

Gepubliceerd: 21-06-2024 Laatste bijgewerkt: 04-07-2024

Primaire doelstelling: het bepalen van 1) de veiligheid, verdraagbaarheid en haalbaarheid van een eenmalige behandeling van HIFU-HT gecombineerd met ICI (IV anti-PD-1; nivolumab + anti-CTLA-4; ipilimumab). Secundair doel: evaluatie van de klinische,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecif. neoplasmata, maligne en niet-gespecif.
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON56837

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

iFOCUS

Aandoening

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

Synoniemen aandoening

kanker, maligniteit

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor : Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning : via Vrienden van UMC Utrecht

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord : High-intensity Focused Ultrasound, Immuun checkpoint remmers, Maligniteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid 1. Incidentie en ernst van bijwerkingen (gerelateerd aan HIFU-HT of de combinatie van HIFU-HT en ICI.) Bijwerkingen worden beoordeeld tot drie maanden na de laatste toediening van ICI.

Verdraagbaarheid

1. PROMS vragelijsten:

- Customized HIFU-HT-tolerability questionnaire.
- EuroQol Group EQ-5D.
- Utrecht symptom diary immunotherapy (USD-I).

2. Discontinueringspercentage als gevolg van bijwerkingen.

Haalbaarheid

1. Het aantal technisch effectieve HIFU-HT procedures.
2. Het percentage mislukte screenings
3. Tijdsbelasting van de onderzoeksprocedures.

Secundaire uitkomstmaten

Radiologische respons

1. Lokale respons van met HIFU-HT behandelde tumor met een MRI direct en 12 weken na HIFU-HT
2. Systemische respons met RECIST 1.1 criteria met CT-scans (of met gebruik van de PERCIST criteria met PET scans) iedere 12 weken

Immunologische respons

1. Analyse van immunologische parameters in perifere bloedmonsters (plasma en perifere bloedmononucleaire cellen (PBMC's))
2. Analyse van immuuninfiltraten in tumorbiopten genomen bij baseline en 7 dagen na HIFU-HT

Klinische respons

1. Exploratieve analyse om de progressievrije overleving en de totale overleving te beoordelen, rekening houdend met de heterogene patiëntenpopulatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immune Checkpoint Inhibition (ICI) heeft geleid tot opmerkelijke vooruitgang in de behandeling van kanker, wat heeft geleid tot verbeterde klinische resultaten (1,2). Cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd antigeen 4 (anti-CTLA-4) antilichaam en geprogrammeerde celdood-1 antilichaam (anti-PD-1) zijn de twee meest gebruikte soorten ICI. Hun combinatie is ook veelvuldig onderzocht (3,4) en maakt deel uit van de standaard klinische praktijk voor een stijgend aantal kankertypes. In verschillende tumortypes is bewezen dat het combineren van CTLA4- en PD1-remming de respons verbetert in vergelijking met alleen PD1-remming (5-7) Tot nu toe heeft echter slechts een klein percentage van de kankerpatiënten baat bij ICI en kan het gepaard gaan met ernstige bijwerkingen

(8). Hoewel ICI leidt tot zeer duurzame responsen en soms zelfs genezing bij patiënten met uitgezaaide immunogene ("hete") tumoren, zijn de responsen op "koude" tumoren teleurstellend. Veel kankersoorten hebben een "koude" biologische omgeving, wat betekent dat ze niet of slecht immunogeen zijn, en in deze gevallen heeft ICI beperkt succes.

