

DOMEC - fase II studie met Durvalumab plus Olaparib in patienten met een geMEtastaseerd/recidief Endometrium Carcinoom, een DGOG studie.

Gepubliceerd: 06-06-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

1. Primair: Bepalen van de progressie vrije overleving (PFS) in patienten met een recidief/gemetastaseerd EC (inclusief carcinosarcoom van het endometrium) die worden behandeld met durvalumab en olaparib. 2. Secundair:- Response rate, 6 maanden PFS...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49312

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DOMEC

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

Endometrium carcinoom, inclusief carcinosarcoom van het endometrium

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Astra Zeneca, AstraZeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: durvalumab, endometrium carcinoom, HRD, olaparib

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1. Primair: Bepalen van de progressie vrije overleving (PFS) middels CT evaluatie volgens RECIST 1.1.

Secundaire uitkomstmaten

2. Secundair:

- Response rate, 6 maanden PFS en mediane overleving middels CT evaluatie volgens RECIST 1.1.

- Toxiciteit van de combinatiebehandeling volgens NCI-CTCAE versie 5

- Exploratieve analyse van predictieve biomarkers:(POLE/MMRd, HR status, kwantificeren van CD3,CD4,CD8, CD103,CD161,PD-1,LAG3,CTLA-4,NKG2A,FOXP3 positieve T cellen, NK cellen, percentage PDL1 op myeloide en tumor cellen, myeloidecel infiltratie (CD68,CD14,CD33,CD163) in de tumor.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patienten met een stadium IV endometrium carcinoom (EC), inclusief carcinosarcoom van het endometrium, hebben een slechte prognose met een 5 jaar overleving van 15%. Er is een evidente behoefte aan verbetering van huidige therapie opties, zowel in de in opzet curatieve setting als in de gemetastaseerde setting, waarin na een eerste lijn behandeling met chemotherapie er geen standaard 2e lijn behandeling is.

The Cancer Genome Atlas (TCGA) analyses hebben voor het EC vier moleculair-genetisch specifieke subgroepen geïdentificeerd: POLE gemuteerd,

Mismatch repair deficient (MMRd), TP53 gemuteerd, en een copy number-laag subgroep zonder een specifiek moleculair profiel. Recent hebben we laten zien dat homologe recombinatie deficientie (HRD) relatief vaak voorkomt in hooggradige EC, voornamelijk in de meer aggresieve sereuze en carcinosarcoma subtypen [de Jonge 2018]. Een HRD of BRCAness tumor profiel is geassocieerd met een betere tumor-specifieke afweer response. Onderzoek van onze groep, mede gebaseerd op data van de internationale PORTEC studies in patienten met EC, laat een sterke relatie zien tussen de moleculaire subtypen en de immunologische microenvironment, zoals een hoog aantal tumor infiltrerende cytotoxische lymfocyten (CD8+ TILs) in POLE en MMRd EC subgroepen. Gebaseerd op deze moleculair-genetische kennis verwachten we een synergistisch effect van een combinatiebehandeling met immuuntherapie (checkpoint remming) en PARP remming.

Durvalumab is een checkpoint-remmer die PDL-1 (programmed cell death ligand 1) remt. Durvalumab is geregistreerd voor het stadium III niet kleincellig long carcinoom en wordt momenteel als monotherapie bestudeerd in EC. Relatief veel voorkomende (bij 1 van de 10 patienten of meer) bijwerkingen zijn: vermoeidheid, misselijk, braken, verminderde eetlust, kortademigheid, hoesten, koorts, pijn in spieren of gewrichten, diarree, huiduitslag/droge jeukende huid, en leverproblemen.

Olaparib is een PARP remmer. Olaparib is geregistreerd voor het platinum gevoelige recidief ovarium carcinoom en laat de beste antitumor werking zien in patienten met een BRCA of HRD subtype tumor. Relatief veel voorkomende bijwerkingen (bij 1 van de 10 patienten of meer) zijn bloedarmoede of daling van witte bloedcellen (anemie, neutropenie, lymfopenie), misselijkheid, braken, veranderde smaak, diarree, verminderde eetlust, hoofdpijn, duizeligheid, en vermoeidheid. PARP-remmer geïnduceerde DNA schade geeft een toename van mutaties en neo-antigeen expressie en daarmee een betere immunologische herkenning van de maligniteit. PARP-remming is tevens geassocieerd met immuun modulatie via verschillende (niet)activerende mechanismen. In vitro veroorzaakt PARP-remming in Brca1- deficiënte tumoren sterke antitumorimmunitet met activatie van zowel aangeboren als adaptieve immuunresponsen [Ding, 2018]. Een recente fase 1 studie in 'female cancers' liet zien dat de olaparib-durvalumab combinatie goed werd verdragen (geen dosis limiterende toxiciteit) en effectief was [Lee, 2017]. Van de 12 evalueerbare patienten die waren behandeld met de durvalumab-olaparib combinatie, hadden 2 patienten een partiele response (17%; ≥ 15 maanden en ≥ 11 maanden), 8 stabiele ziekte ≥ 4 maanden (mediaan = 8 maanden, spreiding = 4-14.5 maanden), resulterend in een 'disease control rate' van 83%. We verwachten dat beide middelen (durvalumab en olaparib) actief zijn in patienten met EC en elkaars antitumor werking versterken.

