

Radiotherapie en anti-CTLA4 / PD-1 na falen van anti-PD-1-therapie bij gemetastaseerde NSCLC-patiënten

Gepubliceerd: 24-07-2020 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Primair: • om de veiligheid te beoordelen van het combineren van nivolumab, ipilimumab en maximaal 3 fracties van gehypofractioneerde radiotherapie met gemiddelde dosis (mRT) op meerdere tumorplaatsen (1 tot 4, waarbij minstens 1 site 24Gy ontvangt...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49121

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RECLAIM

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: BMS, Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunotherapie, longkanker, NSCLC, radiotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid wordt gedefinieerd als (i) het percentage patiënten met bijwerkingen (NCI CTCAE), de graad en de relatie met IPI / NIVO / mRT worden beoordeeld. Tumorrespons worden beoordeeld door ORR en DCR, in het algemeen en per studiegroep. Klinische uitkomstparameters zoals PFS en OS na 1 en 2 jaar worden geregistreerd.

Secundaire uitkomstmaten

-

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Slechts een minderheid van niet-kleincellige longkankerpatiënten (NSCLC) met lage of negatieve PD-L1 heeft baat bij anti-PD-1-therapie. We stelden de hypothese dat de combinatie van ipilimumab, nivolumab en radiotherapie met gemiddelde dosis met 3x8Gy (IPI / NIVO / mRT) synergistisch zal werken door de immuunactivatie te verbeteren, wat leidt tot een betere tumorcontrole. In deze studie willen we bewijzen dat bij patiënten met lage en negatieve PD-L1-tumoren na progressie op eerstelijns chemotherapie-pembrolizumab, behandeling met IPI / NIVO / mRT veilig is, en dat het tumorreacties kan opwekken en uiteindelijk de PFS en OS kan verbeteren.

Doel van het onderzoek

Primair:

- om de veiligheid te beoordelen van het combineren van nivolumab, ipilimumab en maximaal 3 fracties van gehypofractioneerde radiotherapie met gemiddelde dosis (mRT) op meerdere tumorplaatsen (1 tot 4, waarbij minstens 1 site 24Gy ontvangt)
- de effectiviteit onderzoeken van het combineren van IPI / NIVO / mRT qua

objective response rate (ORR) en disease control rate (DCR) (korte termijn)

Secundair:

- Evalueren van de ORR- en DCR-verschillen tussen tumoren met een lage PD-L1 en met negatieve PD-L1-expressie na IPI / NIVO / mRT
- Evalueren van de effecten van IPI / NIVO / mRT op PFS en OS (lange termijn)

Onderzoeksopzet

een single center, single arm, fase 1/2 studie. Deze studie heeft 2 delen; in deel 1 zullen in totaal 22 patiënten worden geïncludeerd en als ten minste 1 patiënt een 'objective response' heeft, gaat het onderzoek verder naar deel 2, waarin nog meer patiënten zullen worden geïncludeerd. Er zijn in totaal 30 beoordeelbare patiënten nodig.

Onderzoeksproduct en/of interventie

In de eerste 6 weken zullen alle patiënten worden behandeld met de combinatie van ipilimumab (IPI, 1 mg / kg op dag 1), nivolumab (NIVO; 240 mg, q2w) en middelhoge dosis hypofractionele radiotherapie op meerdere locaties (met 8Gy-fracties op dagen) 8, 10 en 12). Na deze behandelingsperiode van 6 weken en als er geen ziekteprogressie wordt waargenomen, zullen de patiënten IPI (1 mg / kg, q6w) en NIVO (360 mg, q3w) voortzetten tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Inschatting van belasting en risico