Histotripsie met gefocuseerd ultrageluid (HIFU-HT) is een methode met gefocuseerd ultrageluid waarbij weefsel mechanisch wordt gefractioneerd. In tegenstelling tot thermische ablatie met HIFU, waarbij gedurende langere tijd op dezelfde plaats gesoneerd wordt, wat resulteert in warmteontwikkeling, is histotripsie een voornamelijk mechanische techniek waarbij korte ultrageluidpulsen met een hoog vermogen worden gebruikt. De snelle oscillatie tussen hoge amplitude negatieve en positieve piekdrukken leidt tot de vorming en het samenkappen van microbellen, waardoor mechanische krachten ontstaan die leiden tot weefselbeschadiging en -vernietiging (9). Naast het ablatieve gebruik zijn er steeds meer aanwijzingen dat de immunologische effecten van histotripsie de werkzaamheid van immuuncheckpointremmers kunnen vergroten. In preklinische studies werd aangetoond dat HIFU-HT kan leiden tot het vrijkomen van tumor-geassocieerde antigenen en damage-associated molecular patterns (DAMP's) voor activatie van dendritische cellen in de lymfklieren(en), waarbij er een plotselinge steriele lokale ontsteking ontstaat (10). In preklinische studies bij muizen werd een vermindering van de tumorgroei waargenomen na behandeling met histotripsie. Bij veel van deze muizen was de afname van de tumorgroei echter een tijdelijk effect en ontwikkelden de muizen na verloop van tijd een progressieve ziekte (11-14). Hoewel HIFU-HT alleen in deze studies immunologische effecten teweegbracht, bleek dit onvoldoende om een langdurige systemische respons te bewerkstelligen.

In samenwerking met het Children's National Medical Center in Washington heeft onze onderzoeksgroep de combinatie van HIFU-HT met ICI (α -CTLA4 en α -PD-1) bestudeerd en een significant versterkt effect van ICI gevonden in een eerder immunotherapie-refractair neuroblastoom muismodel. In dit onderzoek resulteerde de combinatiebehandeling in een verbeterde algehele respons, langdurige overleving voor de meerderheid van de muizen (61%) en een geheugenefect dat de groei van nieuwe tumoren voorkwam na reïnculatie met tumorcellen (15). De combinatie van histotripsie en ICI resulteerde in een significante verbetering van de overleving in vergelijking met muizen die alleen met histotripsie werden behandeld. Deze bevindingen komen overeen met andere preklinische studies die een verbeterd effect vonden van immuuncheckpointremmers na behandeling met HIFU-HT (11,16,17). Histotripsie heeft dus de potentie om een 'koude' niet-immunogene tumor om te zetten in een 'hete' immuunresponsieve tumor. In de afgelopen jaren is een toenemend aantal klinische studies gestart naar het gebruik van histotripsie bij menselijke patiënten. Deze vroege studies hebben zich voornamelijk gericht op het ablatieve effect van histotripsie, hoewel er een toenemende aandacht is voor de potentiële immunologische effecten van histotripsie. Histotripsie is onderzocht als toepassing bij patiënten met goedaardige prostaathyperplasie (BPH) en patiënten met levertumoren in

multicenteronderzoeken in zowel Europa als de Verenigde Staten (18-20). Tot op heden is de combinatie van HIFU-HT en ICI niet onderzocht bij menselijke patiënten.

De iFOCUS-studie is daarom de eerste klinische studie waarin de veiligheid en verdraagbaarheid van HIFU-HT in combinatie met anti-CTLA4 en anti-PD-1 bij patiënten wordt beoordeeld. In deze studie zullen patiënten met vergevorderde kanker worden behandeld die progressieve ziekte hebben onder reguliere behandeling.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling: het bepalen van 1) de veiligheid, verdraagbaarheid en haalbaarheid van een eenmalige behandeling van HIFU-HT gecombineerd met ICI (IV anti-PD-1; nivolumab + anti-CTLA-4; ipilimumab).

Secundair doel: evaluatie van de klinische, radiologische en immunologische respons van een eenmalige sessie HIFU-HT tijdens behandeling met ICI (IV anti-PD-1 + anti-CTLA-4).

Onderzoeksopzet

Single-arm fase 1 klinische studie opgebouwd uit twee fasen:

