

Een multicentrische gerandomiseerde open studie in fase III van stereotactische radiochirurgie, naast standaard systemische therapie voor patiënten met gemetastaseerd melanoom of een recente diagnose van gemetastaseerd NSCLC en asymptomatische of oligo-symptomatische hersenmetastasen.

Gepubliceerd: 23-05-2023 Laatste bijgewerkt: 16-11-2024

De primaire doelstelling van de studie is de evaluatie van de werkzaamheid in termen van CZS-specifieke PFS van de combinatie van standaard systemische behandeling plus SRSt.o.v. standaard systemische behandeling alleen bij patiënten met een recente...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53696

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

19-21 USZ-STRIKE

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

hersengemetastaseerd melanoom, hersengemetastaseerd niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ETOP IBCSG Partners Foundation

Overige ondersteuning: Universitätsspital Zürich (USZ Foundation and its funding partners)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Hersenmetastasen, Melanoom, Niet-kleincellige longkanker, Stereotactische radiochirurgie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

CZS-specifieke PFS, lokaal geëvalueerd volgens de criteria van iRANO.

Secundaire uitkomstmaten

- CZS-specifieke PFS per tumorcohort, lokaal geëvalueerd volgens de criteria van

iRANO

- CZS-specifieke PFS in totaal en per tumorcohort, centraal geëvalueerd volgens

de

criteria van iRANO

- Objectief responspercentage in het CZS, centraal geëvalueerd volgens de

criteria

van iRANO

- Duur van de respons van het CZS

- Patroon van CZS-specifieke progressie (lokale t.o.v. distale progressie)

- Progressie buiten het CZS, lokaal geëvalueerd volgens RECIST v1.1

- Incidentie van radio-necrose en pseudo-progressie in het CZS
- OS, algemeen en per tumorcohort
- Neurocognitief functioneren
- Kwaliteit van leven en functionele onafhankelijkheid
- Toxiciteit door CTCAE v5

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Metastasen in het centraal zenuwstelsel (CZS) zijn een groeiende uitdaging in de oncologie, vanwege de steeds doeltreffendere therapieën op niet-CZS locaties waardoor de algemene overleving verlengd wordt. Hersenmetastasen kunnen tot 30% van de patiënten met gemetastaseerde kanker uitmaken en zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit (door verminderde autonomie en levenskwaliteit) en mortaliteit. Hersenmetastasen komen het vaakst voor bij melanoom, longkanker, borstkanker en nierkanker. De behandeling omvat neurochirurgische ingrepen, uiteenlopende vormen van radiotherapie, en systemische farmacotherapie. Chirurgie en radiotherapie zijn de traditionele standaard in de behandeling van metastasen in de hersenen. Stereotactische radiochirurgie, afgekort met SRS en gedefinieerd als één enkele fractie, of stereotactische radiotherapie (SRT, met verschillende fracties), speelt nu een belangrijkere rol dan radiotherapie van de gehele hersenen voor patiënten met hersenmetastasen. SRS alleen heeft minder bijwerkingen, acuut en op lange termijn, en veroorzaakt duidelijk minder neurocognitieve achteruitgang, dan SRS in combinatie met radiotherapie over de gehele hersenen. SRS alleen kan gekenmerkt worden door een betere verhouding van therapeutisch risico/voordelen dan een algehele hersenradiotherapie, ook voor patiënten met een groter aantal hersenmetastasen. Er werden bemoedigende responspercentages en een redelijke responsduur gemeld