De risico's zijn geassocieerd met feit dat dit een reële anti-tumorbehandeling betreft met de daarbij horende bijwerkingen. In de literatuur zijn er geen gegevens over toxiciteit en werkzaamheid voor deze triple combinatie met IPI / NIVO / RT. Door gegevens uit de eerstelijnsbehandelingen te extrapoleren, schatten we in dat de last en de risico's van deelname acceptabel zijn. De combinatie van IPI / NIVO heeft vergelijkbare behandelingsgerelateerde toxiciteit als chemotherapie in de 1e lijn. De combinatie van IPI / NIVO werkte echter veel beter dan chemotherapie in de eerstelijnsomgeving, vooral bij de PD-L1-negatieve tumoren. De veiligheid van de combinatie van IPI / NIVO met RT is onbekend, maar voorlopige veiligheidsgegevens over IPI / NIVO-consolidatie na chemoradiotherapie in NSCLC stadium 3 toonden aan dat de toxiciteit beheersbaar was (Yan et al. 2019). Aan de andere kant, klinische studies die immunotherapie combineerden met radiotherapie hebben bemoedigende resultaten opgeleverd qua effectiviteit. Er is een potentiële immunologische synergie van het combineren van anti-PD-1, anti-CTLA4 en radiotherapie voor het primen en activeren van de effector T-cellen (Formenti et al. 2018). Daarom verwachten we dat patiënten klinisch voordeel zullen halen uit deelname aan deze studie. De standaard tweedelijnsbehandeling zou buiten deze studie docetaxel zijn, welke een vergelijkbaar toxiciteitsprofiel heeft met een responspercentage van ongeveer 10%. We verwachten dus dat patiënten met een lage PD-L1 die niet

eerder op (enkelvoudige) immunotherapie reageerde, met deze triple-immuun-combinatie wel een kans maken op een duurzame immuunrespons. Deze behandeling is een alternatief op docetaxel wat maar een responskans van 10% heeft en patiënten kunnen bij onvoldoende werking van IPI/NIVO/RT nog steeds over op docetaxel, in die zin worden ze niet 'onderbehandeld' door deel te nemen aan dit onderzoek. De inzichten verkregen in het translationele deel van deze studie zullen van groot belang zijn voor het ontwikkelen van nieuwe strategieën in dit cohort van NSCLC-patiënten.

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)

1. Histologisch bevestigd NSCLC, negatief voor EGFR, ALK of andere behandelbare oncogene drivers
2. WHO PS 0-2
3. Bereid en in staat zijn om schriftelijke informed consent te geven
4. ouder zijn dan 18 jaar.
5. Patiënten moeten radiologische ziekteprogressie hebben op chemo-pembrolizumab
6. ten minste 1 laesie die kan worden behandeld met radiotherapie (3x8Gy volgens oordeel van de radiotherapeut), en ten minste 1 andere niet-bestraalde laesie die kan dienen als meetbare laesie voor het beoordelen van de tumorrespons
7. adequate orgaanfunctie, zoals aanvaardbaar wordt geacht door de behandelende arts in het kader van metastatische NSCLC

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met een snel progressieve ziekte volgens oordeel van de behandelende arts.
2. Patiënten die tijdens eerdere behandeling met chemo-pembrolizumab radiotherapie hebben gekregen.
3. Patienten met een aandoening die systemische behandeling met ofwel corticosteroïden (>10 mg dagelijks prednison-equivalent) of andere immunosuppressieve medicatie nodig hebben binnen 14 dagen vooraf aan start van studiebehandeling. Geïnhaleerde of topische steroïden en steroïden gelijk of minder dan 10 mg dagelijks prednison-equivalent zijn toegestaan **in de afwezigheid van actieve auto-immuunziekte.
4. Actieve auto-immuunziekte die in de afgelopen 3 jaar een systemische behandeling met steroïden vereist, of een gedocumenteerde geschiedenis van klinisch ernstige auto-immuunziekte, of een syndroom dat systemische steroïden vereist.
5. Bewijs van interstitiële longziekte of actieve, niet-infectieuze pneumonitis.
6. Actieve infectie die systemische therapie vereist.
7. Een geschiedenis van het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) (HIV 1/2 antilichamen).
8. Actieve hepatitis B of C.
9. Psychiatrische stoornissen of middelenmisbruik
10. Heeft eerdere therapie met een anti-CTLA-4-antilichaam of een ander antilichaam of medicijn dat specifiek gericht is op co-stimulatie van T-cellen (behalve pembrolizumab) gekregen.
11. Heeft immuungerelateerde bijwerkingen van immunotherapie ontwikkeld waardoor het noodzakelijk was om pembrolizumab voor onbepaalde tijd te stoppen.

12. De patiënt is zwanger of geeft borstvoeding, of verwacht zwanger te worden binnen de verwachte duur van de studie, te beginnen met het pre-screening- of screeningbezoek tot 23 weken na de laatste dosis proefbehandeling.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	30-09-2020
Aantal proefpersonen:	33
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Yervoy
Generieke naam:	ipilimumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	24-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-07-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2021
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

ID: 25166

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2020-001097-29-NL
CCMO	NL73485.029.20
OMON	NL-OMON25166