

Een fase 1b, open label, mono-centrum studie om de veiligheid van immunotherapie inductie met Tremelimumab en Durvalumab voorafgaand aan chemoradiotherapie en / of resectie te beoordelen bij de behandeling van lokaal geavanceerde NSCLC.

Gepubliceerd: 26-09-2018 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

Primaire doelstelling- Om de veiligheid van CIT-inductie te beoordelen met Tremelimumab en Durvalumab en CRT / R in stadium III NSCLC
Secundaire doelstellingen- Om de werkzaamheid van CIT-inductie met Tremelimumab en Durvalumab en CRT / R te...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55743

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Induction-1 trial

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Niet Kleincellige longkanker; longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, Opdrachtgever / sponsor: AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Chemoradiatie, immunotherapie, NSCLC., Resectie

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt is veiligheid. Behandeling wordt geacht veilig te zijn als bijwerkingen kunnen worden beheerd en patiënten hebben de geplande multimodaliteitsbehandeling voltooid, gedefinieerd door CIT-CRT / R.

Secundaire uitkomstmaten

Het hoofd secundaire eindpunt is het percentage patiënten met mediastinale en / of radiologische down-staging na CIT-inductie waardoor een volledige resectie mogelijk is.

De andere secundaire eindpunten omvatten:

- Eindpunten van de werkzaamheid
 - 1 jaar ziektebestrijdingspercentage (DCR)
 - Ziektevrije overleving (DFS)
 - Overall survival (OS)
 - Patologisch compleet antwoord
- veiligheidspunten:

- Het percentage van 3-4 en 5 behandelingsgerelateerde bijwerkingen die optreden tijdens CIT-CRT / R.
- Het aantal 3-4 en 5 behandelingsgerelateerde bijwerkingen die optreden tijdens de onderhoudsbehandeling en 3 maanden follow-up.
- Het tempo van immuungerelateerde bijwerkingen tijdens de behandeling
- Eindtermen voor vertalende onderzoeken:
 - Correlatie FDG opname met pathologische respons en ontsteking.
 - Pathologie
 - Ontwikkeling van een maatregel om de pathologische respons te beoordelen
 - Immunologie
 - Beschrijvende analyse van de ontwikkeling van een tumor-specifieke T-cel respons
 - Beschrijving van regionale vs. lokale immuunrespons
 - Vroege voorspellers van respons
 - ademanalyses:
 - Voorspellend voor respons op gecombineerde modaliteit immunotherapie bij basislijn
 - Vroege reactievoorspelling

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De behandeling van NSCLC stadium III is in het afgelopen decennium niet veranderd en met een mediane totale overleving van 24-30 maanden blijft deze relatief slecht. De pijler van de behandeling is gelijktijdige chemoradiotherapie (CRT) (Senan et al., 2016; van den Heuvel et al., 2014;

Walraven et al., 2016). Dit is een veeleisende behandeling die slechts voor 40-70% van de patiënten een optie is. Sequentiële CRT is een alternatief als de patiënt niet in staat is om een **gelijktijdige behandeling te krijgen of als de gemiddelde longdosis te hoog is.

Trimodaliteitsbehandeling (CRT gevolgd door een operatie) wordt geaccepteerd voor de zogenaamde superieure sulcus-tumor (ook wel Pancoast-tumor genoemd) en heeft aangetoond dat zowel de algehele overleving als de lokale ziektebeheersing verbeteren (Rusch, 2006). Echter, voor de andere stadium III NSCLC-ziekte blijft de additieve waarde van chirurgie controversieel.

Gecontroleerde onderzoeken hebben geen overlevingsvoordeel aangetoond, maar bij zorgvuldig geselecteerde patiënten wordt een betere overleving waargenomen vergeleken met niet-gereceerde patiënten (Dickhoff et al., 2016). De multidisciplinaire bijeenkomst (MDM) blijft cruciaal voor de selectie van patiënten (Dickhoff et al., 2014). De enige betrouwbare prognostische variabelen zijn down-staging en complete pathologische respons (Blaauwgeers et al., 2013). Ongeveer 50% van de patiënten wordt medisch ongeschikt geacht vanwege een slechte longfunctie, leeftijd of co-morbiditeit.