- Fase 1 cohort 1: Zes patiënten zullen worden behandeld met de combinatie van HIFU-HT en ICI.
- Tussen fase 1 cohort 1 en fase 1 cohort 2 is een veiligheidsstop gepland. Als er zich tijdens deze veiligheidsstop geen extra veiligheidsbezwaren voordoen en de financiering voor fase 1 cohort 2 gegarandeerd is, gaat de studie verder met fase 1 cohort 2. De bevindingen van fase 1 cohort 1 en de gegevens over aanvullende financiering zullen als substantieel amendement worden ingediend bij de METC; fase 1 cohort 2 gaat van start na nader goedkeuring van de METC.
- Fase 1 cohort 2: Achttien patiënten zullen worden behandeld met de combinatie van HIFU-HT en ICI.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De studiebehandeling bestaat uit intraveneuze toediening 4 cycli qw3 van de combinatie van nivolumab en ipilimumab, gevolgd door nivolumab qw4. Dit eerste toediening van de medicatie vindt 1 week plaats voor de HIFU-HT behandeling. Op dag 8 ondergaan de patiënten een HIFU-HT behandeling in één sessie. Aanvullende onderzoeksprocedures worden omvatten (DCE-)MRI direct na HIFU en na 12 weken, en follow-upbezoeken met bloedafname en PROMS. Tumorbiopsie zal worden genomen van de behandelde laesie 7 dagen na HIFU-HT behandeling. Elke drie maanden wordt de respons geëvalueerd met CT

van thorax en abdomen. Bijwerkingen worden gevolgd tot 3 maanden na de laatste ICI-toediening.

Inschatting van belasting en risico

Mogelijke voordelen van studiebehandeling zijn een verhoogde kans op tumorrespons, mogelijk zelfs het verdwijnen van de behandelde tumor en andere uitzaaiingen. Aangezien de patiënten in de studiepopulatie vooruitgang progressief zijn onder reguliere behandeling, worden de risico's die gepaard gaan met deelname aan het onderzoek geacht in verhouding te staan tot het mogelijke voordeel.

Risico's verbonden aan HIFU-HT: Hoewel HIFU uitgebreid en met succes is gebruikt bij patiënten voor thermische ablatie van hele tumoren, is het totale aantal patiënten dat is behandeld met HIFU-HT voor mechanische weefselvernietiging beperkt, maar neemt nog toe. Behalve één geval van urineretentie zijn er tot nu toe geen ernstige bijwerkingen gerapporteerd uit de onderzoeken (18-20). De risico's van HIFU-HT behandeling in ons onderzoek worden beperkt door real-time beeldgestuurde feedback met thermometrie. Aangezien het doel van de HIFU-HT behandeling niet volledige ablatie van de tumor is, maar eerder gedeeltelijke ablatie, kunnen nabijgelegen kritieke structuren gemakkelijker worden vermeden bij de planning van de behandeling.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584 CX
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. Histologisch bevestigde uitgezaaide of niet-resectabele kanker die progressief is onder reguliere behandelopties.
2. Leeftijd ≥ 18 jaar.
3. Heeft schriftelijke geïnformeerde toestemming ondertekend en gedateerd voor het uitvoeren van de onderzoeksprocedure, inclusief screening.
4. Verwachte levensverwachting ≥ 12 weken naar het oordeel van de onderzoeker.
5. Ten minste één tumorlaesie (primaire tumor of metastase) die geschikt is voor toepassing van histotripsie met gefocusseerd ultrageluid (bepaald door een radioloog met HIFU-expertise).
 - De laesie moet een afstand van ≤ 30 mm tot de huid hebben.
 - Ten minste een deel van de laesie moet een afstand van ≥ 10 mm tot de huid en andere kwetsbare structuren (bv. grote bloedvaten) hebben. Dit deel moet voldoende zijn om ten minste één HT-focus in een gebied met een vaste tumor te kunnen selecteren.
 - Als de doellaesie cysteuze of necrotische gebieden bevat: de vaste component moet een diameter van ≥ 10 mm hebben, voldoende om ten minste één HIFU-HT focus te kunnen plaatsen.
6. Sonicatie zal worden uitgevoerd op tumoren die niet eerder direct zijn behandeld met bestralingstherapie of chirurgie, tenzij ze significante hergroei van de tumor vertoonden.
7. Meetbare ziekte (ten minste één laesie naast de met HIFU-HT behandelde laesie) op CT volgens RECIST V 1.1 criteria of op PET-CT volgens PERCIST criteria.
8. WHO-Performance score van 0 of 1.
9. Screening laboratoriumwaarden moeten voldoen aan de volgende criteria:
 - WBC $\geq 2,0 \times 10^9/L$,

- Neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- Trombocyten $\geq 100 \times 10^9/L$
- Hemoglobine $\geq 5,5 \text{ mmol/L}$
- Serumcreatinine $\leq 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) of berekende creatinineklaring $\geq 60 \text{ ml/minuut}$ (\leq Graad 1)
- Aspartaat aminotransferase (AST) $\leq 2,5 \times$ ULN; alanine aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN;

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Aanwezigheid van bekende metastasen van het centrale zenuwstelsel, hersenvlies of epiduraal. Proefpersonen met bekende hersenmetastasen zijn echter toegestaan als de hersenmetastasen stabiel zijn gedurende ≥ 4 weken voor de eerste dosis studiebehandeling. Stabiel wordt gedefinieerd als neurologische symptomen die niet aanwezig zijn of hersteld zijn tot de uitgangswaarde, geen radiologisch bewijs van progressie en steroidvereiste van prednison $\leq 10 \text{ mg/dag}$ of gelijkwaardig.
2. Patiënten die op dit moment deelnemen en een onderzoekstherapie krijgen of patiënten die hebben deelgenomen aan een onderzoek met een onderzoeksmiddel en een onderzoekstherapie hebben gekregen of een onderzoeksapparaat hebben gebruikt binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de studiebehandeling.
3. Voorafgaande chemotherapie, gerichte therapie met kleine moleculen of monoklonale antilichamen binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de studiebehandeling.
4. Voorafgaande radiotherapie binnen 8 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de studiebehandeling. De patiënt wordt uitgesloten van het onderzoek als de enige te selecteren laesie in het verleden direct is behandeld met radiotherapie, met uitzondering van laesies die massale hergroei vertoonden.
5. Voorafgaande chirurgie of ablatieve therapie binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de studiebehandeling. De patiënt wordt uitgesloten van het onderzoek als de enige te selecteren laesie in het verleden direct is behandeld met ablatieve therapie.
7. Voorgeschiedenis van andere maligniteiten, behalve adequaat behandeld en een kankergelateerde levensverwachting van meer dan 5 jaar.
8. Gelijktijdige medische aandoening die het gebruik van immunosuppressieve medicatie vereist, of immunosuppressieve doses systemische of resorbeerbare topische corticosteroiden; meer dan prednisolon 10 mg of equivalent.
9. Actieve auto-immuunziekte waarvoor in de afgelopen 2 jaar systemische behandeling nodig was (d.w.z. met gebruik van ziektemodificerende middelen, hoge dosis corticosteroiden of immunosuppressieve geneesmiddelen). Vervangingstherapie (bijv. thyroxine, insuline, of fysiologische corticosteroidenvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyseinsufficiëntie, etc.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling.

10. Actieve infectie die systemische therapie vereist.
11. Voorgeschiedenis van (niet-infectieuze) pneumonitis waarvoor steroïden nodig waren of huidige pneumonitis.
12. Bekende voorgeschiedenis van actieve tuberculose.
13. Toediening van een levend vaccin binnen 4 weken voorafgaand aan de eerste dosis van de studiebehandeling.
14. Overgevoeligheid voor een van de geneesmiddelen of de hulpstoffen van het onderzoek.
15. 15. Contra-indicaties voor MR-beeldvorming (bv. bepaalde pacemakers).
Contra-indicaties voor contrastmiddelen op basis van gadolinium zijn geen uitsluitingscriterium, aangezien een ander merk gadolinium kan worden gebruikt of, indien nodig, de MRI zonder contrast kan worden uitgevoerd.
16. Zwangerschap of borstvoeding.
17. Elke andere medische of sociale aandoening die, naar de mening van de hoofdonderzoeker, de proefpersoon in gevaar kan brengen tijdens het onderzoek of de interpretatie van de onderzoeksgegevens negatief kan beïnvloeden.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status :	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum :	01-02-2024
Aantal proefpersonen :	24
Type :	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam :	Sonalleve V2;MR-HIFU (Histotripsie configuratie)
Registratie :	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum : 21-06-2024

Soort : Eerste indiening

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
CCMO	NL85300.041.23