

Een klinische evaluatie van het Aliya*-systeem bij vergevorderde kanker (INCITE LS)

Gepubliceerd: 25-05-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Evaluatie van de veiligheid en klinische bruikbaarheid van PEF-behandeling van gevorderde of gemetastaseerde kanker na progressie van immunotherapie

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52292

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INCITE LS

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.

Synoniemen aandoening

Gevorderd stadium of gemetastaseerd carcinoom, kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Galvanize Therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Galvanize Therapeutics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling met pulserende elektrische velden (PEF), Gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker, Initiële haalbaarheid, Kankerprogressie bij therapie met checkpointremmers, niercelcarcinoom (nierkanker) of hepatocellulair carcinoom (leverkanker), Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire veiligheidseindpunt is de frequentie van hulpmiddel- en/of proceduregerelateerde ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events, SAE*s) vanaf de initiële PEF-behandeling tot en met 30 dagen later.

AE's en SAE's worden samengevat met behulp van een standaard medisch coderingswoordenboek (MedDRA). AE's en SAE's zullen ook worden samengevat op basis van Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) versie 5.0, relatie met het hulpmiddel en / of de procedure, en binnen discrete tijdsperioden in relatie tot de indexprocedure.

Het primaire klinische bruikbaarheidseindpunt is de radiologische beoordeling van de respons van de met PEF behandelde tumoren en lymfeklieren (bijv. verandering in de langste diameter van de tumor, verandering in de korte as van de lymfeklier) na 90 dagen follow-up.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire klinische eindpunten zijn onder meer:

- Immunologische en biomarkerbeoordelingen bij baseline en follow-up, waaronder:
 - o Veranderingen in fenotypes van lymfocyten (bv. CD3 +, CD4 +, CD8 +, Treg, NK,

neutrofielen MDSC, enz.) en serumniveaus van cytokinen (bv. IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IFN-*) van bloedmonsters

Andere eindpunten zijn:

- Procedureel succes van toegang tot tumoren en het uitvoeren van PEF-behandeling.
- Duur van behandeling met checkpoint-remmers na behandeling met PEF
- Progressievrije overleving (PFS) van de patiënt na 90 dagen.
- o PEF-behandelde tumorprogressie, nieuwe verschijning van tumor na PEF-behandeling, overgang van onbepaald naar kanker van eerder bestaande laesie
- Totale overleving (OS) van de patiënt na 12 maanden.
- Tijd tot focale herinterventie van de met PEF behandelde tumor(en)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Kanker is wereldwijd een groot probleem voor de volksgezondheid; in 2020 werden meer dan 19 miljoen nieuwe gevallen van kanker gediagnosticeerd en bijna 10 miljoen mensen stierven aan kanker. Wereldwijd stierven in 2020 bijna 1,8 miljoen mensen aan longkanker, dat is 18% van alle sterfgevallen door kanker, gevolgd door colorectale kanker, maag-, lever- en borstkanker.

Systemische behandelingsopties voor medisch niet-operabele patiënten met gevorderde of gemetastaseerde ziekte omvatten genomisch geschikte moleculair gerichte therapieën, immunotherapieën en conventionele cytotoxische chemotherapie, alleen of in een combinatie. Geschat wordt dat bijna 90% van de patiënten met gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) een immunotherapie-middel krijgt zoals anti-PD-1 / L1-asremmer pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, avelumab of durvalumab , of anti-CTLA-4-remmer ipilimumab met of zonder histologisch-specifieke platina-chemotherapie of gericht middel bij de behandeling van hun kanker. Immunotherapieën tegen de

PD-1 / L1-as zijn ook goedgekeurd voor de behandeling van andere maligne tumoren in een laat stadium van solide tumoren, waaronder HCC en RCC na eerdere systemische behandeling.