Het is nooit aangetoond dat inductiebehandeling de uitkomst van de gecombineerde modaliteitsbehandeling van stadium III-ziekte verbetert, een feit dat is verklaard door de slechte werking van chemotherapie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling

- Om de veiligheid van CIT-inductie te beoordelen met Tremelimumab en Durvalumab en CRT / R in stadium III NSCLC

Secundaire doelstellingen

- Om de werkzaamheid van CIT-inductie met Tremelimumab en Durvalumab en CRT / R te beoordelen door radiologische en / of pathologische downstaging tot stand te brengen met een combinatie van PET-CT, EBUS en / of mediastinoscopie en indien haalbaar vooraf een resectie bij fase III NSCLC
- Om correlatieven in het bloed en de tumor te beoordelen op CIT-inductie door Tremelimumab en Durvalumab

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, fase 1b, monocenter onderzoek voor 34 patiënten met lokaal gevorderde NSCLC waarbij gekeken wordt naar de veiligheid van immunotheapie met Tremelimumab en Durvalumab voorafgaand aan chemoradiatie en/of een resectie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Tijdens de haalbaarheidsfase van de proef in het eerste cohort, cohort 1A, worden 6 patiënten behandeld met een kuur van Durvalumab 1500mg plus Tremelimumab 75mg via

IV-infusie gevolgd door een 2e kuur van Durvalumab 1500mg IV, 4 weken na de eerste. Bij gebrek aan veiligheidskwesties, in het volgende cohort, cohort 2A, worden 6 patiënten behandeld met 1 kuur hoge dosis Durvalumab 1500mg plus Tremelimumab 300mg via IV infusie, gevolgd door een eenmalige dosis Durvalumab 1500mg. Na de uitkomst van het safety cohort 2A is er besloten dat er een extra safety cohort toe te voegen waarbij 1 kuur hoge dosis Durvalumab 1500mg plus Tremelimumab 300mg via IV infusie wordt gegeven. Nog eens 22 patiënten worden behandeld in het expansiecohort, cohort 3B, als zij dit goed verdragen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten kunnen last krijgen van diarree, vermoeidheid, misselijkheid, kortademigheid, jeuk, huiduitslag, toegenomen amylase, verminderde eetlust, pyrexie, verhoogde ALT, hoest, colitis en verhoogde lipase.

