

Het Galvanize Therapeutics-onderzoek betreffende niet-kleincellige longkanker in een vroeg stadium en de behandeling en resectie ervan

Gepubliceerd: 18-05-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Evaluatie van de veiligheid en initiële haalbaarheid van de PEF-behandeling van NSCLC-tumoren voorafgaand aan chirurgische resectie.

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50784

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

INCITE ES

Aandoening

- Ademhalingsorgaan- en mediastinale neoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

longkanker, Niet-kleincellig longcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Galvanize Therapeutics Inc.

Overige ondersteuning: Galvanize Therapeutics;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Behandeling met pulserende elektrische velden (PEF), Initiële haalbaarheid, NSCLC tumor, Veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire veiligheidsanalyse is het percentage van hulpmiddel- en/of proceduregerelateerde ernstige ongewenste voorvallen (serious adverse events, SAE*s) als gevolg van de initiële PEF-behandeling tot en met chirurgische resectie (ongeveer 30 dagen later).

De klinische bruikbaarheid wordt beoordeeld met behulp van de volgende maatstaven:

- Technisch succes, gedefinieerd als de frequentie waarmee een clinicus toegang kan krijgen tot de indextumor en PEF-energie kan toedienen
- Een beoordeling van de behandelde zone op basis van het gerecepteerde monster
- Veranderingen in bloedmonsters afgenomen na de behandeling ten opzichte van de monsters afgenomen voorafgaand aan de behandeling, waaronder:
 - o Veranderingen in fenotypes van lymfocyten die zijn geanalyseerd met flowcytometrie (bijvoorbeeld CD3+, CD4+, CD8+ enz.)
 - o Veranderingen in serumwaarden van cytokines en mediators met behulp van een ELISA-test of een andere methode (bijvoorbeeld IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 enz.)
- Karakterisering van de immunologische respons in tumorweefselmonsters genomen

na de behandeling vergeleken met bipten genomen voorafgaand aan de behandeling, waaronder:

- o Veranderingen in histopathologische beoordeling van de immuunrespons (PD-1-/PD-L1-marker, tumorinfiltrerende lymfocyten, populatie van dendritische cellen, Treg-populatie)
- o Vergelijking van moleculaire NGS-analyse van tumormonsters genomen voor en na de behandeling
- o Histologische beoordeling van gereceerde lymfeklieren

Secundaire uitkomstmaten

De veiligheid wordt ook geëvalueerd met behulp van een algemene en histologische beoordeling van het gereceerde monster, met inbegrip van effecten op eventuele aangrenzende bronchiën en vasculatuur, en met het verzamelen van ongewenste voorvallen (adverse events, AE*s) en ernstige ongewenste voorvallen.

AE*s en SAE*s worden samengevat met behulp van een standaard medisch, gecodeerd woordenboek (MedDRA). AE*s en SAE*s worden ook samengevat op basis van Common Terminology for Adverse Events (CTCAE) versie 5.0, verband met het hulpmiddel en/of de procedure, en binnen afzonderlijke tijdsbestekken ten opzichte van de indexprocedure.

Verder worden ook wijzigingen in de geplande, chirurgische benadering als gevolg van de indexprocedure, mortaliteit 30 dagen na de chirurgische ingreep en het percentage van chirurgische complicaties als gevolg van de

PEF-behandeling verzameld en beoordeeld.

Aanvullende exploratieve eindpunten zijn onder meer:

- Verandering van de grootte van de indextumor na PEF (radiografisch gemeten in 3 axiale vlakken) in vergelijking met de CT-scan uitgevoerd voorafgaand aan de PEF-behandeling
- Pathologische respons (PR) van de indextumor bij chirurgische resectie (gemeten als % van levensvatbare tumor die overblijft)
- Beoordeling van veranderingen in bronchoalveolaire lavage (BAL)-monsters genomen voorafgaand aan de behandeling en na de PEF-procedure (genomen net vóór de resectie)
- Uitkomsten zoals beoordeeld met progressievrije overleving (progression free survival, PFS) en totale overleving (overall survival, OS) na 12 maanden