Immunotherapieën hebben hogere responspercentages laten zien voor geselecteerde gemetastaseerde kankerpatiënten, en overlevingsvoordelen die 2 tot 3 keer langer zijn in vergelijking met conventionele cytotoxische chemotherapie. Een kleiner percentage van de patiënten heeft een duurzame respons die langer dan 2 jaar aanhoudt, waarbij sommige patiënten meer dan 5 jaar na het starten van de anti-PD-1-asremmertherapie geen actieve ziekte vertonen. Helaas zal bijna 70% van de patiënten met een immunotherapie-regime resistentie tegen immunotherapie ontwikkelen en ziekteprogressie vertonen. Er blijft dus een aanzienlijke on vervulde behoefte bestaan om effectievere therapeutische strategieën te bieden om de resultaten bij patiënten met gevorderde en gemetastaseerde maligniteiten verder te verbeteren.

De toediening van pulserende elektrische velden (pulsed electric fields, PEF*s) is een nieuwe techniek waar momenteel onderzoek naar wordt verricht voor een aantal klinische indicaties. De toediening van PEF*s kan celdood induceren door de toediening van hoogfrequente, kortstondige elektrische energie die het celmembraan en het vermogen van de cellen om homeostase te handhaven, verstoort. Eén vorm van PEF-technologie, die het NanoKnife®-weefselablatiesysteem (AngioDynamics Inc.) wordt genoemd, is in de handel verkrijgbaar voor de chirurgische ablatie van weke delen en wordt gebruikt voor de behandeling van diverse niet-opereerbare of moeilijk te bereiken tumoren. In vergelijking met andere ablatieve modaliteiten die in de longen worden toegepast (d.w.z. radiofrequentie, microgolven, cryotherapie), kan PEF-ablatie op een niet-thermische wijze celdood induceren. Dat heeft een aantal potentiële voordelen, waaronder een beter veiligheidsprofiel en de mogelijkheid van behandeling van laesies dicht bij kritieke structuren vanwege het behoud van de omliggende architectuur, waaronder bloedvaten, lymfevaten en de extracellulaire matrix.

Verder kan de door de PEF-behandeling geïnduceerde celdood leiden tot een betere werkzaamheid door stimulatie van de natuurlijke immuunrespons van het lichaam. In tegenstelling tot thermische ablatieve mechanismen komt er door de niet-thermische, door PEF*s geïnduceerde celdood een grotere pool van antigenen van de tumor vrij die toegankelijk zijn voor cellen van het immuunsysteem. Bovendien hebben de immuuncellen door de beperkte inkapseling en littekenvorming van het behandelde gebied een betere toegang tot deze antigenen en de tumor zelf, wat mogelijk de lichaamseigen en adaptieve respons van het lichaam op de tumor bevordert. Een soortgelijke maar aangepaste PEF-behandeling t.o.v. de PEF-behandeling die hier wordt beschreven, wordt ook in de longen bestudeerd voor de indicatie van chronische bronchitis. Een recent gepubliceerd onderzoek maakte melding van een zeer goed veiligheidsprofiel, met significante afnamen van symptomen van hyperplasie van de slijmbekercellen en van chronische bronchitis.

In deze studie krijgen patiënten met gevorderd of gemetastaseerd NSCLC, HCC of RCC die een respons van ten minste zes maanden op immunotherapie hebben aangetoond en een radiologisch gedocumenteerde of bevestigde progressieve ziekte hebben bestaande uit maximaal vijf nieuwe groeiplaatsen, waarbij elke plaats van nieuwe groei met een langste diameter van minder dan of gelijk aan 2 cm (lymfeklieren ≥ 15 mm kortste as), PEF-energie toegediend op de nieuwe groeiplaats(en). De PEF-behandeling zal een aanvulling zijn op hun bestaande immunotherapie-regime. Patiënten hebben mogelijk een aantal eerdere therapielijnen gehad, inclusief radiotherapie, maar hun meest recente therapie moet immunotherapie omvatten en er wordt verwacht dat patiënten hun immunotherapie-regime zullen blijven volgen gedurende ten minste drie maanden na de PEF-behandeling, indien klinisch passend. Deze onderzoeksopzet maakt een evaluatie mogelijk van de veiligheid van PEF-behandeling bij deze patiëntenpopulatie en meet het effect van PEF-behandeling op lokale controle van de behandelde tumor (en) om te bepalen of dit een haalbare behandelingsoptie is voor gevorderde en gemetastaseerde kankerpatiënten.