Doel van het onderzoek

1. Primair: Bepalen van de progressie vrije overleving (PFS) in patienten met een recidief/gemetastaseerd EC (inclusief carcinosarcoom van het endometrium)

die worden behandeld met durvalumab en olaparib.

2. Secundair:

- Response rate, 6 maanden PFS en mediane overleving.
- Toxiciteit van de combinatie behandeling.
- Exploratieve analyse van predictieve biomarkers (oa POLE/MMRd, HR status, kwantificeren van CD3,CD4,CD8, CD103,CD161,PD-1,LAG3,CTLA-4,NKG2A,FOXP3 positieve T cellen, NK cellen, percentage PDL1 op myeloide en tumor cellen, myeloidecel infiltratie (CD68,CD14,CD33,CD163) in de tumor.

3. Optioneel:

- Baseline functionele HRD assay (Rad51 ofwel RECAP test).
- Analyse van de immunologische effecten van PARP remming en predictieve biomarkers van de immuunmonitoring (veneuze bloedsamples op 3 verschillende tijdstippen) betreffende de exploratieve combinatiebehandeling, gebaseerd om functionele testen van T cellen en antigeen-presenterende cellen.

Onderzoeksopzet

Nederlandse multicenter DGOG fase 2 studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten worden behandeld met twee onderzoeksmiddelen: olaparib (2x/dag oraal) en durvalumab (1x/4 weken intra-veneus). Patientten gaan door met de behandeling zolang de ziekte onder controle is en het goed verdragen wordt. Zij komen elke 4 weken naar het ziekenhuis voor controle en voor het infuus met durvalumab. Een bezoek duurt ongeveer 2 uur. Elke 3 maanden wordt het antitumor effect beoordeeld met een CT-scan.

Inschatting van belasting en risico

De onderzoeksmiddelen kunnen bijwerkingen geven.

Olaparib:

Deze bijwerkingen komen vaak voor (bij 1 van de 10 mensen of meer): bloedarmoede of daling van witte bloedcellen (anemie, neutropenie, lymfopenie). Misselijkheid, braken, veranderde smaak, diarree. Verminderde eetlust. Hoofdpijn, duizeligheid, vermoeidheid.

Deze bijwerkingen komen voor, maar niet zo vaak (1-10%): Daling van bloedplaatjes (trombocytopenie). Pijnlijke mond (stomatitis), buikpijn.

Durvalumab:

Deze bijwerkingen komen vaak voor (bij 1 van de 10 mensen of meer): Vermoeidheid, misselijk, braken, verminderde eetlust, kortademigheid, hoesten,

koorts, pijn in spieren of gewrichten, diarree, huiduitslag/droge jeukende huid, en leverproblemen. Er kan een toename in het bloed te zien zijn van substanties, genaamd enzymen, die in uw lever worden aangetroffen. Het is onwaarschijnlijk dat u zich door de enzymveranderingen ziek voelt. Worden deze enzym niveaus in het bloed echter zeer hoog, dan moet uw onderzoeksarts mogelijk uw behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel stopzetten.

Metingen

Bloedafnames en het optionele tumor biopt kunnen pijn doen of een bloeding geven.

Alles bij elkaar nemen we 20 ml bloed per 4 weken bij u af. Deze hoeveelheid geeft geen problemen. De totale hoeveelheid hangt af van hoe lang u de middelen gebruikt.

