

Fase Ib/II studie die veiligheid en effectiviteit van de combinatie van ipilimumab met radiofrequente ablatie (RFA) in patienten met irresectabele levermetastases van oogmelanoom (SECIRA-UM)

Gepubliceerd: 02-12-2011 Laatste bijgewerkt: 01-05-2024

Het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van de combinatie van RFA en ipilimumab bij patiënten met inoperabel, pathologisch bevestigd levermetastases van het oogmelanoom.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON41385

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

RFA in combinatie met ipilimumab bij oogmelanoom/SECIRA-UM

Aandoening

- Oogneoplasmata

Synoniemen aandoening

oculair melanoom, oogmelanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ipilimumab, levermetastasen, ooglansmelanoom, RFA

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van de veiligheid en verdraagzaamheid, DLTs, MTD en aanbevolen fase

2 dosis (RPTD) van de combinatie van ipilimumab met RFA bij patiënten met

inoperabel, histologisch en cytologisch bevestigde levermetastasen van

ooglansmelanoom in het fase Ib-deel van de studie.

Het bepalen van de werkzaamheid en veiligheid in het fase II-deel van de

studie.

Secundaire uitkomstmaten

* OS

* irPFS

* Klinische respons (volgens RECIST 1.1)

* Duur van de respons

* Reactie op basis van MHC expressie op de melanoomcellen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ooglansmelanoom is een zeldzame maligniteit (0,6 tot 0,7 gevallen/100.000/jaar) met, in het geval van een gemetastaseerd stadium, een slechte prognose voor de respons op de behandeling en overleving. Het heeft een opmerkelijk hematogeen

uitzaaiingspatroon, meestal naar de lever (60%) en de longen (25%). Tussen 1980 en 2008 werden slechts 28 fase I-II studies uitgevoerd bij ooglomelanoompatiënten, geen van hen zagen overtuigende verbeteringen van de totale overleving. De huidige aanpak met chemoembolisatie, met op cisplatine gebaseerde kuren, of intrahepatische slagaderlijke toediening van fotemustin, resulteerde in een respons tot 40% zonder verlenging van de totale overleving na 12 maanden. In 2 fase III-studies is aangetoond dat ipilimumab de totale overleving van melanoom verbeterd, en het lijkt ook invloed te hebben op ooglomelanoom. Op basis van pre-klinische gegevens en de waargenomen activiteit van ipilimumab als monotherapie bij ooglomelanoom, zal deze studie de veiligheid en werkzaamheid van een combinatie van RFA en ipilimumab bij ooglomelanoompatiënten met inoperabele levermetastasen testen.

Doel van het onderzoek

Het evalueren van de veiligheid en werkzaamheid van de combinatie van RFA en ipilimumab bij patiënten met inoperabel, pathologisch bevestigd levermetastasen van het ooglomelanoom.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label, niet-gerandomiseerd, single center, fase Ib/II-onderzoek, die de werkzaamheid (bepaald met RECIST 1.1) en de veiligheid van de combinatie van RFA en ipilimumab onderzoekt bij patiënten met ten minste twee inoperabele levermetastasen van het ooglomelanoom als eerste lijn systemische behandeling. In totaal worden maximaal 44 patiënten geïncleudeerd. Het begint met een dosisescalatie afhankelijk van toxiciteit per 3 patiënten in cohorten. Allereerst wordt 0,3 mg/kg ipilimumab toegediend, tweede cohort 3 mg/kg en het derde cohort 10 mg/kg. Daarna worden er nog tot 38 patiënten behandeld met de optimale dosering.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënt zal radiofrequente ablatie op een levermetastase ondergaan, en er wordt een biopt genomen van een levermetastase. Vervolgens krijgt de patiënt vier ipilimumabkuren. Ook worden er biopten genomen na de 4 kuren ipilimumab.

Inschatting van belasting en risico

Resultaten van de twee fase 3-studies laten zien dat Ipilimumab in gemetastaseerd melanoom effectief is en de 2-jaars overleving verbetert van 23,5% (eenmalige behandeling) naar 28,5% (in combinatie met DTIC). Geen van de 28 fase-I-II-studies die in ooglomelanoompatiënten uitgevoerd waren tussen 1980 en 2008 toonde verbeteringen van OS. De huidige aanpak met chemo-embolisatie, met op cisplatine gebaseerde kuren of intrahepatische

slagader toediening van fotemustin, resulteerde in lokale respons tot 40% zonder enige systemische reactie, noch het verbeteren van de OS. Daarom moet worden geconcludeerd dat er geen standaardtherapie voor stadium IV oogmelanoompatiënten beschikbaar is.