Doel van het onderzoek

Evaluatie van de veiligheid en klinische bruikbaarheid van PEF-behandeling van gevorderde of gemetastaseerde kanker na progressie van immunotherapie

Onderzoeksopzet

Een prospectief, eenarmig, niet-gerandomiseerd, open-label multicenteronderzoek

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling kan naar het oordeel van de klinische onderzoeker worden toegediend via twee beschikbare hulpmiddelconfiguraties: - Endoluminaal: het Galvanize Aliya-systeem met een in de handel verkrijgbare TBNA-naald (bijvoorbeeld PeriView FLEX) en RF elektrode - Percutaan: het Galvanize Aliya-systeem met een compatibele, in de handel verkrijgbare RF-naald en RF-elektrode

Inschatting van belasting en risico

De PEF-procedure met Galvanize gaat gepaard met potentiële risico's en bijwerkingen.

Risico's die mogelijk gepaard gaan met deelname aan het onderzoek, zijn onder meer:

Endoluminale procedures

- Keelpijn (hoge waarschijnlijkheid)
- Hoesten (hoge waarschijnlijkheid). Kleine hoeveelheden fluim (slijm) ophoesten, komt vaak voor in de 24 uur na de procedure. Hoesten kan langer dan

24 uur aanhouden.

- Hemoptoë (hoge waarschijnlijkheid)
- Infectie (matige waarschijnlijkheid), waaronder koorts, pijn of gevoeligheid
- Meer ademhalings symptomen (matige waarschijnlijkheid), waaronder kortademigheid, meer gekleurde en/of grotere hoeveelheid fluim, hoesten, gepiep of beklemd gevoel in de borst
- Perforatie van de bronchiën (geringe waarschijnlijkheid)
- Longabces (geringe waarschijnlijkheid)
- Pneumothorax (geringe waarschijnlijkheid)
- Stenose, littekenvorming of letsel van de luchtwegen (geringe waarschijnlijkheid), waaronder piepen, heesheid, kortademigheid en/of ademnood
- Significante pulmonale bloeding (geringe waarschijnlijkheid)
- Dood (geringe waarschijnlijkheid)

Percutane procedures

- Hoesten (hoge waarschijnlijkheid). Kleine hoeveelheden fluim (slijm) ophoesten, komt vaak voor in de 24 uur na de procedure. Hoesten kan langer dan 24 uur aanhouden.
- Pijn op de borst, niet-cardiaal (hoge waarschijnlijkheid)
- Pijn bij het inbrengen van de naald (hoge waarschijnlijkheid)
- Pneumothorax (hoge waarschijnlijkheid)
- Luchtembolie (geringe waarschijnlijkheid)
- Bloeding/hemorragie of hemothorax (geringe waarschijnlijkheid)
- Infectie (matige waarschijnlijkheid), waaronder koorts, pijn of gevoeligheid
- Perforatie van de bronchiën (geringe waarschijnlijkheid)
- Doelorgaanabces (geringe waarschijnlijkheid)
- Hemoptoë (geringe waarschijnlijkheid)
- Hematurie (matige waarschijnlijkheid)
- Buikpijn (matige waarschijnlijkheid)
- Stenose, littekenvorming of letsel van de luchtwegen (geringe waarschijnlijkheid), waaronder piepen, heesheid, kortademigheid en/of ademnood
- Voorbijgaande abnormale orgaanfunctietesten (matige waarschijnlijkheid)
- Dood (geringe waarschijnlijkheid)