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is de meest voorkomende kanker bij mannen en de derde meest voorkomende kanker bij vrouwen. NSCLC is het meest voorkomende type longkanker dat zo'n 84% van alle diagnoses van longkanker voor zijn rekening neemt, waarvan 40% met een gevorderd stadium [Jemal 2007], waaronder lokaal gevorderde en gemetastaseerde NSCLC [Cancer Facts & Figures, ACS]. In het algemeen zijn NSCLC's in een vroeg stadium niet zeer gevoelig voor chemotherapie en worden ze behandeld met chirurgische resectie, waarbij indien mogelijk genezing het doel is. Voor kleine NSCLC's zijn de uitkomsten na chirurgische resectie goed, waarbij het overlevingspercentage > 90% is na één jaar en overleving na vijf jaar varieert van 50% tot 70% [van den Berg 2015]. Hoewel chirurgische resectie op lange termijn de beste uitkomsten biedt voor NSCLC in een vroeg stadium (in vergelijking met bestraling, chemotherapie of ablatie), komen niet alle patiënten in aanmerking voor de ingreep vanwege de locatie van de tumor, de progressie van de tumor, comorbiditeiten en andere redenen. Daardoor blijft een

belangrijke behoefte onbeantwoord. Beschikbare behandelingsopties voor niet-chirurgische kandidaten bestaan uit traditionele chemotherapie, bestraling en focale ablatie.

Ondanks de ontwikkeling van bijkomende behandelingen is het totale overlevingspercentage voor NSCLC in de laatste 30 jaar helaas slechts licht verbeterd van 13% in de jaren 70 van de vorige eeuw tot 21,7% in 2019 [American Lung Association, State of Lung Cancer 2019]. Recent is gebleken dat doelgerichte moleculaire therapieën veelbelovend zijn om betere uitkomsten te kunnen verkrijgen, maar deze behandelingen zijn alleen gunstig bij subgroepen van tumoren met de gepaste genomische wijziging. Bovendien heeft vooruitgang in immunotherapie het potentieel van immunotherapieën op basis van oncologie voor NSCLC in de spotlights gezet, hoewel slechts een klein percentage van de patiënten effectief op de behandeling reageert. Hierdoor blijft er een belangrijke behoefte bestaan aan effectievere therapeutische strategieën om de uitkomst bij patiënten met NSCLC verder te verbeteren.

De toediening van pulserende elektrische velden (pulsed electric fields, PEF*s) is een nieuwe techniek waar momenteel onderzoek naar wordt verricht voor een aantal klinische indicaties. De toediening van PEF*s kan celdood induceren door de toediening van hoogfrequente, kortstondige elektrische energie die het celmembraan en het vermogen van de cellen om homeostase te handhaven, verstoort. Eén vorm van PEF-technologie, die het NanoKnife®-weefselablatiesysteem (AngioDynamics Inc.) wordt genoemd, is in de handel verkrijgbaar voor de chirurgische ablatie van weke delen en wordt gebruikt voor de behandeling van diverse niet-opereerbare of moeilijk te bereiken tumoren. In vergelijking met andere ablatieve modaliteiten die in de longen worden toegepast (d.w.z. radiofrequentie, microgolven, cryotherapie), kan PEF-ablatie op een niet-thermische wijze celdood induceren. Dat heeft een aantal potentiële voordelen, waaronder een beter veiligheidsprofiel en de mogelijkheid van behandeling van laesies dicht bij kritieke structuren vanwege het behoud van de omliggende architectuur, waaronder bloedvaten, lymfevaten en de extracellulaire matrix.

Verder kan de door de PEF-behandeling geïnduceerde celdood leiden tot een betere werkzaamheid door stimulatie van de natuurlijke immuunrespons van het lichaam. In tegenstelling tot thermische ablatieve mechanismen komt er door de niet-thermische, door PEF*s geïnduceerde celdood een grotere pool van antigenen van de tumor vrij die toegankelijk zijn voor cellen van het immuunsysteem. Bovendien hebben de immuuncellen door de beperkte inkapseling en littekenvorming van het behandelde gebied een betere toegang tot deze antigenen en de tumor zelf, wat mogelijk de lichaamseigen en adaptieve respons van het lichaam op de tumor bevordert. Een soortgelijke maar aangepaste PEF-behandeling t.o.v. de PEF-behandeling die hier wordt beschreven, wordt ook in de longen bestudeerd voor de indicatie van chronische bronchitis. Een recent gepubliceerd onderzoek maakte melding van een zeer goed veiligheidsprofiel, met significante afnamen van symptomen van hyperplasie van de slijmbekercellen en van chronische

bronchitis [Valipour 2020].

In dit onderzoek met behandeling en resectie wordt voorafgaand aan chirurgische resectie PEF-energie toegediend aan een solitaire, opereerbare NSCLC-laesie. De PEF-behandeling zal aanvullend zijn op behandeling met de zorgstandaard die de patiënt normaal zou krijgen voor zijn of haar NSCLC en vindt voor deze patiënten met NSCLC in een vroeg stadium plaats binnen het gebruikelijke tijdsbestek (ongeveer 30 dagen vanaf de diagnostische procedure tot de chirurgische resectie). De opzet van dit onderzoek met behandeling en resectie maakt een evaluatie mogelijk van de veiligheid, haalbaarheid en initiële klinische bruikbaarheid van de benadering zonder invloed op de behandeling met de zorgstandaard en biedt een unieke kans voor resectie van het weefsel dat met PEF is behandeld om na te gaan of dit een haalbare behandelingsoptie is voor NSCLC-patiënten.