Door dit onderzoek hopen we de behandeling te verbeteren voor patiënten met een uitgebreid endometrium carcinoom en daarmee hopelijk ook in de toekomst de behandeling in de eerste lijn te optimaliseren.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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. Geschreven informed consent en gegeven akkoord om de studie behandeling en follow up volgens protocol te doen.
2. Leeftijd > 18 jaar
3. Histologisch gediagnostiseerd endometrium carcinoom of carcinosarcoom van de uterus. Naast centrale revisie, een tumorblokje of 20 coupes worden gevraagd voor TR.
4. Gemetastaseerde ziekte of lokaal uitgebreide ziekte die niet in aanmerking komt voor locale behandeling.
5. Gedocumenteerde ziekte progressie.
6. Meetbare tumor lesies buiten eventueel bestraald gebied of progressie van meetbare lesie in eerder bestraald gebied.
7. Niet in aanmerking komend voor endocriene therapie (ivm negatieve endocriene receptoren/ ongedifferentieerde ziekte, of endocrienetherapie resistente ziekte).
8. Progressie na eerdere chemotherapie of weigering of niet in aanmerking komend voor chemotherapie.
9. WHO performance score 0-1
10. Adequate orgaanfuncties:
 - * Hemoglobine ≥ 10.0 g/dL, met in afgelopen 28 dgn geen bloed transfusie.
 - * Absolute neutrofiel getal (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$
 - * Bloedplaatjes aantal $\geq 100 \times 10^9/L$
 - * Totaal bilirubine $\leq 1.5 \times$ institutional upper limit of normal (ULN)
 - * Aspartate aminotransferase (AST) (Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT)) / Alanine aminotransferase (ALT) (Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (SGPT)) $\leq 2.5 \times$ ULN unless liver metastases are present in which case they must be $\leq 5 \times$ ULN
 - * Creatinine klaring van ≥ 51 mL/min obv de Cockcroft-Gault formule.
11. verwachte adequate follow up
12. levensverwachting ≥ 16 weken.
13. Meetbare ziekte als gedefinieerd door RECIST 1.1.
14. Mogelijkheid om orale medicatie in te nemen.
15. Gewicht > 30 kg

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria: 1. Deelname in een andere klinische studie met een onderzoeks produkt de afgelopen maand of eerdere inclusie in de huidige studie. 2. Eerdere behandeling met met een PARP inhibitor, en/of elke eerdere behandeling met een PD1 of PDL1 remmer. 3. Geschiedenis van een eerdere primaire tumor, die hoogstwaarschijnlijk actief wordt beoordeeld door de studie arts. Met uitzondering van o.a. (dus niet beperkt tot): indien de tumor met curatieve opzet is behandeld en geen actieve ziekte de afgelopen 5 jaar. Adequaat behandelde niet-melanoom huidkanker, Adequaat behandelde carcinoom in situ. 4. Leptomeningeale carcinomatose. Ongecontroleerde hersen metastasen. Er hoeft geen scan gemaakt te worden om hersenmetastasen uit te sluiten. Een stabiele dosis corticosteroiden (maximaal 2 mg/dag) voor en gedurende de studie indien minimaal 4 weken voor studie behandeling gestart, is toegestaan. Patient met myelum compressie tenzij hiervoor in curatieve opzet behandeld en een stabiele situatie voor minimaal 28 dagen. 5. Rust ECG met QTc > 470 msec op >= 2 tijdstippen binnen 24 uur of een familiair lang QT syndroom. 6. Gebruik van sterke CYP3A remmers (bv. itraconazol, telithromycine, clarithromycine, protease remmers met ritonavir of cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, boceprevir, telaprevir) of gematigde CYP3A remmers (bv. ciprofloxacin, erythromycine, diltiazem, fluconazol, verapamil). De benodigde 'washout' periode voor start olaparib is 2 weken. 7. Gelijktijdig gebruik van sterke (bv. phenobarbital, enzalutamide, phenytoine, rifampicine, rifabutin, rifapentine, carbamazepine, nevirapine en Sint Janskruid) of gematigde CYP3A inducerende middelen (bv. bosentan, efavirenz, modafinil). de benodigde 'washout' periode voor start olaparib is 5 weken voor enzalutamide of phenobarbital en 3 weken voor andere middelen. 8. Elke persisterende NCI CTCAE toxiciteit graad >=2 van eerdere antitumor behandeling, mvu alopecia, vitiligo, en de laboratorium waarden als gedefinieerd in de inclusie criteria. Patient met een graad >=2 neuropathie zullen worden geëvalueerd op een case-by-case basis na overleg met de studie PI. Patient met irreversibele toxiciteit die naar verwachting niet zal worden verergerd door de studie medicatie kunnen worden geïncludeerd na overleg met de studie PI. 9. Gebruik van immuunsuppressiva de afgelopen 14 dagen voor de eerste gift durvalumab, mvu intranasale en inhalatie corticosteroiden of systemische corticosteroiden in fysiologische dosering (

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	08-07-2019
Aantal proefpersonen:	55
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Imfinzi
Generieke naam:	Durvalumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Lynparza
Generieke naam:	Olaparib
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2019

Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 22-08-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 04-10-2019
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 25-06-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-10-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-01-2022

Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
metc-ldd@lumc.nl

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	EUCTR2018-004575-12-NL
CCMO	NL68450.058.18