

EORTC ILOC-onderzoek: Fase II immunotherapie plus locale tumorablatie (RFA of stereoteactische radiotherapie) in patiënten met colorectale kanker met levermetastasen

Gepubliceerd: 17-05-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

De primaire doelstelling van dit 'proof of concept' onderzoek is het onderzoeken of het gecombineerde gebruik van lokale tumorablatie/bestraaling plus immunomodulerende geneesmiddelen een significante immuunrespons kan induceren bij...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55697

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ILOC

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

lever metastasen - lever tumor

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, EORTC

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: colorectale lever metastasen, immunotherapie, lokale tumorablatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1 jaar (maximaal) na aanvang van de onderzoeksbehandeling van de laatst
geregistreerde patient

Primaire eindmaat: Beste overall immuun response van de lesies die niet
behandeld zijn met locale tumorablatie/radiotherapie eveneens bevattende de
extrahepatische lesies alle gescoord volgens de iRECIST (met response
confirmation).

Secundaire uitkomstmaten

*Beste overall immuunrespons (iBOR) van leverlaesies die niet zijn
behandeld met lokale therapie volgens iRECIST (met bevestiging van
respons);

*Beste overall respons van laesies die niet zijn behandeld door
ablatie/bestralingstherapie, waaronder wel of geen extrahepatische
laesies volgens RECIST v1.1 (met bevestiging van respons)

*Duur van respons volgens iRECIST en RECIST v1.1

*Duur van stabiele ziekte volgens iRECIST en RECIST v1.1

*Progressievrije overleving volgens iRECIST en RECIST v1.1

*Totale overleving

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onderzoeker heeft aangetoond dat radiotherapie of radiofrequentie ablatie een immuunrespons kan veroorzaken waardoor het immuunsysteem beter in staat wordt gesteld de kankercellen te doden. Door deze immuunrespons verder te versterken door gelijktijdig behandeling met immunotherapie kan mogelijk een klinisch significante anti-tumor respons op gang worden gebracht.

In dit onderzoek wordt dit getest door patienten met niet resectabele colorectale levermetastasen, die tijdens chemotherapie behandeling stabiele ziekte hebben en dus weinig kans meer hebben op een verdere anti-tumor respons, te gaan behandelen met locale tumorablatie in combinatie met immuuntherapie teneinde te onderzoeken of dit een klinisch significante anti-tumor respons kan oproepen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van dit 'proof of concept' onderzoek is het onderzoeken of het gecombineerde gebruik van lokale tumorablatie/bestraaling plus immunomodulerende geneesmiddelen een significante immuunrespons kan induceren bij patiënten met ongeneeslijke levermetastasen van colorectale kanker (CRC) (+/- beperkte extrahepatische ziekte) waarbij de ziekte stabiel is of in gedeeltelijke remissie is na eerstelijns of tweedelijns behandeling. De primaire doelstelling van het onderzoek is het aantonen van een meer dan 10% respons kans van laesies die niet zijn behandeld door ablatie/bestraalingstherapie waaronder de extrahepatische laesies (volgens iRECIST-criteria). Met het voortzetten van eerstelijns systemische behandeling wordt geen verdere respons verwacht.

De secundaire doelstellingen zijn:

*Het vaststellen van de uitvoerbaarheid en veiligheid van de

gecombineerde behandelingsmodaliteiten;

*Het bestuderen van het effect van de lokale techniek (RFA/bestraalingstherapie) op de resultaten;

*Het onderzoeken van biomarkers om de respons op de gecombineerde behandeling te voorspellen.

E.

Onderzoeksopzet

Single arm, open label, multicenter vroege fase II studie (proof of concept studie) naar het effect van de combinatiebehandeling van locale tumorablatie plus immuuntherapie op de inductie van een significante immuunrespons in patiënten met colorectale levermetastasen

Onderzoeksproduct en/of interventie

De therapeutische interventie bestaat uit locale behandeling van 1 of meer levermetastasen door locale radiofrequentieablatie of stereotactische radiotherapie gecombineerd met immuuntherapie (tremelimumab 75 mg en durvalumab 1500 mg 4 cycles), waarna onderhoudstherapie met durvalumab 1500 mg iedere 4 weken tot week 48.