Andere risico's

- Kortademigheid (hoge waarschijnlijkheid)
- Gastroparese (geringe waarschijnlijkheid)
- Abnormale hartritmfunctie (geringe waarschijnlijkheid), waaronder aritmie, atriale fibrillatie, ventrikelfibrilleren
- Allergische reactie (geringe waarschijnlijkheid), waaronder abnormale ademhaling, moeite met slikken, angst, pijn op de borst, hevig hoesten, licht gevoel in het hoofd of duizeligheid, zweten of flauwvallen, zwelling van het gezicht, de ogen of de tong
- Fistel (geringe waarschijnlijkheid)
- Reflexieve hypertensie (geringe waarschijnlijkheid)
- Trombose (geringe waarschijnlijkheid)
- Risico's als gevolg van de anesthesie (hoge waarschijnlijkheid) zijn onder

meer misselijkheid, braken, kneuzing op de injectieplaatsen, keelpijn, hese stem, tandbeschadiging, aspiratie, urineretentie, myocardinfarct, respiratoir falen, hersenbeschadiging, en dood, pijn na de procedure, suf voelen, slepende spraak, tremor, vermoeidheid, lage bloeddruk, kooldioxide in uw bloed verhoogd, langzamere hartslag, angst, verwarring, duizeligheid, rillingen, bronchospasmen, onderdrukte ademhaling en veranderingen in de lever- of hartfunctie

- Dood (geringe waarschijnlijkheid)

Opmerking: *Hoge waarschijnlijkheid* verwijst naar risico*s die zich naar schatting voordoen bij meer dan 10% van de patiënten.

Risico*s met *matige waarschijnlijkheid* doen zich naar schatting voor bij 1 op de 100 (1%) tot 1 op de 10 (10%) patiënten. Risico*s met *geringe waarschijnlijkheid* doen zich naar schatting voor bij minder dan 1 op de 100 (1%) patiënten.

Andere potentiële risico*s van onderzoeksgerelateerde tests en procedures zijn onder meer:

- Bloedafname: lichte pijn, plaatselijke irritatie, bloeding of kneuzing (blauwe plek) op de aanprikplaats. Hoewel dit zelden voorkomt, bestaat bij elke procedure waarbij de huid met een naald wordt aangeprikt, een kans op infectie of een plaatselijk bloedstolsel.
- CT-scan: gevoel van claustrofobie tijdens het uitvoeren van de test. Bij toepassing van röntgenstraling wordt gebruik gemaakt van een zekere hoeveelheid straling die het risico op kanker kan vergroten, hoewel dit niet waarschijnlijk is.
 - o De effectieve stralingsdosis van een van deze scans bedraagt ongeveer 4,5 mSv, wat ongeveer neerkomt op de achtergrondstraling waaraan een gemiddelde persoon gedurende 1,2 jaar wordt blootgesteld.
- Biopsie: bloeding, ophoesten van kleine hoeveelheden bloed of met bloed vermengd sputum, pneumothorax of littekenvorming van het gebied waar het biopt is genomen.

De informatie die met dit onderzoek wordt verkregen, leidt mogelijk tot een verbeterde ontwikkeling van de technologie als een betere behandeling voor gevorderde of uitgezaaide kanker na progressie van immunotherapie. Het is niet bekend of patiënten die na een PEF-behandeling aan het onderzoek deelnemen, aanvullend klinisch voordeel kunnen ondervinden. Hoewel alle interventionele klinische onderzoeken enig risico inhouden voor onderzoeksdeelnemers, heeft de opdrachtgever van het onderzoek al het nodige gedaan om ervoor te zorgen dat risico*s tot het minimum worden beperkt. Op basis van bestaande literatuur, preklinische dieronderzoeken en voorafgaande klinische ervaring met PEF verwacht Galvanize Therapeutics, Inc. dat het Galvanize Aliya-systeem veilig is voor gebruik in dit klinische onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Galvanize Therapeutics Inc.