Doel van het onderzoek

Evaluatie van de veiligheid en initiële haalbaarheid van de PEF-behandeling van NSCLC-tumoren voorafgaand aan chirurgische resectie.

Onderzoeksopzet

Een prospectief, niet-gerandomiseerd, gelijktijdig gecontroleerd, open-label multicenteronderzoek met behandeling en resectie met twee groepen

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling kan naar het oordeel van de klinische onderzoeker worden toegediend via ofwel een endoluminale (bronchoscopische) of percutane benadering waarbij twee beschikbare hulpmiddelconfiguraties worden gebruikt: - Endoluminaal: het Galvanize Aliya-systeem met een in de handel verkrijgbare TBNA-naald (bijvoorbeeld PeriView FLEX) en RF-elektrode - Percutaan: het Galvanize Aliya-systeem met een compatibele, in de handel verkrijgbare RF-naald en RF-elektrode

Inschatting van belasting en risico

De PEF-procedure met Galvanize gaat gepaard met potentiële risico's en bijwerkingen.

Risico's die mogelijk gepaard gaan met deelname aan het onderzoek, zijn onder meer:

Endoluminale procedures

- Keelpijn (hoge waarschijnlijkheid)
- Hoesten (hoge waarschijnlijkheid). Kleine hoeveelheden fluim (slijm) ophoesten, komt vaak voor in de 24 uur na de procedure. Hoesten kan langer dan

24 uur aanhouden.

- Hemoptoë (hoge waarschijnlijkheid)
- Infectie (matige waarschijnlijkheid), waaronder koorts, pijn of gevoeligheid
- Meer ademhalingssymptomen (matige waarschijnlijkheid), waaronder kortademigheid, meer gekleurde en/of grotere hoeveelheid fluim, hoesten, gepiep of beklemd gevoel in de borst
- Perforatie van de bronchiën (geringe waarschijnlijkheid)
- Longabces (geringe waarschijnlijkheid)
- Pneumothorax (geringe waarschijnlijkheid)
- Stenose, littekenvorming of letsel van de luchtwegen (geringe waarschijnlijkheid), waaronder piepen, heesheid, kortademigheid en/of ademnood
- Significante pulmonale bloeding (geringe waarschijnlijkheid)
- Dood (geringe waarschijnlijkheid)

Percutane procedures

- Hoesten (hoge waarschijnlijkheid). Kleine hoeveelheden fluim (slijm) ophoesten, komt vaak voor in de 24 uur na de procedure. Hoesten kan langer dan 24 uur aanhouden.
- Pijn op de borst, niet-cardiaal (hoge waarschijnlijkheid)
- Pneumothorax (hoge waarschijnlijkheid)
- Luchtembolie (geringe waarschijnlijkheid)
- Bloeding/hemorragie of hemothorax (geringe waarschijnlijkheid)
- Infectie (matige waarschijnlijkheid), waaronder koorts, pijn of gevoeligheid
- Perforatie van de bronchiën (geringe waarschijnlijkheid)
- Longabces (geringe waarschijnlijkheid)
- Hemoptoë (geringe waarschijnlijkheid)
- Stenose, littekenvorming of letsel van de luchtwegen (geringe waarschijnlijkheid), waaronder piepen, heesheid, kortademigheid en/of ademnood
- Significante pulmonale bloeding (geringe waarschijnlijkheid)
- Dood (geringe waarschijnlijkheid)

Andere risico*s

- Kortademigheid (hoge waarschijnlijkheid)
- Gastroparese (geringe waarschijnlijkheid)
- Abnormale hartritmfunctie (geringe waarschijnlijkheid), waaronder aritmie, atriale fibrillatie, ventrikelfibrilleren
- Allergische reactie (geringe waarschijnlijkheid), waaronder abnormale ademhaling, moeite met slikken, angst, pijn op de borst, hevig hoesten, licht gevoel in het hoofd of duizeligheid, zweten of flauwvallen, zwelling van het gezicht, de ogen of de tong
- Fistel (geringe waarschijnlijkheid)
- Reflexieve hypertensie (geringe waarschijnlijkheid)
- Trombose (geringe waarschijnlijkheid)
- Risico*s als gevolg van de anesthesie (hoge waarschijnlijkheid) zijn onder meer misselijkheid, braken, kneuzing op de injectieplaatsen, keelpijn, hese stem, tandbeschadiging, aspiratie, urineretentie, myocardinfarct, respiratoir falen, hersenbeschadiging, en dood, pijn na de bronchoscope, suf voelen,

slepende spraak, tremor, vermoeidheid, lage bloeddruk, kooldioxide in uw bloed verhoogd, langzamere hartslag, angst, verwarring, duizeligheid, rillingen, bronchospasmen, onderdrukte ademhaling en veranderingen in de lever- of hartfunctie

