treden op bij 1 op 10 mensen of meer):

- * In de meeste gevallen krijgen patiënten koorts binnen 24 uur na de behandeling. Deze verdwijnt doorgaans zonder behandeling. Deze koorts is een gevolg van de werking van SIRT in de lever.
- * Tot de helft van de patiënten ontwikkelt na SIRT pijn in de bovenbuik. Dit kan tijdens de procedure beginnen en duurt meestal slechts enkele uren. Dit kan goed onderdrukt worden met pijnstillers.
- * Misselijkheid is gebruikelijk bij ongeveer de helft van de patiënten maar dit verdwijnt na verloop van tijd en met medicatie.

De volgende bijwerkingen treden op, maar minder:

- * Sommige patiënten klagen erover dat ze zich na de behandeling een aantal dagen 'niet zo lekker' voelen of moe met verminderde eetlust. Dit verdwijnt na verloop van tijd en het is te wijten aan het feit dat hoewel SIRT slechts eenmaal wordt toegediend, de effecten van de behandeling enkele weken aanhouden.
- * Het is mogelijk dat de SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen niet goed zijn ingebracht waardoor ze niet allemaal in de lever blijven. Dit kan het gevolg zijn van technische problemen bij het inbrengen van de katheter in de slagader in de lever. In dat geval kunnen de bolletjes onbedoeld aan andere organen in het lichaam worden bezorgd, zoals de maag, darmen, alvleesklier en longen. Als dit zou gebeuren kan het leiden tot zwelling van de alvleesklier (pancreatitis) of maagklachten of problemen met de twaalfvingerige darm (gastritis). Als teveel SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen naar de longen gaan, kan dit leiden tot longontsteking (pneumonitis). In al deze gevallen is behandeling nodig. Denk eraan dat uw behandelende arts een speciale opleiding heeft gekregen om deze risico's te minimaliseren en ervoor te zorgen dat ze niet ontstaan.
- * Er is een zeer kleine kans dat de behandeling met SIRT kan leiden tot een fatale complicatie. De ervaring heeft echter geleerd dat de kans hierop minder is dan 1%.
- * De stralingsdosis die u krijgt wordt individueel voor u berekend. Als de normale lever echter een te hoge dosis krijgt, kunnen sommige patiënten langdurige schade aan de lever ontwikkelen. In een recent onderzoek met SIR-Spheres Y-90 harsmicrosferen waren er in een heel klein aantal gevallen aanwijzingen van schade aan het normale gezonde deel van de lever, maar dit zal zo klein mogelijk worden gehouden door uw dosis in dit onderzoek zorgvuldig te beoordelen.

Het gebruik van chemotherapie en bestraling door middel van de SIR-Spheres samen kan het effect van de behandeling vergroten, maar het kan de kans op bijwerkingen ook verhogen. Er wordt aangenomen dat alle bijwerkingen van dezelfde aard zijn als die bij elke behandeling afzonderlijk optreden, maar dat ze vaker kunnen optreden of ernstiger zijn.

Risico's verbonden aan het inbrengen van SIR-Spheres, het angiogram van de lever en de MAA-scan:

Er is een kans op pijn, kneuzingen, infectie en gering bloedverlies van de liesslagader waar de katheter wordt ingebracht. Er kunnen zich ook allergische

reacties op de contrastkleurstof voordoen. In zeldzame gevallen kunnen de slagaders worden beschadigd door het inbrengen van de katheter, maar dit risico wordt zo klein mogelijk gehouden omdat alleen ervaren artsen deze procedures zullen uitvoeren.

Advies stralingsbelasting:

Zoals aangegeven door de onderzoekers zullen, ten behoeve van deze multi-center studie, maximaal 180 patiënten met Cholangiocarcinoom (waarvan 20 in het AMC) worden behandeld met SIRSpheres®. De target dosis t.g.v. deze behandeling schatten we in de orde van 120 Gy. In het kader van het onderzoek zullen tevens in beperkte mate extra diagnostische onderzoeken worden verricht. De orgaandoses t.g.v. deze diagnostische onderzoeken zal naar verwachting meer dan een factor 100 lager liggen dan de therapeutische doses en daarmee verwaarloosbaar t.o.v. de target dosis. Een berekening van het extra risico t.g.v. de diagnostische scans is daarom niet zinvol. Daarbij komt tevens dat de betreffende patiënten niet te kwalificeren zijn als *normal average adults*, vanwege hun beperkte levensverwachting van gemiddeld ca. 1 jaar. Dit maakt de risico's veel kleiner dan anders het geval zou zijn.