Industrial Road 1531
San Carlos CA 94070
US

Wetenschappelijk

Galvanize Therapeutics Inc.

Industrial Road 1531
San Carlos CA 94070
US

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)

- Patiënt komt in aanmerking indien gediagnosticeerd met, en momenteel onder medische zorg voor, een van de volgende gevorderde of gemetastaseerde aandoeningen:
 - o Stadium IV niet-kleincellige longkanker
 - o Stadium IV hepatocellulair carcinoom
 - o Stadium IV niercelcarcinoom
- Patiënten krijgen momenteel immunotherapie met de PD-1 / PD-L1-as als hun meest recente therapie, hetzij alleen, hetzij in combinatie met de standaard

systemische therapie voor hun maligniteit.

- Patiënt heeft ten minste 6 maanden respons vertoond op PD-1 / PD-L1-as immunotherapie-regime (gedefinieerd als complete respons (CR), partiële respons (PR) of stabiele ziekte (SD) in hun inextumoren volgens RECIST 1.1) voorafgaand aan progressie.
- Patiënt heeft radiologisch gedocumenteerde of bevestigde progressieve ziekte (volgens RECIST 1.1) gedefinieerd als in totaal ≤ 5 nieuwe groeigebieden op bestaande tumoren en / of nieuwe tumoren.
- Nieuwe tumoren moeten een diameter van ≤ 2 cm hebben. Nieuwe groeigebieden op bestaande tumoren moeten een langste diameter hebben van ≤ 2 cm. Tumoren en nieuwe groeigebieden moeten door de onderzoeker geschikt worden geacht voor volledige behandeling met PEF. Pathologische lymfeklieren moeten op de korte as ≥ 15 mm zijn.
- Naar het oordeel van de onderzoeker kan de patiënt gedurende ten minste 3 maanden na de PEF-behandeling op PD-1 / PD-L1-asimmunotherapie blijven.
- Nieuwe tumoren en groeigebieden op bestaande tumoren zijn vatbaar voor standaardzorgbiopsie om ziekteprogressie te bevestigen.
- De patiënt moet bereid zijn om een biopsie van ten minste één tumor te ondergaan voordat de PEF-behandeling wordt afgegeven, tenzij er binnen 4 weken voorafgaand aan de PEF-behandeling een gedocumenteerde histologische bevestiging van de maligniteit is.
- Patiënt weigert chirurgie en / of stereotactische lichaamsradiotherapie (SBRT).
- Levensverwachting ≥ 12 weken.
- ECOG-performance status 0-1.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- De patiënt heeft geïmplanteerde hulpmiddelen in de long of geïmplateerde elektronische hulpmiddelen.
- Patiënt krijgt bevacizumab gelijktijdig met hun PD-1 / PD-L1-as immunotherapie.
- De patiënt heeft een eerdere systemische therapie (systemische chemotherapie, immunotherapie of onderzoeksgeneesmiddel) ontvangen in een andere studie binnen 21 dagen voorafgaand aan de inschrijving voor het onderzoek.
- De patiënt zal gedurende de studie een off-label behandeling van kanker ondergaan, in de vorm van van chemotherapie, immunotherapie, biologische of hormonale therapie.
- De patiënt heeft een onopgeloste bijwerking van immunotherapie waarvoor dosisaanpassing nodig is.
- De patiënt heeft bestralingstherapie gehad in de 6 weken voorafgaand aan de inclusie in deze studie.
- Patiënt voor wie de onderzoeker van mening is dat de PEF-behandeling niet in

het belang van de patiënt is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 25-11-2022

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam: Galvanize Aliya System

Registratie: Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-05-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-08-2022

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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
ClinicalTrials.gov	NCT04773275
CCMO	NL77026.091.21