

Sarcomen en DDR remmers; een neoadjuvante fase I studie met gecombineerde behandelingsvormen

Gepubliceerd: 07-12-2021 Laatste bijgewerkt: 09-11-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514907-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Om het veiligheids- en tolerantie profiel te bereiken in de pre- en postoperatieve periode (tot 30 dagen post-chirurgie) van de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Skeletspierstelsel- en bindweefselneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56068

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

SADDRIN-1

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

sarcomen, weke delen tumoren

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Astra Zeneca,AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DDR remmers, radiotherapie, sarcomen, weke delen tumoren

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Onderzocht wordt het veiligheid- en tolereerbaarheids profiel in de pre-en peri-operatieve periode (tot 30 dagen post-chirurgie) bij nieuw gediagnosticeerde, niet-metastatische weke delen sarcoom patiënten, gebaseerd op DDR-i, CMT gebaseerd op de systemische toxiciteit als ook de wond genezing post-chirurgie en om vast te stellen wat de RP2D is om verder te onderzoeken

Secundaire uitkomstmaten

NA

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ondanks verbeteringen in chirurgie en radiotherapie behandeling voor weke delen sarcoom (STS) patiënten, is er nog steeds lokale terugkeer van de ziekte. De meeste subtypes van STS zijn radioresistent en immunoiresistent. Onderzoeken in radiosensitiviteit gecombineerd met systemische middelen in neoadjuvante setting kan mogelijk leiden tot een verhoging van de pathologische respons, een verhoogde kans op een R0 resectie en dus minder terugkeer. RT draagt bij aan een DNA schade. Normale cellen zijn in staat op dit te herstellen voordat de volgende fractie wordt gegeven door het intacte DDR. Vaak hebben tumorcellen (deels of geheel) defecten in de DDR paden waardoor men gevoeliger is voor bestraling dan normale weefsels. Remmers op het gebied van DDR paden in combinatie met RT kan verder onderzocht worden. Klinische studies over radiosensitiviteit bij STS in combinatie van RT en DDR remmers zijn nodig. In deze studie is de DDR remmer AZD1390 gericht op ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated). Daarnaast toont onderzoek dat DDR inhibitors gecombineerd met radiotherapie sarcoom cellijnen sensitief voor immunotherapie maken.

Doel van het onderzoek

2 - Sarcomen en DDR remmers; een neoadjuvante fase I studie met gecombineerde behand ... 25-05-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514907-32-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Om het veiligheids- en tolerantie profiel te bereiken in de pre- en postoperatieve periode (tot 30 dagen post-chirurgie) van de gecombineerde behandeling door DDRi inname en radiotherapie gelijktijdig te geven bij nieuw-gediagnosticeerde, niet-metastatische weke delen sarcoom patiënten met DDRi gebaseerde combinatie behandeling, speciaal gericht op systemische toxiciteit, wondgenezing post-chirurgisch en het definiëren van de RP2D als basis voor verder onderzoek.

Onderzoeksopzet

Een prospectieve fase I klinische studie die onderzoekt of AZD1390+RT of AZD1390+durvalumab, waar de RT dosis standaard 25x2Gy blijft en de standaard dosis durvalumab ongewijzigd blijft, maar de dosering van AZD1390 wordt geëscaleerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Pre-operatieve radiotherapie met een totale dosering van 25x2Gy, met een overall behandel periode van 5 weken in combinatie met of dose-escalerende AZD1390 en met of zonder standaard dosis durvalumab gevolgd door chirurgie. Zowel radiotherapie als chirurgie zijn geen studie behandeling; dit is standaard zorg

Inschatting van belasting en risico

Patiënt wordt blootgesteld aan de lokale en systemische toxiciteit van de combinatietherapie van radiotherapie en AZD1390 met of zonder durvalumab. Mogelijk treedt er wondcomplicatie op na de chirurgie. Mogelijk heeft de patient voordeel van een hogere controle graad door de studiemedicatie radiosensitisering.

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)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Histologisch bevestigd nieuw gediagnosticeerd intermediair tot hoog gradig weke delen sarcoom gelokaliseerd in de ledematen of de buik- en borstwand waarvoor de standaard behande surgery;
- Patienten gestageerd door tenminste een CT scan van de borstwand (en een van de buik indien een myxoid liposarcoma). Stagering mag ook via FDG-PET scan en/of total body MRI scans. De stagering mag geen metastatische ziekte laten zien. Maar bij een laag metastatische graad die niet de behandeling van radiotherapie en chirurgie belemmert dan mag patient deelnemen.
- WHO Performance Status ≤ 2 ;
- Mogelijkheid en bereidheid tot pre-operatieve RT;
- Mogelijkheid en bereidheid tot chirurgie;
- Mogelijkheid en bereidheid om follow-up visites te doen;
- Mogelijkheid en bereidheid om orale medicatie in te nemen;
- leeftijd ≥ 18 years;
- Lichaamsgewicht > 30 kg
- Levensverwachting moet minstens 12 weken zijn
- Goede orgaanfuncties zoals genoemd in Tabel 4
- Getekend informed consent voor start studie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Pathologische diagnose

- Patiënten met een weke delen sarcoom gelokaliseerd boven de clavicula's.
- Patienten met terugkerende sarcomen die eerder RT op het te bestralen gebied hebben gehad (indien het primaire sarcoom alleen chirurgie heeft ondergaan is patient eligible);
- Ewing sarcoom en andere PNET familiale tumoren, rhabdomyosarcoom (zowel bij kinderen als volwassenen), bot sarcoom;

Gelijktijdige behandeling

- Plannen tot het geven van neoadjuvant chemotherapie tussen RT en definitieve chirurgie (neoadjuvant chemotherapie voor RT is toegestaan);
- Het voornemen van een geïsoleerde limb perfusie, in plaats van een tumor resectie;
- Bestralingen waarbij meer dan 30% van het beenmerg in het bestralingsveld ligt, of met een breed bestralingsveld binnen 4 weken na de eerste dosis van durvalumab.