Inschatting van belasting en risico

BELASTING

de belasting van de patient bestaat mn uit de extra locale behandeling van 1 of meer levermetastasen d.m.v radiofrequentieablatie (1-2 dagen opname) of stereotactische radiotherapie (3 bestralingen). Daarnaast is er een extra MRI scan en een aantal extra ziekenhuisbezoeken met een uiteindelijke extra belasting van ongeveer 8 uur boven de standard behandeling

RISICOS

Geneesmiddelen bijwerkingen

Tot op heden zijn meer dan 800 patiënten behandeld met durvalumab en tremelimumab.

Zoals met alle geneesmiddelen kunnen deze milde tot ernstige bijwerkingen veroorzaken

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (>10%):

* Diarree

* Uitslag/droge jeukende huid

* Leverproblemen:

Vaak voorkomende bijwerkingen (>1% tot *10%):

- * Longontsteking (pneumonitis):
- * Lage schildklierfunctie (hypothyreoïdie):
- * Hoge schildklierfunctie (hyperthyreoïdie):
- * Nierproblemen: .
- * Problemen met het zenuwstelsel: Symptomen kunnen bestaan uit abnormale zwakte in de benen, armen of het gezicht, gevoelloosheid of tintelingen in de handen en voeten.
- * Infusiegerelateerde reacties:
- * Ontsteking van de darmen (colitis):

Bijwerkingen die verband houden met radiotherapie (SBRT)

Radiotherapie wordt over het algemeen goed verdragen. evt bijwerkingen kunnen zijn

- * icterus
- * algemene bijwerkingen zoals vermoeidheid, pijn of ongemak, jeuk en irritatie van de huid
- * irritatie van de darmen, met diarree, pijnlijke stoelgang en bloed in de stoelgang tot gevolg
- * maagirritatie wat misselijkheid en braken tot gevolg kan hebben
- * verhoogde leverenzymen zonder symptomen

Bijwerkingen gerelateerd aan radiofrequentie ablatie (RFA)

Complicaties komen zelden voor, maar kunnen bestaan uit:

- * Pijn, ongemak
- * Bloeduitstortingen of bloeden op de plaats van het aanprikken van de lever
- * Infectie
- * Pneumothorax.
- * Leverabces
- * Biloom

Contactpersonen

Publiek

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E Mounier 83/11 Brussel

Brussel 1200

BE

Wetenschappelijk

European Organisation for Research in Treatment of Cancer (EORTC)

Avenue E Mournier 83/11 Brussel
Brussel 1200
BE

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)

- *Histologisch bevestigde CRC;
- *Patiënten met CRC-levermetastasen, met of zonder extrahepatische ziekte, waarbij curatieve behandeling niet mogelijk is door resectie en/of lokale ablatie/bestralingstherapie;
- ** 18 jaar oud op het ogenblik van de inschrijving in het onderzoek;
- *WHO-performancestatus 0 tot 1;
- *Lichaamsgewicht > 30 kg;
- *Meetbare ziekte volgens RECIST v1.1;
- *Stabiele ziekte of gedeeltelijke remissie volgens de criteria van RECIST 1.1 na minimum 3 maanden systemische behandeling Patiënten in eerstelijns of tweedelijns behandeling zijn geschikt.
 - Opm.: Een patiënt die onderhoudstherapie krijgt na de eerstelijns behandeling blijft geschikt voor deelname aan de studie.
 - Opm.: Volledige responders of gedeeltelijke responders met een afname van 80% of meer in de som van afmetingen (langste diameter voor tumorlaesies en meting van de korte as voor nodules) van doellaesies na de laatste kuur systemische therapie, waarbij de som van de diameters bij de baseline vóór de start van de systemische therapie als referentie wordt genomen, worden uitgesloten, alsmede patiënten met bijna volledige cystische degeneratie van levermetastasen.

- Opm: Het interval tussen de laatste dosis van de systemische behandeling en de eerste dosis studiemedicatie is maximaal 8 weken (in geval bevacizumab was toegediend als onderdeel van de systemische behandeling is een "wash out" periode van minimaal 21 dagen nodig na de laatste toediening van Bevacizumab tot de geplande start van de lokale ablatieve behandeling).

*Levermetastasen die geschikt zijn voor ablatie of stereotactische bestralingstherapie (SBRT) na het voltooien van de systemische behandeling:

*Voor SBRT: het totaal geablateerd volume dient ten minste 25 cm³ te zijn maar niet meer dan 40 cm³ met een maximum aantal laesies van 2.