De doelgroep heeft een kleine, hoewel belangrijke kans op genezing met de huidige standaard van zorgbehandeling. Zo is het van vitaal belang dat de patiënt tenminste profiteren van de standaard therapie. De interventie dient NIET te voorkomen dat de patiënt de definitieve geplande behandeling, gedefinieerd door CRT / R, ontvangt. Door immuun-inductie vertragen we het begin van de standaardtherapie.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Schriftelijk toestemming voor deelname, schriftelijke en gedateerde toestemming verklaring voorafgaand aan de studie specifieke procedures.
2. Mannen of vrouwen van 18 jaar of ouder.
3. WHO performance score van 0 of 1.
4. Pathologisch bewezen NSCLC stadium III of inoperabel stadium II (cT1-3N0-1), volgens de 8e editie van de AJCC-stadiering, met een klinische indicatie voor gelijktijdige chemo-bestraling.
5. Gewicht >30kg
6. Patiënten met locoregionale recidiverende longtumoren na een operatie of een tweede primaire tumor komen in aanmerking, tenzij een pneumonectomie is uitgevoerd.
7. Negatieve zwangerschapstest (urine of serum) voor vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd.
8. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd stemmen in met onthouding van heteroseksuele gemeenschap of maken gebruik van voorbehoedingsmethoden die een falingspercentage van $\leq 1\%$ per jaar, tijdens de behandelingsperiode en ten minste 180 dagen na de laatste dosis van Durvalumab en Tremelimumab combinatie therapie of 1 maand na de laatste dosis chemotherapie.
9. Voldoende orgaanfunctie. Minimum vereiste laboratoriumgegevens: zie de tabel in het protocol.
10. Alle acute toxiciteitseffecten van een voorafgaande radiotherapie, chemotherapie of chirurgische procedure moeten opgelost zijn tot graad ≤ 1 , behalve alopecia (elk graad). Patiënten met een graad ≥ 2 neuropathie worden per geval beoordeeld na overleg met de arts.
11. Patiënten moeten operabel zijn en voldoen aan de volgende punten:
 - a. Voldoende cardiopulmonale functie (Brunelli, Kim, Berger, & Addrizzo-Harris, 2013)
 - b. Geen belangrijke contra-indicaties voor operatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten met een dyspneu graad 3 of erger bij de baseline (volgens CTCAE versie 4.03).
2. Voorgaande radiotherapie van de thorax.
3. Deelname aan een andere klinische studie met een onderzoeksproduct gedurende de laatste 4 weken.
4. Gelijktijdige inschrijving in een andere klinische studie, tenzij het een observationele (niet-interventionele) klinische studie of de vervolgperiode van een interventieonderzoek is.
5. Recente grote operatie binnen 4 weken voor aanvang van de studie (met uitzondering van de plaatsing van vasculaire toegang) dat voorkomt dat chemotherapie kan worden gegeven.
6. Ongecontroleerde bijkomende ziekte, inclusief maar niet beperkt tot, aanwezige of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, onstabiele angina pectoris, hartritmestoornissen, interstitiële longziekte, ernstige chronische gastro-intestinale aandoeningen in verband met diarree of psychiatrische ziekte / sociale situaties dat de naleving van de studiebehoefte zou beperken, het risico op het oplopen van AE's aanzienlijk vergroten of het vermogen van de patiënt om schriftelijke toestemming te geven.
7. Aanwezigheid van een psychologische, familiale, sociologische of geografische aandoening die de naleving van het studieprotocol en het vervolgschema mogelijk belemmert; Deze voorwaarden moeten met de patiënt besproken worden alvorens de patiënt in de studie gaat.
8. elke conditie die naar de mening van de onderzoeker zou leiden tot een belemmering van de evaluatie van de CRT of de interpretatie van de veiligheid van de patiënt of de resultaten van de studie.
9. Patiënten met onomkeerbare toxiciteit waarvan niet verwacht wordt dat ze verergerd door behandeling met Durvalumab of Tremelimumab, kunnen alleen na overleg met de arts in aanmerking komen.
10. Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immuun- of ontstekingsstoornissen (waaronder ontstekingsdarmziekte [bijv. Colitis of Crohn's ziekte], diverticulitis [met uitzondering van diverticulose], systemische lupus erythematosus, Sarcoidosis syndroom of Wegener syndroom [granulomatose met polyangiitis, Graves ' ziekte, reumatoïde artritis, hypofysitis, uveitis, enz.)). Hieronder staan uitzonderingen op dit criterium:
 - a. Patiënten met vitiligo of alopecia
 - b. Patiënten met hypothyreoïdie (bijv. Hashimoto syndroom) stabiel op hormoonvervanging
 - c. Elke chronische huidconditie die geen systematische therapie vereist
 - d. Patiënten zonder actieve ziekte in de afgelopen 5 jaar kunnen worden opgenomen, maar alleen na overleg met de studiearts
 - e. Patiënten met coeliakie gecontroleerd door alleen dieet
11. Het door de patiënt niet naleven van afspraken, die naar de mening van de

onderzoeker of sponsor, de terugtrekking garandeert; bijv. weigering te houden aan geplande bezoeken.