Medische geschiedenis

- Eerdere maligniteit behalve een andere maligniteit langer dan 5 jaar geleden, of compleet verwijderd niet-melanoom huidkanker of succesvol behandeld carcinoom in situ;
- Eerdere recente chirurgische ingreep binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis durvalumab, met de uitzondering van kleine chirurgische ingrepen zoals ingrepen waarbij alleen plaatselijke verdoving nodig is.
- Voorgeschiedenis van interstitiële longziekte (ILD), door geneesmiddelen veroorzaakte ILD, bestralingspneumonitis waarvoor behandeling met steroiden nodig was, of enige aanwijzingen voor klinisch actieve interstitiële longziekte
- Voorgeschiedenis of aanwezigheid van myopathie of verhoogde creatinekinase (CK) $>5 \times \text{ULN}$ bij 2 gelegenheden bij screening. CK mag niet worden gemeten na zware inspanning of in aanwezigheid van een alternatieve oorzaak van CK-verhoging, wat de interpretatie van de resultaten kan beïnvloeden. Als de CK-niveaus bij aanvang van de studie significant verhoogd zijn ($>5 \times \text{ULN}$), moet binnen 5-7 dagen een bevestigingstest worden uitgevoerd. Als de herhalingstest een baseline CK $>5 \times \text{ULN}$ bevestigt, mag de behandeling niet worden gestart.
- Voorgeschiedenis en/of aanwezigheid van COVID-19: (a) eerder ernstig beloop van COVID-19 (d.w.z. ziekenhuisopname, extracorporale membraanoxygenatie, mechanisch beademd), (b) klinische tekenen en symptomen die overeenkomen met COVID-19, bijv. koorts, droge hoest, dyspneu, keelpijn, vermoeidheid of bevestigde huidige infectie door geschikte laboratoriumtest in de afgelopen 4 weken voorafgaand aan screening;

Hartfunctie

- Gestoorde hartfunctie gedefinieerd als een myocardinfarct binnen zes maanden

na registratie in het onderzoek, NYHA-klasse II/III/IV hartfalen, instabiele angina pectoris of instabiele hartritmestoornissen;

- Een van de volgende hartcriteria:

- o Gemiddeld gecorrigeerd QT-interval (QTcF) > 470 msec in rust, verkregen uit 3 elektrocardiogrammen (ECG's) (QTc-interval wordt berekend met de formule van Fridericia);

- o Klinisch belangrijke afwijkingen in ritme, geleiding of morfologie van het ECG in rust, bijvoorbeeld volledig linkerbundeltakblok, derdegraads hartblok;

- o Alle factoren die het risico op QTc-verlenging of het risico op aritmische voorvallen verhogen, zoals hartfalen, hypokaliëmie, congenitaal lang QT-syndroom, familiegeschiedenis van lang QT-syndroom of onverklaarde plotselinge dood onder de 40 jaar. Patiënten die stabiel zijn en gelijktijdig medicijnen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen, kunnen toestemming krijgen om deel te nemen aan het onderzoek op voorwaarde dat hun gemiddelde gecorrigeerde QT-interval (QTcF) in rust < 470 msec is bij baseline en na bespreking met de medisch monitor;

Gelijktijdig en voortijdig gebruik van medicatie

- Gelijktijdige behandeling met medicijnen die genoemd staan in de lijst

"verboden en uitgesloten"

- Behandeling met matige en strenge remmers en inductie van CYP3A4 binnen 2 weken voor de eerste studie inname (bij St Janskruid is dit 3 weken).

- Bekend met een allergie of overgevoelig voor één van de onderzoeksmiddelen of voor één van de hulpstoffen in het onderzoeksmiddel

Voortijdige en gelijktijdige klinische trials

- Deelname aan een andere studie met een onderzoeksmiddel in de laatste 3 maanden

- Gelijktijdige inclusie in een andere studie, behalve als het gaat om een observationele (niet-therapeutische interventie) klinische studie of tijdens de follow-up van een interventie studie.

Anders

- Enige psychologische, familiale, sociologische of geografische condities die de studie behandeling en FUP volgens protocol kan belemmeren; deze condities moeten met de patiënt worden besproken voordat patient in de studie wordt geregistreerd;

- De onderzoeker beoordeelt dat de patient niet kan deelnemen aan de studie wanneer patient niet kan voldoen aan de studieprocedures, beperkingen en vereisten.

- Vrouwelijke patienten die zwanger zijn of borstvoeding geven;

- Mannelijke of vrouwelijke patienten die vruchtbaar zijn maar niet bereid zijn om anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 18-07-2022

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: AZD1390

Generieke naam: AZD1390

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: IMFINZI

Generieke naam: Durvalumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-12-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC NedMec

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-04-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-02-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2024
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
CTIS	CTIS2024-514907-32-00
EudraCT	EUCTR2021-000042-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT05116254
CCMO	NL76411.031.21