

De behandeling van eierstokkanker met een liposoom geformuleerd mRNA vaccinatie in combinatie met (neo-)adjuvante chemotherapie.

Gepubliceerd: 07-08-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Het primaire doel van deze fase 1 studie is het bepalen van een vaccinatie specifieke systemische immuunreactie.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasma maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49404

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OLIVIA

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasma maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
- Ovarium- en eileideraandoeningen

Synoniemen aandoening

eierstokkanker, ovariumcarcinoom, ovariumkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH, KWF-subsidie en BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chemotherapie, Fase 1, Ovariumcarcinoom, Therapeutische vaccinatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het bepalen van een vaccinatie specifieke systemische immuunreactie

Secundaire uitkomstmaten

Het bepalen van een vaccinatie specifieke intra-tumorale immuunreactie

Progressie-vrije overleving van primaire OC patienten behandeld met de vaccinatie in combinatie met chemotherapie met carboplatin/ paclitaxel.

Veiligheid en verdraagbaarheid van de vaccinatie in combinatie met chemotherapie met carboplatin en paclitaxel

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eierstokkanker heeft de hoogste mortaliteit van alle gynaecologische carcinomen, de 5 jaars overleving kans is slechts 40%. De standaard behandeling bestaat nu uit het operatief verwijderen van de tumormassa gecombineerd met chemotherapie. Ondanks een uitstekende eerste reactie op de behandeling bij meer dan 80% van de patiënten, zal de kanker bij een merendeel weer terugkeren. Indien dit het geval is, zijn de kankercellen minder gevoelig voor chemotherapie en is hernieuwd opereren zelden zinvol. Mede hierdoor is genezing van patiënten met terugkerende eierstokkanker vaak niet mogelijk. Om patiënten met eierstokkanker een betere kans op overleving en/of een betere kwaliteit van leven te geven is het ontwikkelen van nieuwe therapieën dus essentieel. Er zijn zeer sterke aanwijzingen dat behandeling met immunotherapie veelbelovend is bij de behandeling van kanker. Met name checkpoint inhibitie is bij vele verschillende soort kanker zeer succesvol en effectief gebleken. Voor een goede reactie van de tumor op checkpoint inhibitie is een sterke pre-existente immuun response tegen de tumor noodzakelijk, welke vaak afwezig is in patiënten met

eierstokkanker. Daarom willen we toewerken naar de inductie van een anti-tumor response van het afweersysteem door middel van een nieuw ontwikkeld therapeutisch vaccin. De vaccinatie bestaat uit RNA sequenties die specifiek zijn voor tumor-geassocieerde antigenen (TAA's) die veel voorkomen bij eierstokkanker. De essentiële vraag die we in dit onderzoek willen beantwoorden is of het nieuwe ontwikkelde therapeutische vaccin tegen eierstokkanker de immuuncellen in voldoende mate weten op te wekken. De vaccinatie wordt toegediend in de periode dat patiënten neo-adjuvante chemotherapie ontvangen. De chemotherapie zorgt er voor dat de immuunomgeving van de tumor minder immuun suppressief is, waardoor de effectiviteit van de vaccinatie wordt verhoogd. Dit maakt de huidige setting uitermate geschikt om het effect van het nieuw ontwikkelde vaccin te testen. Zodat we uiteindelijk kunnen toewerken naar gecombineerde immunotherapie met vaccinatie, chemotherapie en in de toekomst checkpoint inhibitie.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van deze fase 1 studie is het bepalen van een vaccinatie specifieke systemische immuunreactie.

Onderzoeksopzet

Het gaat om een open label fase I studie, waarin een niet geregistreerd vaccin wordt getest.

Patiënten worden gevaccineerd tijdens de standaard primaire behandeling met neoadjuvante chemotherapie, een operatie (interval debulking) en adjuvante chemotherapie.

De eerste twee vaccinaties zullen plaats vinden voor de start met chemotherapie. De volgende zes vaccinaties zullen worden toegediend tijdens chemotherapie. Elke vaccinatie is 15 dagen na chemotherapie ingepland.

Het primaire eindpunt van de studie is het bepalen van een vaccinatie specifieke systemische immuun reactie. Verzamelde PBMCs door middel van bloedafnames en/of leukafereses voor, tijdens en na vaccinatie worden onderzocht op de aanwezigheid van vaccine specifieke actieve T-cellen.

Voor de secundaire eindpunten vinden de volgende interventies plaats:

- Intra-tumorale immuun repsons: Het verzamelen van tumor weefsel voor vaccinatie, door middel van een biopsie en het verzamelen van weefsel tijdens de operatie (standaard zorg).
- Progressie vrije overleving: Patiënten worden tot 2 jaar na de laatste cyclus adjuvante chemotherapie vervolgd middels de standaard zorg om ziekte vrije overleving te bepalen.
- Veiligheid en toepasbaarheid van de vaccinatie in combinatie met chemotherapie. Dit wordt gemeten door middel van het bijhouden van "Adverse

Events"

Het exploratieve eindpunt in deze studie is de toepasbaarheid van de IL2-PET/CT scan als non invasief diagnosticum. Hiervoor zal worden geëvalueerd of de IL2-PET/CT de CD25 positieve cellen kan visualiseren. Om dit te beoordelen zullen de resultaten van de scan worden vergeleken met corresponderend tumor materiaal. Dit studieonderdeel is optioneel, patiënten kunnen ook deelnemen aan de studie zonder de IL2-PET/CT-scan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Intraveneuze toediening van de vaccinatie (acht maal).