Aanzienlijke reducties in totale tumorlast, inclusief uitzaaiingen in de huid, long-, en/of andere viscerale sites, werden gezien na behandeling met ipilimumab van niet-oculair melanoom. Meer dan de helft van de responsen werden gezien bij patiënten met een geëncenseerde M1B of M1C gevorderd melanoom, die het meest resistent is tegen geregistreerde behandelingen.

In een extended access programma met ipilimumab is maar weinig ervaring opgedaan voor wat betreft de invloed van ipilimumab bij oogmelanoom. Er zijn alleen preklinische gegevens beschikbaar waaruit de synergie blijkt tussen ipilimumab en de RFA-behandeling (zie paragraaf 1.2 van het protocol).

Behandeling met ipilimumab heeft karakteristieke orgaanspecifieke inflammatoire irAEs laten zien, meestal tijdens de inductiebehandeling. IrAEs waren over het algemeen binnen enkele dagen tot weken na de beëindiging van de therapie opgelost of konden worden behandeld met corticosteroïden of andere anti-inflammatoire middelen, afhankelijk van de ernst. De opgedane klinische ervaring resulteerde in gedetailleerde algoritmen voor de behandeling van de bijwerkingen. Vooral wanneer irAEs vroeg worden herkend en de patiënten bijtijds kunnen worden behandeld, kan dit het risico op ernstigere complicaties, zoals GI perforatie / colectomie of leverfalen, minimaliseren.

Percutane RFA van metastasen kan worden beschouwd als een veilige procedure met een sterftecijfer variërend van 0 -0,3% en het voorkomen van ernstige complicaties variërend 0,9-4,6%.

RFA van een levermetastase zou kunnen leiden tot een ontstekingsreactie in de lever, wat leidt tot een hogere kans op ipilimumabgeïnduceerde auto-immuun-hepatitis, in vergelijking met ipilimumab als monotherapie.

Graad 3 of 4 hepatitis werd niet waargenomen in fase II- en III-studies met ipilimumab 3mg/kg als monotherapie, maar wel in combinatie met GP100 vaccinatie of DTIC chemotherapie, bij 0,3-1,2% van de patiënten. Deze irAE is daarom gedefinieerd als een belangrijke DLT, en wordt het meegenomen in de vroege analyse van de studie, waarbij het als stopregel ingesteld is.

Gezien de behoefte voor een behandeling voor oogmelanoom, en de waargenomen systemische respons op ipilimumab in het expanded access programma, is de algehele risico-batenverhouding voor oogmelanoompatiënten die volgens dit protocol behandeld zullen worden, daarom op zijn minst vergelijkbaar of zelfs beter dan andere best supportive care opties.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

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)

1. Volwassenen van ten minste 18 jaar oud
2. World Health Organization (WHO) Performance Status 0 of I
3. Histologisch of cytologisch bevestigd inoperabel uitgezaaid oogmelanoom
4. Patiënt moet ten minste twee levermetastasen (een irRC meetbare) hebben
5. Geen voorafgaande systemische behandeling (inclusief chemotherapie, vaccintherapie, monoklonale antigeenbehandeling, IL-2 of chemoembolisatie)
6. Lokale behandeling van uveale melanoommetastasen is toegestaan, behalve chemotherapiebevattende procedures (bijv. chemoembolisatie), en als patiënten bij inclusie in tenminste 2 meetbare laesies progressief zijn .
7. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten akkoord gaan met een betrouwbare vorm van anticonceptie tijdens de behandelperiode en gedurende ten minste 70 dagen na de laatste

dosis van de studiemedicatie

8. LDH $\leq$ 2x ULN

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Cerebrale of meningeaal uitgezaaid oogmelanoom
2. Patiënten met een actieve auto-immuunziekte of een gedocumenteerde geschiedenis van auto-immuunziekte, of geschiedenis van een syndroom welke systemische steroïden of immunosuppressiva vereist, met uitzondering van patiënten met vitiligo of astma bij kinderen / atopie;
3. Actieve infectie die behandeling behoeft, positieve serologie voor hepatitis B oppervlakte-antigeen of hepatitis C ribonucleïnezuur (RNA)
4. Geschiedenis van of huidige immuundeficiëntie, splenectomie of miltbestraling, allogene stamceltransplantatie;
5. Zwangerschap of het geven van borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 18-05-2012

Aantal proefpersonen: 38

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Yervoy

Generieke naam: Ipilimumab
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-12-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-01-2016
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	EUCTR2011-004200-38-NL
CCMO	NL37985.031.11