- Dood (geringe waarschijnlijkheid)

Opmerking: *Hoge waarschijnlijkheid* verwijst naar risico's die zich naar schatting voordoen bij meer dan 10% van de patiënten. Risico's met *matige waarschijnlijkheid* doen zich naar schatting voor bij 1 op de 100 (1%) tot 1 op de 10 (10%) patiënten. Risico's met *geringe waarschijnlijkheid* doen zich naar schatting voor bij minder dan 1 op de 100 (1%) patiënten.

Andere potentiële risico's van onderzoeksgerelateerde tests en procedures zijn onder meer:

- Bloedafname: lichte pijn, plaatselijke irritatie, bloeding of kneuzing (blauwe plek) op de aanprikplaats. Hoewel dit zelden voorkomt, bestaat bij elke procedure waarbij de huid met een naald wordt aangeprikt, een kans op infectie of een plaatselijk bloedstolsel.
- CT-scan: gevoel van claustrofobie tijdens het uitvoeren van de test. Bij toepassing van röntgenstraling wordt gebruik gemaakt van een zekere hoeveelheid straling die het risico op kanker kan vergroten, hoewel dit niet waarschijnlijk is.
 - o De effectieve stralingsdosis van een van deze scans bedraagt ongeveer 4,5 mSv, wat ongeveer neerkomt op de achtergrondstraling waaraan een gemiddelde persoon gedurende 1,2 jaar wordt blootgesteld.
- Biopsie: bloeding, ophoesten van kleine hoeveelheden bloed of met bloed vermengd sputum, pneumothorax of littekenvorming van het gebied waar het biopt is genomen.
- Bronchoalveolaire lavage (BAL): risico's zijn vergelijkbaar met die van bronchoscopische procedures, waaronder tijdelijke hypoxemie, koorts, bronchospasme en, in zeer zeldzame gevallen, pneumothorax.

De informatie die met dit onderzoek wordt verkregen, leidt mogelijk tot een betere behandeling van en betere uitkomsten voor NSCLC-patiënten. Behalve het voordeel van de chirurgische resectie wordt er geen bijkomend klinisch voordeel verwacht.

Hoewel alle interventionele klinische onderzoeken enig risico inhouden voor onderzoeksdeelnemers, heeft de opdrachtgever van het onderzoek al het nodige gedaan om ervoor te zorgen dat risico's tot het minimum worden beperkt. Op basis van bestaande literatuur, preklinische dieronderzoeken en voorafgaande klinische ervaring met PEF verwacht Galvanize Therapeutics, Inc. dat het Galvanize Aliya-systeem veilig is voor gebruik in dit klinische onderzoek.

Contactpersonen

Publiek

Galvanize Therapeutics Inc.

Industrial Road 1531
San Carlos CA 94070
US

Wetenschappelijk

Galvanize Therapeutics Inc.

Industrial Road 1531
San Carlos CA 94070
US

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)

- Aanwezigheid van solitaire NSCLC-knobbel 8e ed. fase IA2, IA3 of IB
- Knobbeltjes met een diameter van > 1 cm en <4 cm op basis van een schatting van de CT-grootte (bijv. T1b, T1c, T2a), met een vaste component van minimaal 1 cm
- Hoge kans op maligniteit vóór de procedure, zoals bepaald door de onderzoeker
- De patiënt is beoordeeld door een thoracale chirurg en wordt beschouwd als een kandidaat voor definitieve longweefselresectie
- Patiënt is naar het oordeel van de hoofdonderzoeker in staat om

bronchoscopie, chirurgische ingrepen en nabehandelingszorg te volgen en te ondergaan

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Extra pulmonale knobbeltjes die interventie vereisen
- Patiënt ondergaat gelijktijdige kankerbehandeling (bijv. Externe bestralingstherapie, brachytherapie, chemotherapie, gerichte therapie, immunotherapie, andere focale therapie) of heeft de afgelopen twee jaar een behandeling voor de indextumor ondergaan
- De patiënt heeft longapparaten of elektronische apparaten geïmplant
- Patiënt heeft ziekte N1
- De patiënt heeft een verzwakt immuunsysteem of krijgt immuunmodulerende medicatie
- Terugkerend NSCLC binnen 2 jaar na de eerste definitieve behandeling
- Eerdere behandeling met checkpointremmers voor een andere kanker

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	15-12-2021
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Galvanize Aliya System
-----------------	------------------------

Registratie:

Geen registratie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-05-2021

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	NCT04732520
CCMO	NL76406.091.21