Inschatting van belasting en risico

Patiënten worden geïnformeerd dat het op dit moment onbekend is of de toegediende vaccinatie een positieve invloed heeft op de behandeluitkomst. Het uiteindelijk doel is dat patiënten door de vaccinatie een systemisch en lokale immuun reactie tegen de tumor ontwikkelen, waardoor ze een betere overlevingskans hebben of een lagere kans op een recidief. De lasten van deze studie zijn hoog, maar wij denken dat deze te verantwoorden zijn door het mogelijke voordeel van deze studie.

De studie duurt per patiënt ongeveer 9 maanden (inclusief 3 maanden follow-up). De studie bestaat uit 16 ziekenhuis bezoeken. De visites zullen zoveel mogelijk worden gecombineerd met de normale afspraken waarvoor de patiënt in het ziekenhuis moet zijn (we verwachten minimaal 6 afspraken te kunnen combineren). Er zullen 8 vaccinaties met bijbehorende bloedafnames plaatsvinden in een periode van 6 maanden, tijdens (neo)-adjuvante chemotherapie. Uit eerder klinisch onderzoek met deze vorm van vaccinatie zijn slechts milde bijwerkingen geconstateerd zoals koortsverschijnselen. Daarom verwachten we ook in deze klinische studie weinig bijwerkingen. Om het aantal bloedafnames te minimaliseren zullen ook deze zoveel mogelijk worden gecombineerd met de afnames die worden gedaan in het kader van de reguliere zorg. Andere interventies waaraan de patiënt wordt onderworpen die niet deel uitmaken van de reguliere zorg zijn: 2 leukaferese (of als alternatief: een 100mL bloedafname), 1 tumor biopsie en optioneel 2 [18F]-IL2 PET-CT scans.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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)

- Primair gediagnosticeerd epitheel ovarium carcinoom met meetbare tumor laesies (gemeten met CT of MRI), welke wordt behandeld met neoadjuvante chemotherapie gevolgd door een interval debulking en adjuvante chemotherapie
 - Ouder dan 18 jaar
 - Getekend schriftelijke toestemming volgens huidige standaarden.
 - Mogelijkheid tot het afnemen van een tumor biopt.
 - Adequate hematologie, nier en leverfunctie om chemotherapie met carboplatin en paclitaxel te mogen ondergaan volgens lokale standaarden
 - ECOG-status 0-1 tijdens screening
 - Huidig BMI > 18.5 en geen gewichtsverlies van >5% over de laatste maanden.
- Uitzondering: gewichtsverlies door drainage van ascites.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Andere maligniteit in de voorgeschiedenis (uitgezonderd laag-stadium tumoren die histologisch onderscheiden kunnen worden van eierstokkanker).
- geen aanwijzing naar het bestaan van recente (binnen de laatste 5 jaar) significante autoimmuun ziektes waarvoor behandeling met immuunsuppressiva noodzakelijk is, vanwege het risico op immuun-gerelateerde bijwerkingen. Let op: patiënten met autoimmuun gerelateerde hyper of hypo-thyreoidie welke in remissie zijn of stabiel onder hormoon vervangen, of patiënten met vitiligo of psoriasis mogen wél worden geïnccludeerd.
- Patienten worden geëxcludeerd wanneer er sprake is van een ongecontroleerde infectie van HIV, HepB, Hep C, of een immuundeficiëntie welke een chronische infectie veroorzaakt. Milde kanker-gerelateerde immuundeficiency (bv. behandeling met gamma-globulin zonder chronische of terugkerende infecties) is wel toegestaan.
 - o patiënten met bekende HIV en een gecontroleerde infectie (niet te detecteren virus load en CD4 telling boven de 350 of stabiele anti-virale behandeling) mogen worden geïnccludeerd. Patienten met een HIV infectie worden volgens de standaard-zorg vervolgt binnen de studie.
 - o Patienten met bekende Hep B, met een gecontroleerde infectie (Hep B virus DNA PCR is niet te detecteren + anti-virale behandeling) mogen worden geïnccludeerd. Deze patiënten moeten minimaal tot 6 maanden na de laatste toediening van de studie medicatie anti-virale behandeling gebruiken.
 - o Patienten met bekende Hep C, met een gecontroleerde infectie (Hep C virus DNA PCR is niet te detecteren spontaan of door succesvolle behandeling) mogen worden geïnccludeerd.
- Het gebruik van continue systemische corticosteroïde als therapie (b.v. prednison >7,5mg/dag)
- Zwangerschap of het geven van borstvoeding
- Deelname aan een wetenschappelijke studie met een 'investigational drug' 30 dagen voorafgaand aan deze studie
- Elke andere conditie waarbij de onderzoeker meent dat het interfereert met het uitvoeren van deze studie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 09-12-2019

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: BNT115 vaccinatie

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-11-2018

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-04-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-04-2019

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-11-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	16-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

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	EUCTR2017-004585-10-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04163094
CCMO	NL66895.000.18

Resultaten

Einddatum onderzoek:	27-06-2023
Datum resultaten gemeld:	01-07-2024
Totaal aantal deelnemers:	8

Samenvatting resultaten

Trial ended prematurely

Datum eerste publicatie onderzoek

26-06-2024