

Combinatie van anti-PD-L1 immuun checkpoint remmer durvalumab met TLR-3 agonist rintatolimod voor patiënten met gemetastaseerd ductaal adenocarcinoom van de alvleesklier.

Gepubliceerd: 09-01-2023 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514597-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het primaire doel van de veiligheidsstudie (fase Ib) is het bepalen van de veiligheid van combinatietherapie met durvalumab en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON56232

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DURIPANC

Aandoening

- Exocriene pancreasaandoeningen
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd pancreascarcinoom, uitgezaaide alvleesklierkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, AIM Immunotech, Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alvleesklierkanker, anti PDL-1, Immunotherapie, TLR-3 agonist

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van de veiligheidsstudie (fase Ib) is het bepalen van de veiligheid van combinatietherapie met durvalumab en rintatolimod.

Het primaire doel van de fase II-studie is het bepalen van de klinische voordeel ratio van combinatietherapie met durvalumab en rintatolimod.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire doelstellingen zijn:

1. Het immunogene effect van combinatietherapie op het circulerende immuunprofiel onderzoeken.
2. Het immunogene effect van combinatietherapie op het infiltrerende immuunprofiel onderzoeken.
3. Vaststellen van het klinisch effect van combinatietherapie op de overlevingskansen.
4. Vaststellen van het klinisch effect van combinatietherapie op de kwaliteit van leven.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ductaal pancreas adenocarcinoom (PDAC) wordt naar schatting de tweede belangrijkste doodsoorzaak door kanker voor 2030. Effectieve behandeling van PDAC is lastig door een combinatie van late diagnose, gebrek aan effectieve screeningmethoden en een hoog risico op vroege uitzaaiing. Hoewel systemische chemotherapie de overleving verbetert, is de 5-jaarsoverleving slechts 6%. De werkzaamheid van chemotherapie wordt verzwakt door aangeboren en verworven resistentie tegen geneesmiddelen van tumorcellen, een sterke desmoplastische reactie die de lokale toegankelijkheid van geneesmiddelen beperkt en een "koude" tumormicro-omgeving (TME) met hoge infiltrerende aantallen van immunosuppressieve cellen. Bij PDAC wordt verhoogde T-celuitputting, gedefinieerd door verhoogde PD-1/PD-L1-activiteit in zowel het perifere bloed als de micro-omgeving van de tumor, geassocieerd met een slechte prognose. Vandaar de grondgedachte voor het richten op de PD-1/PD-L1-as met als doel de "rem" los te laten en een antitumorrespons op te starten. Bij PDAC zijn succesvolle resultaten met Immune Checkpoint Inhibition (ICI) monotherapie beperkt en wordt combinatietherapie met andere middelen aangemoedigd; specifiek middelen die dendritische celpriming induceren. Onze hypothese is dat combinatietherapie van ICI-therapie met een toll like receptor 3 (TLR-3)-agonist een potentieel effectieve strategie is. Van TLR-3-agonisten wordt verondersteld dat ze de rijping van dendritische cellen en cross-priming van naïeve cytotoxische CD8 T-cellen verhogen, terwijl ze regulerende T-cel aantrekking elimineren, waardoor ze werken als een immuunstimulerend middel. We stellen voor dat rintatolimod / durvalumab-combinatietherapie mogelijk is en synergistische anti-tumor immuunresponsen kan induceren bij PDAC.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514597-42-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het primaire doel van de veiligheidsstudie (fase Ib) is het bepalen van de veiligheid van combinatietherapie met durvalumab en rintatolimod. Het primaire doel van de fase II-studie is het bepalen van de klinische respons van combinatietherapie met durvalumab en rintatolimod. Het secundaire doel is om het immunogene effect en de overlevingskansen na combinatietherapie te onderzoeken.

Onderzoeksopzet

Exploratieve, open-label, single center, fase I-II-onderzoek. Er zullen in fase I tussen 9 en max 18 patiënten worden opgenomen. In de fase II-studie zullen

tussen de 13 en 25 patiënten worden opgenomen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Alle geïncludeerde patiënten krijgen een combinatietherapie met rintatolimod en durvalumab. Patiënten beginnen met rintatolimod 200 mg via intraveneuze infusie tweemaal per week gedurende in totaal 6 weken (12 doseringen). De dosis rintatolimod wordt verhoogd naar 400 mg volgens een 3+3 DLT-ontwerp. De eerste dosis rintatolimod wordt bij voorkeur 4-6 weken na de laatste dosis chemotherapie FOLFIRINOX toegediend. Na twee doseringen rintatolimod zal de eerste dosis van 1500 mg durvalumab via intraveneuze infusie worden geïntroduceerd in week 2. Patiënten zullen gedurende maximaal 48 weken elke 4 weken 1500 mg durvalumab via intraveneuze infusie krijgen (tot 12 doseringen per cycli) met de laatste toediening in week 48 of tot bevestigde ziekteprogressie volgens de Response Evaluation Criteria in solid Tumors (RECIST 1.1), tenzij er sprake is van onaanvaardbare toxiciteit, intrekking van toestemming of een ander stopzettingscriterium.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten krijgen 12 doseringen rintatolimod via intraveneuze infusie en een maximum van 12 doseringen durvalumab via intraveneuze infusie. Bovendien zullen ze aanvullende bloedafname ondergaan om tumorspecifieke immuun- en tumormarker responsen te bepalen. Intraveneuze toediening van medicatie en bloedafname kan blauwe plekken of kortdurend licht ongemak veroorzaken. In eerder uitgevoerde onderzoeken bleken monotherapie met rintatolimod en monotherapie met durvalumab veilig te zijn met een laag toxiciteitsprofiel. Wij verwachten dan ook geen grote bijwerkingen van deze behandeling bij onze patiëntenpopulatie. Combinatiebehandeling met rintatolimod en durvalumab is echter nog niet onderzocht en een synergetisch effect kan ongewenste bijwerkingen veroorzaken. Om de veiligheid van combinatietherapie te bepalen, zal een beperkt aantal patiënten worden opgenomen in de veiligheidsstudie om de RP2D te bepalen. Om het lokale antitumoreffect van combinatietherapie te onderzoeken, zullen bovendien biopsieën worden uitgevoerd voor aanvang en na 12 weken behandeling bij een subgroep van de geïncludeerde patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Doctor Molewaterplein 40
Rotterdam 3015 GD
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)

- Histologisch of cytologisch (Bethesda 5 of 6) bevestigde uitgezaaide pancreaskanker, zoals blijkt uit een definitief cytologisch/histologisch rapport.
- Stabiele ziekte volgens RECIST-criteria versie 1.1 na minstens 8 kuren chemotherapie (FOLFIRINOX).
- Inclusie ≤ 6 weken na stoppen met FOLFIRINOX.
- Een toegankelijke metastatische laesie voor histologische weefselverzameling.
- $SII < 900$ (systemische immuun-ontstekingsindex = ((absoluut aantal neutrofielen * aantal bloedplaatjes) / absoluut aantal lymfocyten)).
- $CA 19,9 < 1000 \text{ kU/L}$.
- Leeftijd ≥ 18 jaar bij aanvang van de studie.
- Lichaamsgewicht $> 30 \text{ kg}$.
- WHO-prestatiestatus van 0-1.
- Adequate nierfunctie ($eGFR > 40 \text{ ml/min}$).
- Adequate levertesten (bilirubine $\leq 1,5$ keer normaal; ALAT/ASAT ≤ 5 keer normaal).
- Adequate beenmergfunctie ($WBC > 3,0 \times 10^9/\text{l}$, bloedplaatjes $> 75 \times 10^9/\text{l}$, absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$ en hemoglobine $> 5,6 \text{ mmol/l}$).
- Effectieve anticonceptiemethoden.

- Patiënt moet een levensverwachting hebben van minimaal 12 weken.
- Patiënt is bereid en in staat om zich aan het protocol te houden voor de duur van het onderzoek, inclusief het ondergaan van een behandeling en geplande bezoeken en onderzoeken, inclusief follow-up.
- In staat om ondertekende geïnformeerde toestemming te geven, inclusief naleving van de vereisten en beperkingen vermeld in het formulier voor geïnformeerde toestemming (ICF) en in dit protocol. Schriftelijke geïnformeerde toestemming en alle lokaal vereiste autorisatie (bijv. de gegevensprivacyrichtlijn van de Europese Unie) verkregen van de patiënt/ wettelijke vertegenwoordiger voorafgaand aan het uitvoeren van protocolgerelateerde procedures, inclusief screeningevaluaties.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Child-Pugh classificatie graad B/C.
- Huidige behandeling met immunotherapeutica.
- Eerdere maligniteit (exclusief niet-melanome huidkanker, pancreas neuro-endocriene tumor (pNET) < 2 cm, en gastro-intestinale stromale tumor (GIST) < 2 cm), tenzij er geen bewijs is van ziekte en de diagnose meer dan 3 jaar vóór de diagnose van alvleesklierkanker is gesteld, of met een levensverwachting van meer dan 5 jaar vanaf de datum van opname.
- Kwaadaardige ascites of pleurale effusie.
- Vrouwelijke patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven of mannelijke of vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden en niet bereid zijn effectieve anticonceptie toe te passen vanaf de screening tot 90 dagen na de laatste dosis durvalumab als monotherapie.
- Bekende allergie of overgevoeligheid voor een van de onderzoeksgeneesmiddelen of een van de hulpstoffen van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Een actieve auto-immuunziekte waarvoor de afgelopen 2 jaar systemische behandeling nodig was (d.w.z. met gebruik van ziektemodificerende middelen, corticosteroïden of andere immunosuppressiva). Vervangingstherapie (bijv. thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdvervangingstherapie voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie, enz.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling. Actieve of eerdere gedocumenteerde auto-immuun- of inflammatoire aandoeningen (waaronder inflammatoire darmziekte [bijv. colitis of de ziekte van Crohn], diverticulitis [met uitzondering van diverticulose], systemische lupus erythematosus, sarcoïdosesyndroom of syndroom van Wegener [granulomatose met polyangiitis, ziekte van Graves, reumatoïde artritis, hypofysitis, uveïtis, enz.]). Uitzonderingen op dit criterium zijn:
 - A. Patiënten met vitiligo of alopecia;
 - B. Patiënten met hypothyreoïdie (bijv. na Hashimoto-syndroom) stabiel op hormoonvervanging;
 - C. Elke chronische huidaandoening waarvoor geen systemische therapie nodig is;
 - D. Patiënten zonder actieve ziekte in de afgelopen 5 jaar kunnen worden

opgenomen, maar alleen na overleg met de onderzoeksarts;

E. Patiënten met coeliakie onder controle met alleen een dieet.

- Diagnose van immunodeficiëntie of systemische therapie met corticosteroïden of een andere vorm van immunosuppressieve therapie binnen 14 dagen voorafgaand aan de geplande eerste dosis van het onderzoek. De volgende zijn uitzonderingen op dit criterium: 1) Intranasale, geïnhaleerde, topische steroïden of lokale steroïde-injecties (bijv. intra-articulaire injectie), 2) Systemische corticosteroïden in fysiologische doses van niet meer dan 10 mg/dag prednison of het equivalent daarvan en 3) Steroïden als premedicatie voor overgevoeligheidsreacties (bijv. CT-scan premedicatie).
 - Ontvangst van levend verzwakt vaccin binnen 30 dagen voorafgaand aan de eerste dosis IP. Opmerking: Patiënten, indien ingeschreven, mogen geen levend vaccin krijgen terwijl ze IP krijgen en tot 30 dagen na de laatste dosis IP.
 - Eerdere randomisatie of behandeling in een eerder klinisch onderzoek met durvalumab, ongeacht de toewijzing van de behandelingsarm.
 - Deelname aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksproduct gedurende de laatste 3 maanden.
 - Gelijktijdige deelname aan een andere klinische studie, tenzij het een observationele (niet-interventionele) klinische studie is of tijdens de follow-up periode van een interventionele studie.
 - Ontvangst van de laatste dosis antikankertherapie (chemotherapie, immunotherapie, endocriene therapie, gerichte therapie, biologische therapie, tumor embolisatie, monoklonale antilichamen) ≤ 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel. volgens het schema of de PK-eigenschappen van een middel, is een langere wash-out periode vereist, zoals overeengekomen door AstraZeneca en de onderzoeker.
 - Elke onopgeloste toxiciteit NCI CTCAE Graad ≥ 2 van eerdere antikankertherapie met uitzondering van alopecia, vitiligo en de laboratoriumwaarden gedefinieerd in de inclusiecriteria.
- o Patiënten met neuropathie graad ≥ 2 zullen geval per geval worden beoordeeld na overleg met de onderzoeksarts.
- o Patiënten met irreversibele toxiciteit waarvan redelijkerwijs niet kan worden verwacht dat ze verergeren door behandeling met durvalumab, mogen alleen worden opgenomen na overleg met de onderzoeksarts.
- Elke gelijktijdige chemotherapie, IP, biologische of hormonale therapie voor de behandeling van kanker. Gelijktijdig gebruik van hormonale therapie voor niet-kankerge relateerde aandoeningen (bijv. hormoonvervangingstherapie) is acceptabel.
 - Radiotherapiebehandeling tot meer dan 30% van het beenmerg of met een breed stralingsveld binnen 4 weken na de eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel.
 - Grote chirurgische ingreep (zoals gedefinieerd door de onderzoeker) binnen 28 dagen voorafgaand aan de eerste dosis IP. Opmerking: Lokale chirurgie van geïsoleerde laesies met een palliatieve intentie is aanvaardbaar.
 - Geschiedenis van allogene orgaantransplantatie.
 - Ongecontroleerde bijkomende ziekte, inclusief maar niet beperkt tot aanhoudende of actieve infectie, symptomatisch congestief hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, instabiele angina pectoris, hartritmestoornissen,

interstitiële longziekte, ernstige chronische gastro-intestinale aandoeningen geassocieerd met diarree, of psychiatrische ziekte/sociale situaties die zou de naleving van de studievereiste beperken, het risico op incbijwerkingen veroorzaken of het vermogen van de patiënt om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven in gevaar brengen.

- Geschiedenis van leptomeningeale carcinomatose.
- Hersenmetastasen of compressie van het ruggenmerg. Patiënten met vermoedelijke hersenmetastasen bij screening moeten een MRI (bij voorkeur) of CT ondergaan, elk bij voorkeur met intraveneus contrast van de hersenen voorafgaand aan deelname aan het onderzoek om de aanwezigheid van hersenmetastasen uit te sluiten.
- Gemiddeld QT-interval gecorrigeerd voor hartslag met behulp van Fridericia's formule (QTcF) ≥ 470 ms.
- Bekende actieve hepatitis-infectie, positief hepatitis C-virus (HCV)-antilichaam, hepatitis B-virus (HBV)-oppervlakteantigeen (HBsAg) of HBV-kernantilichaam (anti-HBc), bij screening. Deelnemers met een verleden of verdwenen HBV-infectie (gedefinieerd als de aanwezigheid van anti-HBc en afwezigheid van HBsAg) komen in aanmerking. Deelnemers die positief zijn voor HCV-antilichaam komen alleen in aanmerking als de polymerasekettingreactie negatief is voor HCV-RNA. Pas zo nodig de bewoordingen aan en overweeg om tijdens de screening te evalueren voor studies met bekende hepatotoxiciteit of andere relevante vereisten.
- Bekend als positief getest op humaan immunodeficiëntievirus (hiv) (positieve hiv 1/2 antilichamen) of actieve tuberculose-infectie (klinische evaluatie die klinische voorgeschiedenis, lichamelijk onderzoek en radiografische bevindingen kan omvatten, of tuberculusetesten in overeenstemming met de lokale praktijk).
- Ernstige bijkomende systemische stoornissen die de veiligheid van de patiënt of zijn/haar vermogen om het onderzoek af te ronden in gevaar kunnen brengen, naar goeddunken van de onderzoeker.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	16-01-2024
Aantal proefpersonen:	43
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ampligen
Generieke naam:	rintatolimod
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	IMFINZI
Generieke naam:	durvalumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-01-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2023
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-12-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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
CTIS	CTIS2024-514597-42-00
EudraCT	EUCTR2022-003780-23-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT05927142

NL83224.078.22