*Voor RFA: het totaal geablateerd volume dient ten minste 25 cm³ te zijn met een maximaal geadviseerd volume van 120 cm³;

*Ten minste twee meetbare levermetastasen, of ten minste 1 meetbare levermetastase en 1 meetbare extrahepatische laesie dienen onbehandeld te blijven met ablatie of SBRT om responscontrole volgens RECIST 1.1 en iRECIST mogelijk te maken;

*Beperkte extrahepatische ziekte is toegestaan, met een maximum van 2 hierna beschreven extrahepatische regio's: long, buik, bekken, bot, of gelokaliseerde lymfeklieren. Elk zal afzonderlijk als één regio worden geteld. Twee abdominale laesies worden dus als 1 extrahepatische regio geteld; één long en één abdominale laesie worden als twee regio's geteld. Individuele extrahepatische laesies moeten * 5 cm zijn;

*Beschikbaarheid van tumormonster voor biomarkeronderzoek (MSI, PDL-1, enz.) (gearchiveerd weefsel van primaire tumor);

*Voldoende normale orgaan- en beenmergfunctie vóór de systemische behandeling alsmede bij de baseline, gedefinieerd als volgt:

*Absoluut aantal neutrofielen (ANC) * $1.5 \times 10^9/l$ (1500 mm³).

*Aantal bloedplaatjes * $100 \times 10^9/l$ (>100.000 per mm³).

*Serumbilirubine * 1,5 keer de bovenlimiet van normale waarde (upper limit of normal, ULN) van de instelling. Dit is niet van toepassing op proefpersonen met bevestigd syndroom van Gilbert (persistente of periodieke hyperbilirubinemie die hoofdzakelijk ongeconjugerd is in afwezigheid van hemolyse of hepatische pathologie), deze patiënten kunnen in overleg met hun arts worden toegelaten.

*AST (SGOT)/ALT (SGPT) * 5 x de bovenlimiet van normale waarde van de instelling.

*Creatinine * 1,5 x ULN van de instelling of gemeten of berekende kreatinineklaring >40 ml/min aan de hand van de formule van Cockcroft-Gault

*Hemoglobine * 9,0 g/dl bij de baseline;

*Patiënt met de volgende medische condities zijn geschikt:

*Patiënten met vitiligo of alopecia

*Patiënten met hypothyreoïdie (bijv. na de ziekte van Hashimoto) die stabiel zijn met hormoonvervanging

*Een chronische huidaandoening die niet systemisch behandeld hoeft te worden

*Patiënten zonder actieve ziekte in de afgelopen 5 jaar kunnen worden opgenomen maar alleen na overleg met de onderzoeksarts

*Patiënten met coeliakie die alleen door dieet onder controle wordt gehouden

* Vrouwen in de vruchtbare leeftijd (women of child bearing potential, WOCBP) moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben binnen 72 uur

voorafgaand aan de eerste dosis van de onderzoeksbehandeling; NB: vruchtbare vrouwen zijn gedefinieerd als premenopauzale vrouwen die zwanger kunnen worden (d.w.z. vrouwen die in de afgelopen 12 maanden enige tekenen hadden van menstruatie, met uitzondering van degenen die eerder een hysterectomie hebben ondergaan). Vrouwen met amenorroe gedurende 12 maanden of meer worden echter nog steeds geacht vruchtbaar te zijn als de amenorroe mogelijk het gevolg is van voorafgaande chemotherapie, anti-oestrogenen, laag lichaamsgewicht, ovariële suppressie of andere redenen.

* ZIE HET PROTOCOL VOOR VERDERE INCLUSIECRITERIA

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

*Patiënten met bekende hersenmetastasen of voorgeschiedenis van leptomeningeale carcinomatose;

*Hilaire leverlaesies dicht bij de galwegen die met RFA moeten worden behandeld;

*Voorgaande behandeling:

*Voorgeschiedenis van bestralingstherapie van de lever, bovenbuik of onderste thorax; voorgeschiedenis van radio-embolisatie van de lever;

*Zware operatie (zoals gedefinieerd door de onderzoeker) binnen 28 dagen vóór de eerste dosis van durvalumab en tremelimumab;

*Eerdere behandeling met een PD1- of PD-L1-remmer, waaronder durvalumab, een CTLA-4 waaronder tremelimumab of andere checkpoint-remmers of andere immunotherapie in de voorafgaande 12 maanden;

*Niet verdwenen toxiciteit van NCI CTCAE v 4.0 Graad *2 door eerdere antikankerbehandeling met uitzondering van alopecie, vitiligo en de laboratoriumwaarden die in de inclusiecriteria worden gedefinieerd

*Patiënten met een neuropathie van graad *2 worden per geval beoordeeld na overleg met de onderzoeksarts.

