

Een fase I/II, open-label, multicenter onderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid en preliminaire werkzaamheid van durvalumab monotherapie of durvalumab in combinatie met tremelimumab te beoordelen bij pediatrische patiënten met gevorderde solide tumoren en hematologische maligniteiten.

Gepubliceerd: 18-02-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Dosisonderzoek:-Bepalen van de equivalente blootstelling van volwassenen/MTD (maximaal te verdragen dosis)/aanbevolen fase II-dosis bij kinderen van durvalumab-monotherapie en durvalumab in combinatie met tremelimumab.-Bepalen van het...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55864

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

D419EC00001

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

gevorderde solide tumoren en bloed kanker

Aandoening

Advanced Solid Tumors and Hematological Malignancies

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Astra Zeneca

Overige ondersteuning: Pharmaceutical industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: monotherapie of combinatie, open-label, Pediatrisch

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Dosisonderzoek:

1. Op basis van PK-parameters (waaronder C_{max}, C_{min}, AUC en andere), wordt het equivalent van blootstelling van volwassenen/MTD bij durvalumab-monotherapie en durvalumab in combinatie met tremelimumab bij kinderen en jongvolwassenen vanaf de geboorte tot < 18 jaar met gevorderde solide tumoren en non-Hodgkin-lymfoom vastgesteld aan de hand van een doseringsschema Q4W.
2. Vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van het equivalent van blootstelling van volwassenen/MTD bij durvalumab-monotherapie en durvalumab in combinatie met tremelimumab bij kinderen en jongvolwassenen vanaf de geboorte tot < 18 jaar met gevorderde solide tumoren en non-Hodgkin-lymfoom vastgesteld aan de hand van een doseringsschema Q4W. Eindpunten omvatten AE's, vitale functies, lichamelijke onderzoeken, ECG's en laboratoriumbevindingen.

Dosisexpansie:

3. Objectief responscijfer zoals bepaald door de onderzoeker met RECIST 1.1 of alternatieve, vooraf gespecificeerde tumorspecifieke responscijfers voor verschillende scoringssystemen.

-Beoordeling van de antitumoractiviteit zal specifiek worden vastgesteld voor elk tumorcohort, bijv. door de onderzoeker beoordeelde RECIST 1.1 en Cheson-criteria (andere maligniteiten zullen geanalyseerd worden op basis van de beste respons zoals beoordeeld door de onderzoeker).

4. Aanvullende werkzaamheidseindpunten die opgenomen worden omvatten DoR, BoR, DCR, PFS, APF12 en APF18 op basis van RECIST 1.1, Cheson-criteria, Wayne-criteria of INRC zoals beoordeeld door de onderzoeker, en OS, OS12 en OS24 indien van toepassing voor elk individueel cohort.

Secundaire uitkomstmaten

5. Individuele concentraties durvalumab en tremelimumab in serum, en PK-parameters waaronder C_{max}, C_{min} en AUC.

6. Aantal en percentage patiënten die detecteerbare ADA's (anti-drug antilichamen) ontwikkelen.

7. Individuele antilichaamtitermetingen voor en na de geplande routinematige immunisatie tijdens de behandeling en cyclus 4 of vervolg, wat zich het eerst voordoet.

8. Flowcytometrie voor CD4-, CD8-, B- en NK-cellen, inclusief T-celactivering met Ki67.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De standaardtherapie voor vaste en hematologische tumoren bij kinderen omvat verschillende combinaties van chirurgie, cytotoxische chemotherapie en bestraling. Deze behandelingen kunnen nadelige gevolgen hebben voor een zich ontwikkelend kind, en veel overlevenden hebben een aanzienlijke last te dragen van langdurige morbiditeit. Met verbeterde overlevingskansen zullen kinderen met kanker waarschijnlijk langer leven, waarbij het risico van toxiciteit op lange termijn een belangrijke cruciale factor is. Daarnaast is er een algemene onbeantwoorde medische behoefte aan effectievere therapieën voor pediatrische patiënten bij wie de ziekte recidiverend/refractair is. Aantrekkelijke alternatieven zijn onder meer biologische middelen die geen toxische chemotherapie bevatten en alternatieve carcinogenetische routes die resistentie hebben verworven van de eerdere therapieën. Immuuncheckpointremmers kunnen dergelijke alternatieven zijn, met veelbelovende en positieve resultaten bij volwassenen met melanoom, longkanker, blaaskanker, maagkanker, microsatellietinstabiliteit bij colorectale kanker en andere maligniteiten.