Contactpersonen

Publiek

Sirtex Technology Pty Ltd

Level 33, 101 Miller street /
North Sydney NSW 2060
AU

Wetenschappelijk

Sirtex Technology Pty Ltd

Level 33, 101 Miller street /
North Sydney NSW 2060
AU

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)

- a) Bereid, in staat en psychisch bekwaam om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven
- b) Leeftijd 18 jaar of ouder
- c) Histologisch of cytologisch bevestigd inoperabel en/of niet te ableren intrahepatisch cholangiocarcinoom
- d) Intrahepatisch cholangiocarcinoom enkel in de lever of voornamelijk in de lever. Patiënten mogen locoregionale lymfeknopen hebben, gedefinieerd als: portale LN * 2 cm en/of para-aortische LN * 1,5 cm in de langste diameter, en/of max. 2 onbepaalde longlaesies < 1 cm als deze longlaesies PET-negatief zijn.
- e) Geen eerdere chemotherapie. Adjuvante chemotherapie is niet toegestaan.
- f) ECOG-performancestatus 0 of 1,
- g) Voldoende hematologische functie, gedefinieerd als:
Hemoglobine * 10g/dl
WBC * $3,0 \times 10^9/l$
Absoluut aantal neutrofielen (ANC) * $1,5 \times 10^9/l$
Aantal bloedplaatjes * $100.000/mm^3$,
- h) Voldoende leverfunctie, gedefinieerd als:
Totaal bilirubine * $30 \mu mol/l$ (1,75 mg/dl)
Albumine * 30 g/l
- i) Voldoende nierfunctie, gedefinieerd als:
Serum-ureum en serumcreatinine < 1,5 keer de bovengrens van normaal (ULN)
Creatinineklaring * 45 ml/min (berekend met de Cockcroft-Gault vergelijking)
Alle resultaten van bloedonderzoeken moeten beschikbaar zijn binnen 14 dagen voorafgaand aan randomisatie .
- j) Levensverwachting van minstens 3 maanden zonder actieve behandeling
- k) Vrouwelijke patiënten moeten postmenopauzaal, of gesteriliseerd zijn (door een chirurgische ingreep of door bestralings- of op chemische wijze geïnduceerd), of indien seksueel actief een aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken tijdens de studie.
- l) Mannelijke patiënten moeten door middel van een chirurgische ingreep

gesteriliseerd zijn, of indien seksueel actief een aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken tijdens de studie.

m) Geschikt geacht om een van beide behandelingsregimes te krijgen, naar klinische beoordeling van de behandelend onderzoeker.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a) Patiënten met enkel niet-meetbare laesies in de lever volgens de RECIST-criteria
- b) Onvolledig herstel van eerdere leveroperatie, bv. onopgeloste galwegobstructie of galsepsis of onvoldoende leverfunctie
- c) Galwegstent in situ
- d) Poortadertrombose (PVT) van de hoofdstam
- e) Ascites, zelfs indien onder controle met diuretica. (Een kleine perihepatische rand van ascites gedetecteerd bij beeldvorming is aanvaardbaar.)
- f) Gemengde HCC-ICC-ziekte.
- g) Voorgeschiedenis van eerdere maligniteit. Uitzonderingen zijn in-situ carcinoom van de baarmoederhals behandeld met kegelbiopsie/resectie, niet-metastatische basale en/of plaveiselcelcarcinomen van de huid, recidiverend intrahepatisch cholangio-carcinoom na lokale behandeling, of een maligniteit in een vroeg stadium (stadium I) die minstens 5 jaar voor opname in de studie voldoende gereseceerd is met curatieve intentie.
- h) Vermoeden, via klinisch- of beeldvormingsonderzoek, van botmetastase(n) of metastase(n) in het centrale zenuwstelsel.
- i) Eerdere interne of externe bestraling van de lever.
- j) Zwangerschap; borstvoeding.
- k) Deelname binnen 28 dagen voorafgaand aan randomisatie aan een actief deel van een andere klinische studie die een of meer van de eindpunten van deze studie zou kunnen beïnvloeden.
- l) Bewijs van actuele actieve infectie die invloed zou kunnen hebben op de haalbaarheid of het resultaat van de behandeling.
- m) Eerdere procedure van Whipple.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel

Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-05-2017
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2019
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

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT02807181

NL56423.018.16