*Patiënten met irreversibele toxiciteit waarvan redelijkerwijs niet wordt verwacht dat het door de behandeling met durvalumab of tremelimumab zal verergeren kunnen alleen na overleg met de onderzoeksarts worden opgenomen;

*Huidig of eerder gebruik van immunosuppressiva binnen 14 dagen vóór de eerste dosis van durvalumab en tremelimumab met uitzondering van intranasale en geïnhalede corticosteroïden of systemische corticosteroïden waarbij fysiologische doses van 10 mg/dag prednison niet worden overschreden, of een gelijkwaardig dosis corticosteroïde, of steroïden als premedicatie voor overgevoeligheidsreacties (bijv. premedicatie voor een CT-scan);

*Ontvangst van levende verzwakte vaccinatie binnen 30 dagen vóór aanvang van het onderzoek of binnen 30 dagen van het ontvangen van durvalumab;

*Actieve of eerder gedocumenteerde immuunziekten of inflammatoire aandoeningen (waaronder inflammatoire longaandoeningen, interstiteel longlijden, inflammatoire darmziekte [bijv. colitis of de ziekte van Crohn], diverticulitis [met uitzondering van diverticulose], systemische lupus erythematosus, syndroom van Löfgren, of de ziekte van Wegener [granulomatose met polyangiitis, ziekte

van Graves, reumatoïde artritis, hypophysitis, uveitis, enz.]);

- *Voorgeschiedenis van allogene orgaantransplantatie;
- *Voorgeschiedenis van overgevoeligheid tegen durvalumab, tremelimumab of een van de hulpstoffen;
- *Ongecontroleerde bijkomende ziekte waaronder, maar niet beperkt tot:
- *Actieve infectie waaronder tuberculose (klinische evaluatie waaronder klinische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en radiografische bevindingen, en TB-test in overeenstemming met lokale praktijk), hepatitis B (bekend positief resultaat voor HBV oppervlakteantigeen (HBsAg)), hepatitis C, of humaan immunodeficiëntievirus (positieve HIV 1/2-antilichamen). Patiënten met een eerdere of verdwenen HBV-infectie (gedefinieerd als de aanwezigheid van het hepatitis B-kernantilichaam [anti-HBc] en afwezigheid van HBsAg) zijn geschikt. Patiënten die positief zijn voor het hepatitis C (HCV) antilichaam zijn alleen geschikt als de polymerasekettingreactie negatief is voor HCV RNA.
- *Actieve maagzweer of gastritis
- *Levercirrose CHILD B+, C
- *Actieve bloedings stoornissen
- *Voorgeschiedenis van primaire immunodeficiëntie;
- *Hartafwijkingen:
 - *Symptomatisch, congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, onstabiele angina pectoris, hartritmestoornissen
 - *Gemiddeld Qt-interval gecorrigeerd voor hartslag (QTc) ≥ 470 ms berekend uit 3 electrocardiogrammen (ecg's) met behulp van de correctie van Fredericia;
 - *Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of mannelijke of vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd die niet bereid zijn om effectieve anticonceptie toe te passen vanaf de screening tot 90 dagen na de laatste dosis van monotherapie met durvalumab of 180 dagen na de laatste dosis van de combinatietherapie met durvalumab + tremelimumab;
 - *Een psychologische, sociologische, geografische of familieomstandigheid die de naleving van het onderzoeksprotocol en het vervolgschema kan belemmeren; dergelijke omstandigheden moeten met de patiënt worden besproken vóór inschrijving in het onderzoek.

Belangrijke opmerking: Alle geschiktheidscriteria moeten worden nageleefd; in geval van een afwijking is een bespreking met het Headquaters EORTC en met de onderzoekscoördinator verplicht.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	28-05-2019
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-01-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2021
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
EudraCT	EUCTR2017-001375-22-NL
CCMO	NL64627.031.18