Doel van het onderzoek

Dosisonderzoek:

- Bepalen van de equivalente blootstelling van volwassenen/MTD (maximaal te verdragen dosis)/aanbevolen fase II-dosis bij kinderen van durvalumab-monotherapie en durvalumab in combinatie met tremelimumab.
- Bepalen van het veiligheidsprofiel van durvalumab-monotherapie of durvalumab in combinatie met tremelimumab.

Dosisexpansie:

Bepalen van de voorlopige antitumoractiviteit van durvalumab-monotherapie en durvalumab in combinatie met tremelimumab bij de aanbevolen dosis, met behulp van cohortspecifieke responscriteria (bijv. Cheson-criteria and RECIST 1.1).

Onderzoeksopzet

Open-label, niet-gerandomiseerd, internationaal, multicenter onderzoek waarin durvalumab in combinatie met tremelimumab (Q4W voor uitsluitend 4 cycli) wordt onderzocht gevolgd door durvalumab-monotherapie (Q4W) bij pediatrische patiënten van geboorte tot < 18 jaar met recidiverende of refractaire maligne solide tumoren en hematologische maligniteiten. Durvalumab in combinatie met tremelimumab wordt bestudeerd bij alle solide maligne tumoren (met uitzondering van primaire centraal zenuwstelsel tumoren) en hematologische maligniteiten (met uitzondering van patiënten met Hodgkin-lymfoom (HL), zij worden behandeld met alleen durvalumab).

Het onderzoek wordt uitgevoerd in 2 fasen: een fase waarin de dosis wordt

onderzocht (dosisonderzoek), gevolgd door een dosisexpansiefase.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Durvalumab + tremelimumab combinatietherapie (dosisonderzoeksfase): • Durvalumab-monotherapie Q4W wordt via een intraveneus (IV) infuus toegediend in cyclus 1. Patiënten ontvangen durvalumab in combinatie met tremelimumab Q4W via IV-infuustoediening te starten in cyclus 2, met een maximum van 4 doses/cycli. Vier weken na het laatste infuus met de combinatie, kan durvalumab-monotherapie Q4W via IV-infuustoediening worden gegeven tot klinische of bevestigde ziekteprogressie (PD, progression of disease) of totdat aan een ander criterium voor stopzetting is voldaan, wat zich het eerst voordoet.

Combinatietherapie durvalumab + tremelimumab (dosisexpansiefase): • Durvalumab in combinatie met tremelimumab Q4W via IV-infuustoediening wordt gegeven met een maximum van 4 doses/cycli. Vier weken na het laatste infuus met de combinatie, kan durvalumab-monotherapie Q4W via IV-infuustoediening worden gegeven tot klinische of bevestigde PD of totdat aan een ander criterium voor stopzetting is voldaan, wat zich het eerst voordoet.

Durvalumab-monotherapie (alleen patiënten met HL in dosisexpansiefase): • Durvalumab-monotherapie Q4W via IV-infuustoediening wordt aan patiënten met HL gegeven tot klinische of bevestigde PD of totdat aan een ander criterium voor stopzetting is voldaan, wat zich het eerst voordoet. Patiënten komen in aanmerking voor tremelimumab als ze vooruitgang vertonen met durvalumab-monotherapie.

Inschatting van belasting en risico

Monoklonale antilichamen gericht tegen immuuncheckpoint-eiwitten, zoals PD-L1 en tegen PD-1 of CTLA-4, zijn gericht op het stimuleren van endogene immuunreacties gericht

tegen tumorcellen. Door het stimuleren van het immuunsysteem bestaat er echter de mogelijkheid van nadelige effecten op normale weefsels.

De meeste bijwerkingen van geneesmiddelen gezien met de geneesmiddelklasse van immuuncheckpointremmers bij volwassenen worden toegeschreven aan de effecten van inflammatoire cellen op specifieke weefsels. Deze risico*s zijn over het algemeen voorvallen met een potentieel inflammatoir of immuungemedieerd mechanisme en die frequentere controles en/of unieke interventies zoals immuunonderdrukkende middelen en/of endocriene therapie kunnen vereisen. Deze immuungemedieerde effecten kunnen in bijna elk orgaansysteem optreden, en worden meestal gezien als gastro-intestinale (GI) AE's zoals colitis en diarree, pneumonitis/interstitiële longziekte (ILD), hepatitische AE's zoals leverenzymverhogingen, huidproblemen zoals uitslag en dermatitis, en endocrinopathieën waaronder hypo- en hyperthyreoïdie.

Het is nog te vroeg om de specifieke toxiciteitsprofielen voor durvalumab-monotherapie en

durvalumab in combinatie met tremelimumab bij pediatrie patiënten te beschrijven. Gegevens van andere immuuncheckpointremmers en beperkte gegevens van onderzoek D419C00028 (lopend onderzoek waarin durvalumab-monotherapie bij kinderen wordt beoordeeld) hebben echter veiligheidsprofielen bij pediatrie

patiënten aangetoond die consistent zijn met die welke bij volwassenen zijn waargenomen.

Het veiligheidsprofiel van durvalumab en durvalumab in combinatie met tremelimumab zal

naar verwachting hetzelfde patroon volgen als andere immuuncheckpointremmers met betrekking tot imAE's (immuungemedieerde bijwerkingen).

Contactpersonen

Publiek

Astra Zeneca

NA -
Södertälje 151 85
SE

Wetenschappelijk

Astra Zeneca

NA -
Södertälje 151 85
SE

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten moeten een pathologisch bevestigde recidiverende of refractaire gevorderde kwaadaardige solide tumor hebben of hematologische maligniteiten waaronder lymfoom en acute leukemie. Eerdere behandeling(en) hiervoor is (zijn) toegestaan. Een geselecteerde groep eerstelijns Patiënten kan mogelijk in aanmerking komen voor keuring en insluiting. Deze patiënten worden ingesloten op basis van de beoordeling van de onderzoeker, omdat er voor deze patiënten geen curatieve standaardbehandeling bestaat of omdat dergelijke therapieën niet worden verdragen.
- Indien dit beschikbaar is, moeten patiënten een diagnostisch tumormonster aanleveren dat is afgenomen binnen * 3 jaar voorafgaand aan de keuring voor evaluatie van de PD-L1-status.
- Lansky Play-prestatieschaal ≥ 50 voor patiënten ≥ 1 en < 16 jaar en score op Karnofsky-prestatieschaal ≥ 50 voor patiënten ≥ 16 jaar (patiënten < 1 jaar hoeven niet aan dit criterium te voldoen).
- Patiënten moeten een meetbare ziekte hebben zoals is gedefinieerd met behulp van methoden die in de normale klinische praktijk worden toegepast.
- Geen eerdere blootstelling aan immuun checkpoint-remmers of genetisch gemanipuleerde cellulaire therapieën waaronder, maar niet beperkt tot, andere anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 antilichamen en antilichamen van CAR-T of andere celtherapieën, met uitzondering van therapeutische antikankervaccins. Blootstelling aan andere experimentele middelen kan worden toegestaan na overleg met de opdrachtgever of afgevaardigde.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Medische voorgeschiedenis of allogene orgaantransplantatie (uitzonderingen kunnen worden toegestaan voor HL, NHL, ALL en AML, na overleg met de opdrachtgever of afgevaardigde). Patiënten die eerder een autologe beenmergtransplantatie hebben gehad, komen mogelijk in aanmerking.
- Actieve of eerder gedocumenteerde auto-immun- of ontstekingsstoornissen (waaronder inflammatoire darmziekte, diverticulitis, coeliakie of andere ernstige gastro-intestinale chronische aandoeningen die gepaard gaan met diarree, systemische lupus erythematosus, GPA (Wegener), myasthenia gravis, ziekte van Graves, reumatoïde artritis, hypofysitis, uveïtis, enz.) auto-immun myocarditis en auto-immun pneumonitis. De onderstaande zijn uitzonderingen op dit criterium:
 - * Patiënten met vitiligo of alopecia (kaalheid)
 - * Patiënten met hypothyreoïdie (bijv. na de ziekte van Hashimoto) en stabiel op hormoonvervanging
 - * Psoriasis waarvoor geen systemische therapie nodig is

- * Patiënten met coeliakie die alleen via de voeding worden behandeld.
 - Ongecontroleerde intercurrente ziekte, waaronder maar niet beperkt tot, aanhoudende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, hartritmestoornissen, ILD of psychiatrische aandoeningen of sociale situaties die de naleving van de onderzoeksvereisten zouden beperken, het risico op het oplopen van AE's (adverse events, bijwerkingen) door het IP (investigational product, onderzoeksmiddel) aanzienlijk zouden verhogen of het vermogen van de patiënt om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven, in gevaar zouden brengen.
 - Voorgeschiedenis van primaire immunodeficiëntie.
 - Actieve infectie waaronder tuberculose, hepatitis B, hepatitis C of hiv.
- Patiënten met een eerdere of verdwenen HBV-infectie komen in aanmerking. Patiënten die positief zijn voor het hepatitis C-virus (HCV)-antilichaam komen alleen in aanmerking als de polymerasekettingreactie negatief is voor HCV-ribonucleïnezuur (RNA).
- Volgens NCI CTCAE versie 5.0 elke nog niet verdwenen toxiciteit graad ≥ 2 van eerdere antikankertherapie, met uitzondering van alopecia, vitiligo, lymfopenie en de in de inclusiecriteria gedefinieerde laboratoriumwaarden.
- * Patiënten met graad ≥ 2 neuropathie worden individueel beoordeeld en kunnen na overleg met de onderzoeksarts worden ingesloten.
 - * Patiënten met toxiciteit waarvan redelijkerwijs niet verwacht mag worden dat deze verergerd wordt door behandeling met durvalumab of tremelimumab (bijv. gehoorverlies, G-tube (gastrostomie tube)) kunnen na overleg met de onderzoeksarts worden ingesloten.
 - Patiënten met klinisch actieve hersenmetastasen (bekend of vermoedelijk) of ruggenmergcompressie, en choloromas zijn uitgesloten, tenzij deze aandoeningen eerder zijn behandeld en als stabiel worden beschouwd.
 - Voorgeschiedenis van leptomeningeale carcinomatose, of betrokkenheid van een ander anatomisch gebied dat, naar de mening van de onderzoeker, significante symptomen kan veroorzaken als er een ontstekingsreactie optreedt.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 07-03-2019
Aantal proefpersonen: 7
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Durvalumab
Generieke naam: IMFINZI
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: Tremelimumab
Generieke naam: TREMELIMUMAB

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 18-02-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 17-09-2019
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 14-01-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 16-03-2020
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO

Datum:	19-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-10-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	

Datum: 19-03-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC NedMec
Goedgekeurd WMO
Datum: 18-05-2022
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	EUCTR2018-003118-42-NL
CCMO	NL67429.041.19