bij patiënten met asymptomatische of oligo-symptomatische hersenmetastasen met een lage last voor het CZS bij behandeling met nieuwe systemische therapieën, inclusief immuuncheckpointremmers en gerichte therapie in verschillende cohorten met melanoom en niet-kleincellige longkanker (NSCLC). Met het toenemende gebruik van systemische immuuncheckpointremmers of gerichte therapie en de manier waarop ze een duurzame respons bewerkstelligen, rees de vraag of patiënten met hersenmetastasen die beginnen met deze behandelingen aanvullende onmiddellijke radiotherapie nodig hebben, of dat radiotherapie gerust uitgesteld kan worden, zonder de controle over de hersenen en het algemene resultaat te bedreigen. Eén van de grote huidige controverses ligt dus rond de optimale timing van SRS voor patiënten met hersenmetastasen: moet deze onmiddellijk worden toegediend voor optimalisatie van de lokale controle om zo neurologische deficits te voorkomen, met een risico op neurotoxiciteit bij langdurig overlevende patiënten, of moet radiotherapie uitgesteld worden tot de systemische therapie heeft gefaald, om overbehandeling te vermijden bij patiënten met een goede respons op systemische therapie? De voorkeur van medische oncologen gaat steeds meer uit naar de laatste aanpak, gezien de responspercentages. Voor immuuncheckpointremmers liggen deze in het bereik van 46-55% bij melanoom en van 30% bij NSCLC met meer dan 1% uitdrukking van PD-L1 in tumorcellen. Met gerichte therapie gaan ze tot 60% bij melanoom (BRAF-mutant) en tot 88% (gefitinib) bij NSCLC met een mutatie in de epidermale groeifactorreceptor (EGFR), zij het in geselecteerde patiëntgroepen. Toch blijft de beste aanpak controversieel vanwege de bezorgdheid dat ten minste een minderheid van de patiënten niet meer in aanmerking zou komen voor SRS en dat de neurologische deficits zich gevestigd zouden hebben ten tijde van de verdere progressie. Bovendien zijn reacties op systemische therapieën vaak beperkt in de tijd en een uitstel van radiotherapie vereist dan vaak een opvolging met craniale MRI. Een systematische meta-analyse van meestal ongecontroleerde gegevens wees dan wel op een verbetering van de totale overleving na vroege combinatie van immuuncheckpointremmers

en SRS vergeleken met een sequentiële aanpak.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van de studie is de evaluatie van de werkzaamheid in termen van CZS-specifieke PFS van de combinatie van standaard systemische behandeling plus SRS t.o.v. standaard systemische behandeling alleen bij patiënten met een recente diagnose van en onbehandelde (behalve operatie) asymptomatische of oligo-symptomatische hersenmetastasen van melanoom of niet-kleincellige longkanker, met indicatie voor systemische therapie.

Secundaire doelstellingen:

- Evaluatie van secundaire metingen van klinische werkzaamheid, inclusief OS, responspercentage van het CZS, tijd tot respons van het CZS, patroon van progressie in het CZS en PFS buiten het CZS
- Evaluatie van de veiligheid en verdraagbaarheid van SRS in combinatie met standaard systemische behandeling
- Evaluatie van veranderingen in neurocognitief functioneren
- Evaluatie van veranderingen in levenskwaliteit en functionele onafhankelijkheid
- Evaluatie van de eerder genoemde maatstaven voor werkzaamheid en veiligheid in de algemene onderzoekspopulatie en binnen elke tumorcohort.

Onderzoeksopzet

Prospectieve, multicentrische gerandomiseerde (1:1) open superioriteitsstudie in fase III

Onderzoeksproduct en/of interventie

Het behandelingsschema in de studie ETOP 19-21 USZ-STRIKE omvat de standaard systemische behandeling met (arm A) of zonder (arm B) stereotactische radiochirurgie.

Inschatting van belasting en risico

Radiotherapie kan bijwerkingen veroorzaken zoals:

- Vermoeidheid
- Stuipen
- Haaruitval
- Verergering van neurologische symptomen zoals hoofdpijn, zintuiglijke problemen (zicht, gehoor, smaak) of motorische stoornissen (coördinatie, evenwicht)

- Achteruitgang van de mentale functies (aandacht, geheugen of taal).
- Een bloedafname voor laboratoriumtests kan blauwe plekken veroorzaken op of rond de plaats van de prik in de ader en kan het risico op infectie verhogen
- Bij radiologische tests die de inspuiting vereisen van een contrastmiddel is er een risico op een allergische reactie.

Contactpersonen

Publiek

ETOP IBCSG Partners Foundation

Effingerstrasse 33
Bern 3008
CH

Wetenschappelijk

ETOP IBCSG Partners Foundation

Effingerstrasse 33
Bern 3008
CH

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. Recent gediagnosticeerde, voordien onbehandelde (behalve chirurgie, zie hieronder) asymptomatische of oligo-symptomatische hersenmetastasen, bv. gecontroleerde symptomatische toevalsstoornis. NB: patiënten met neurologische symptomen of tekenen die meer vereisen dan een stabiele dosis van 4 mg dexamethasonequivalent gedurende meer dan één week worden niet beschouwd als oligo-symptomatisch.
2. Vereisten voor hersenmetastasen:
 - Hersenmetastasen moeten nog onbehandeld zijn, behalve chirurgie.
 - Eerdere chirurgie (inclusief biopsieën, resectie, en cystaspiratie) voor hersenmetastasen is toegestaan. Residuele en meetbare aandoening na chirurgie is niet vereist, maar de operatie moet de diagnose bevestigd hebben. Er moet een MRI binnen 72 uur na de operatie beschikbaar zijn.
 - Aantal en omvang van de metastasen bij diagnose van hersenmetastasen:
 - ° Maximaal 1-10 hersenmetastasen
 - ° Ten minste één hersenmetastase moet een diameter hebben ≥ 5 mm
 - ° In geval van 1-4 hersenmetastasen:
 - Langste diameter van grootste hersenmetastasen moet ≤ 30 mm
 - ° In geval van 5-10 hersenmetastasen:
 - Grootste metastase moet ≤ 10 ml in volume en langste diameter moet ≤ 30 mm
 - Het volume van maximale cumulatieve hersenmetastasen moet ≤ 30 ml
3. Primaire aandoening van histologisch bevestigd (uit de primaire tumor of uit een gemetastaseerd letsel, inclusief in de hersenen) melanoom of NSCLC.
4. Vereisten voor patiënten met melanoom:
 - Eerdere behandeling, inclusief behandeling met immuuncheckpointremmers is toegestaan, maar de hersenmetastasen moeten recent gediagnosticeerd zijn en nog niet behandeld (behalve chirurgie).
 - De BRAF-mutatiestatus, lokaal geëvalueerd, moet bekend zijn voordat op BRAF gerichte therapie is toegestaan).
5. Vereisten voor patiënten met NSCLC:
 - Een recente diagnose, behandelingsnaïeve (behalve eerdere chirurgie) gemetastaseerd NSCLC, met of zonder oncogene driverwijziging die als doelwit kan dienen: sensibiliserende EGFR-mutatie (exon 19-del en 21-L858R), ALK- of ROS1-fusion.
 - Bekende status voor uitdrukking van PD-L1 (van de primaire tumor of van een gemetastaseerd letsel, inclusief hersenen)
 - Bekende drivermutatiestatus (van de primaire tumor of van een gemetastaseerd letsel, inclusief hersenen).
6. Leeftijd 18 jaar of ouder
7. Karnofsky-prestatiestatus van 60 of meer
8. Levensverwachting >12 weken
9. De patiënten moeten in aanmerking komen voor systemische behandeling, binnen één van de volgende geplande behandelingscohorten:
 - Immuuncheckpointinhibitie therapie voor patiënten met gemetastaseerd melanoom

met of zonder BRAF-mutatie. Hetzij de combinatie van ipilimumab plus nivolumab, hetzij monotherapie met anti-PD-1/L1

- Gerichte therapie tegen gemetastaseerd NSCLC met oncogene drivermutatie die in aanmerking komt als doelwit (EGFR-mutatie of ALK- of ROS1-fusion)

- Immuuncheckpointinhibitie (inclusief anti-PD-1/L1 verbinding) alleen of in combinatie met chemotherapie tegen gemetastaseerd NSCLC zonder oncogene driverwijziging die als doelwit kan dienen.

10. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, inclusief vrouwen die hun laatste menstruatie in de laatste 2 jaar hebben gehad, moeten een negatieve urine- of serumzwangerschapstest voorleggen binnen 7 dagen vóór randomisatie.

11. De schriftelijke toestemming voor studiedeelname moet ondertekend en gedateerd zijn door de patiënt en de onderzoeksarts vóór enige ingreep van de studie mag plaatsvinden.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Bevestigde of waarschijnlijke leptomeningeale metastase volgens de criteria van EANO ESMO.

2. Symptomatische hersenmetastasen bij randomisatie, zoals neurologische symptomen of tekenen die meer vereisen dan een stabiele dosis van 4 mg dexamethasonequivalent gedurende meer dan één week.

- De patiënten moeten steroïdvrij zijn of op een stabiele dosis van ≤ 4 mg dexamethasonequivalent gedurende één week vóór randomiseren.

- De patiënten met toevallen onder controle van anti-epileptica komen in aanmerking.

3. Eerdere bestraling van de gehele hersenen of focale stralingstherapie in de hersenen.

4. Eerdere systemische behandelingen tegen hersenmetastasen.

5. Contra-indicatie voor SRS

6. Oordeel van de onderzoeker dat de patiënt niet moet deelnemen aan de studie omdat de patiënt niet zou kunnen voldoen aan de onderzoeksprocedures, restricties en vereisten.

7. Vrouwen die zwanger zijn of in de periode van borstvoeding.

8. Seksueel actieve mannen en vrouwen die kinderen kunnen krijgen die niet bereid zijn om een doeltreffend contraceptieve methode te gebruiken tijdens de studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blindering:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-09-2024
Aantal proefpersonen:	25
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
--------------	------------------

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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	NCT05522660
CCMO	NL82181.041.22