12. Algemene contra-indicaties voor immunotherapie:

- a. Actieve infectie waaronder tuberculose (klinische evaluatie die klinische geschiedenis, lichamelijk onderzoek en radiografische bevindingen omvat, en TB-test in overeenstemming met de lokale praktijk), hepatitis B (bekend positief HBV-oppervlakantigenant (HBsAg) resultaat), hepatitis C of humaan immunodeficiëntievirus (positieve HIV 1/2 antilichamen). Patiënten met een verleden of opgeloste HBV-infectie (gedefinieerd als de aanwezigheid van hepatitis B-antilichaam [anti-HBc] en afwezigheid van HBsAg) komen in aanmerking. Patiënten die positief zijn voor hepatitis C (HCV) antilichaam komen alleen in aanmerking als polymerase kettingreactie negatief is voor HCV RNA.
 - b. Het krijgen van een vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan inschrijving of het nodig zijn van het vaccin tijdens de studie.
 - c. Voorafgaande behandeling met CD137-agonisten of immunotherapie checkpoint-blokkade, waaronder anti-CTLA-4, anti-PD-1 of anti-PD-L1 therapeutische antilichamen.
 - d. Behandeling met systemische immunostimulerende middelen (met inbegrip van maar niet beperkt tot interferonen of IL-2) binnen 14 dagen of vijf halveringstijden van het geneesmiddel (welke ook al korter is) voorafgaand aan inschrijving. Huidig of eerder gebruik van immunosuppressieve medicatie binnen 14 dagen voor de eerste dosis Durvalumab of Tremelimumab. Hieronder staan uitzonderingen op dit criterium:
 - Intranasale, inhalatie, op de huid steroïden of lokale steroïde injecties (bijv. Intraarticulaire injectie)
 - Systemische corticosteroïden bij fysiologische doses niet meer dan $<< 10$ mg / dag $>>$ van prednison of het equivalent daarvan
 - Steroïden als premedicatie voor overgevoelighedsreacties (bijv. CT-scan premedicatie)
 - Patiënten die acute, lage dosis, systemische immunosuppressieve medicijnen hebben ontvangen (bijvoorbeeld eenmalige dosis dexamethason voor misselijkheid) kunnen ingeschreven worden in de studie. Het gebruik van inhalatiecorticosteroïden voor chronische obstructieve longziekte, mineralocorticoïden (bijv. Fludrocortison) voor patiënten met orthostatische hypotensie en lage dosis aanvullende corticosteroïden voor adrenocortische insufficiëntie zijn toegestaan.
13. Geschiedenis van idiopathische pulmonale fibrose (met inbegrip van bronchiolitis obliterans met organiserende longontsteking) of bewijs van actieve pneumonitis bij de screenings CT-scan van de thorax. Geschiedenis van stralingspneumonitis in het stralingsveld (fibrose) is toegestaan.
14. Geschiedenis van leptomeningale carcinomatose.
15. Geschiedenis van actieve primaire immunodeficiëntie.
16. Geschiedenis van allogene transplantatie.
17. Ernstige infecties binnen 28 dagen voor start studie, inclusief, maar niet beperkt tot, ziekenhuisopname voor complicaties van infectie, bacteriëmie of ernstige longontsteking;

- Ontvangen van orale of IV antibiotica binnen 2 weken voor inschrijving.
Patiënten die profylactische antibiotica ontvangen (bijvoorbeeld ter preventie van een urineweginfectie of chronische obstructieve longziekte) komen in aanmerking.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 11-01-2019

Aantal proefpersonen: 34

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Alimta

Generieke naam: Pemetrexed

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Cisplatine

Generieke naam: Cisplatine

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Gemcitabine

Generieke naam: Gemcitabine

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-10-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2021
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	EUCTR2017-003800-28-NL
CCMO	NL63233.031.17

Resultaten

Einddatum onderzoek: 04-11-2024

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely