

***DURVIT*: Eenmalige laag-gedoseerde injectie DURValumab IntraTumoraal toegediend bij patiënten met cervixcarcinoom: veiligheid, bijwerkingen en effecten op het tumor- en lymfklier micro-milieu.**

Gepubliceerd: 25-04-2017 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Uit onze voorgaande studies bij vroeg-stadium melanoom patiënten is gebleken dat een eenmalige lokale injectie van de immuun checkpoint remmer tremelimumab/anti-CTLA4 leidt tot verminderde aantallen actief suppressieve regulatoire T cellen (Tregs)...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50047

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DURVIT

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
- Baarmoederhalsaandoeningen (excl. infecties en ontstekingen)

Synoniemen aandoening

baarmoederhalskanker, cervixcarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Astra Zeneca

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Baarmoederhalskanker, Checkpoint remmer, Immunotherapie, Intratumorale toediening

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvraag voor deze fase-I studie is hoe veilig de eenmalige laag gedoseerde intratumorale injectie van durvalumab bij patiënten met baarmoederhalskanker is. Dit wordt gedaan aan de hand van de analyse van Adverse Events (AE), laboratorium testen, lichamelijk onderzoek, bepaling van vitale functies en performance status. Op deze manier wordt uiteindelijk de Maximum Tolerated Dose (MTD) bepaald.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair zal er gekeken worden naar de immunologische effecten van lokaal toegediende durvalumab op het micromilieu van de primaire tumor en de drainerende lymfeklieren, maar ook de systemische anti-tumor immuunrespons zal worden onderzocht.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Baarmoederhalskanker (of cervixcarcinoom) staat wereldwijd op plek nummer vier

van meest voorkomende kankersoorten bij vrouwen en wordt veroorzaakt door een persisterende infectie met het hoog-risico type Humaan Papillomavirus (HPV). De hoogste incidentie van baarmoederhalskanker bij vrouwen in Nederland ligt tussen de leeftijd van 35 en 45 jaar. De belangrijkste prognostische factor in een vroeg stadium is de aanwezigheid van lymfkliermetastasen. Na een radicale chirurgische verwijdering van de baarmoeder (hysterectomie) met lymfeklierdissectie in de bekkenbodem hebben patiënten met negatieve lymfeklieren een 5-jaars overleving van ongeveer 80-90%, vergeleken met 60-65% voor patiënten met één lymfkliermetastase. Om de prognose van patiënten met baarmoederhalskanker te verbeteren, is het noodzakelijk dat er nieuwe behandelstrategieën ontwikkeld worden. De immuuntherapie is daarin veelbelovend en wordt reeds toegepast bij verschillende kankersoorten. Deze vorm van therapie richt zich onder andere op het stimuleren van de door tumoren onderdrukte immuunrespons. Door een verhoogde expressie van bepaalde moleculen op het oppervlak van tumorcellen, de zogenoemde *immune checkpoints*, kunnen er remmende signalen worden gegeven aan de afweercellen die kankercellen kunnen herkennen en opruimen, de zogenaamde cytotoxische T cellen. *Programmed cell death ligand 1 (PD-L1)*, is een van die moleculen. Door binding van PD-L1 aan PD-1 ontstaat er een remmend signaal. Verhoogde expressie van dit PD-L1 gaat gepaard met een slechtere prognose. In baarmoederhalskanker is PD-L1 verhoogd aanwezig op de tumorcellen, maar ook op de omliggende inflammatoire cellen (macrofagen). In vergelijking met andere gynaecologische maligniteiten, is de PD-L1 expressie in baarmoederhalskanker het hoogst.

Doel van het onderzoek

Uit onze voorgaande studies bij vroeg-stadium melanoom patiënten is gebleken dat een eenmalige lokale injectie van de immuun checkpoint remmer tremelimumab/anti-CTLA4 leidt tot verminderde aantallen actief suppressieve regulatoire T cellen (Tregs) en verhoogde aantallen tumor-specifieke cytotoxische T-cellen, zowel lokaal (in drainerende lymfeklieren) als systemisch (in het bloed), en soortgelijke lokale injectie van de immuun modulator cpg7909 leidde zelfs tot verbeterde ziektevrije overleving. Patiënten met vroeg-stadium plaveiselcelcarcinoom en adenocarcinoom van de cervix zouden ook baat kunnen hebben bij een soortgelijke lokale behandeling met een PD-(L)1 remmer om zo de tumor/HPV-specifieke T cel afweer te stimuleren. De huidige behandel mogelijkheden met de systemische toediening van PD-1 en PD-L1 remmers kunnen auto-immuun gerelateerde inflammatoire bijwerkingen veroorzaken. Baarmoederhalskanker metastaseert aanvankelijk niet naar organen op afstand, maar voornamelijk naar regionale lymfeklieren. Daarom denken we dat de lokale toediening van durvalumab (PD-L1 remmer) de antilichamen precies daar waar dat nodig is zal afleveren: in de tumor en de drainerende lymfeklieren. Het voordeel van deze toedieningswijze is dat het waarschijnlijk de ongewenste bijwerkingen zal voorkomen en toch bescherming tegen metastasering zal bieden * lokaal maar ook op afstand. Dit laatste is een gevolg van het feit dat in de lymfeklier geactiveerde T cellen vervolgens via het bloed naar tumoren op afstand kunnen migreren om ze daar aan te vallen en op te ruimen.

In deze studie zullen we primair kijken naar de veiligheid van de intratumorale injectie van durvalumab en zo de maximum tolerated dose bepalen. Secundair eindpunt van deze studie is het in kaart brengen van veranderingen in de immuunrespons op zowel tumor, lymfeklier en systemisch niveau.

Onderzoeksopzet

DURVIT is een open-label, niet-gerandomiseerde, fase I studie. Patiënten met baarmoederhalskanker die gepland staan voor een radicale hysterectomie met pelviene lymfeklierdissectie worden in het AMC/NKI-AVL geïnccludeerd. Er wordt hierbij nauw samengewerkt door oncologisch gynaecologen, pathologen en (translationeel) onderzoekers van zowel het AMC, NKI-AVL als het VUmc. Durvalumab wordt voor dit onderzoek aangeleverd door Astra-Zeneca Inc., en het klinische onderzoek heeft financiële ondersteuning van het VUmc-CCA. Twee weken voor de operatie wordt durvalumab eenmalig en intratumoraal toegediend. Aan de hand van een 3+3 dose escalation design zullen 3 verschillende doseringen durvalumab i.t. worden onderzocht: 5, 10 en 20 milligram. Aan de hand van de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.03 zullen de adverse events (AE) worden bijgehouden. Indien er geen treatment related AEs of DLTs worden geobserveerd in de verschillende cohorten (5, 10 of 20 mg) én er wordt geen (systemische) immunologische respons gezien, dan wordt er een extra dosis cohort van 3 patiënten met 50 mg durvalumab i.t. toegevoegd. Pre- en postoperatief wordt tumorweefsel en perifeer bloed verzameld en daarnaast postoperatief lymfeklier weefsel. Voor het immunomonitoring programma zullen we met behulp van een geïntegreerde analyse van multi-colour flowcytometrie, 7-kleuren immunohistochemie en IFN* elispot assays de veranderingen in het immunologische micro-milieu in de tumor en lymfeklieren en de systemische afweerrespons in het bloed in kaart brengen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Twee weken voor de operatie wordt durvalumab eenmalig en intratumoraal toegediend. Drie verschillende doseringen durvalumab worden onderzocht: 5, 10 en 20 milligram (en evt. 50 mg). Pre- en postoperatief wordt tumorweefsel en perifeer bloed verzameld en daarnaast postoperatief lymfeklier weefsel.

Inschatting van belasting en risico

De toegevoegde belasting voor de te includeren patiënten zal beperkt zijn en bestaat uit een eenmalige intratumorale injectie (die naar verwachting wat ongemak zal opleveren maar niet al te pijnlijk zal zijn) en additionele bloedafnames en visites. Ons onderzoek betreft een Fase-1 studie en we mogen daarom geen baat verwachten voor de patiënten. Niettemin zou de voorgestelde experimentele behandeling tot verhoogde afweer tegen de tumor en mogelijk tot een grotere kans op ziektevrije overleving kunnen leiden. Adverse events die werden gezien bij patiënten in dose escalation cohorts <

10mg/kg durvalumab bij intraveneuze toediening waren niet hoger of gelijk aan graad 3.

Immuungerelateerde AEs (irAEs) die bij hogere doseringen durvalumab i.v. werden gezien waren colitis, pneumonitis, hepatitis/hepatotoxiciteit, neuropatische/neuromusculaire toxiciteit, endocrinopathie, dermatitis en nefritis. Andere inflammatoire responsen met potentiële immuungemedieerde etiologie betroffen onder andere myocarditis, pericarditis en uveitis. Deze aandoeningen zijn te behandelen middels de opgestelde behandelingsplannen zoals beschreven in het studieprotocol.

Naast de beschreven AEs in het investigators brochure, houden we rekening met de mogelijkheid met de volgende risico's door de lokale toediening van durvalumab, namelijk:

- lokale inflammatoire reactie van de vagina, vulva en/of cervix met een of meerdere van de volgende symptomen:
 - o verandering in volume, consistentie, kleur of geur van vaginale fluor
 - o vulvaire of vaginale irritatie of branderig gevoel
 - o jeuk
 - o dysurie
 - o genitaal oedeem
- bloeding or fistel door tumor necrose/degeneratie

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
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)

- * Leeftijd > 18 jaar bij start studie
- * Bereid en in staat om deel te nemen aan studieprocedures
- * World Health Organisation (WHO) performance status van 0 of 1
- * Geschreven informed consent
- * Histologisch bevestigd cervix carcinoom van alle histologische types
- * Gepland voor radicale hysterectomie met lymfeklierdissectie
- * Geen tekenen van actieve infectieuze ziekte: HIV, HCV en HBV negatief
- * Geen auto-immunziekte of systematische onderliggende ziekte waardoor immuunincompetent
- * Adequate beenmergfunctie
- * Patiënten die niet (meer) zwanger kunnen raken of patiënten in de reproductieve leeftijd met een negatieve zwangerschapstest
- * Patiënte begrijpt Nederlandse taal

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Eerdere behandeling met immuuntherapie, incl. therapeutische vaccinaties
- * Betrokkenheid bij planning dan wel uitvoering van de studie
- * Deelname aan een studie met een experimenteel geneesmiddel 30 dagen voorafgaand aan deelname studie
- * Uitgebreide operatie 28 dagen voor inclusie (conisatie of bipten vallen hier niet onder)
- * Ernstig cardiale, respiratoire of metabole aandoening
- * Gebruik orale anticoagulantia (muv ascal)
- * Ernstige infecties waarvoor antibiotica
- * Lactatie of zwangerschap
- * Huidig of voorafgaand gebruik van immuunsuppressieve medicatie
- * Eerde graad *3 immune-related adverse event (irAE) bij gebruik immuuntherapie, of niet verdwenen irAE >Grade 1

- * Actieve of eerdere documented auto-immuunziekte (< 2 jr), inflammatoire darmziekte, primaire immunodeficiëntie/allogene orgaan transplantatie/tuberculose/ongecontroleerde ziekte
- * Toegediend levend verzwakt vaccin 30 dagen voor of na toediening onderzoeksmiddel
- * Iedere conditie die volgens onderzoeker van invloed kan zijn op evaluatie van behandeling of interpretatie van veiligheid en/of resultaten.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 30-11-2017

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Durvalumab

Generieke naam: Durvalumab

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-04-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum:	06-07-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 29031

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
Ander register	6119
EudraCT	EUCTR2016-004243-36-NL
CCMO	NL59122.018.17
OMON	NL-OMON29031