

Haalbaarheid en effectiviteit van de toevoeging van IMM-101 (door verhitting gedood intact *Mycobacterium obuense*) aan de standaard behandeling met stereotactische radiotherapie bij lokaal gevorderde alvleesklierkanker patiënten (LAPC-2 studie).

Gepubliceerd: 20-05-2019 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Deze fase I/II-studie bestaat uit 2 opeenvolgende studieonderdelen. In het eerste deel onderzoeken we de veiligheid van het combineren van IMM-101 met SBRT bij 20 patiënten met lokaal gevorderde alvleesklierkanker die ten minste 4 cycli FOLFIRINOX...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON49825

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

LAPC-2

Aandoening

- Exocriene pancreasaandoeningen

Synoniemen aandoening

lokaal gevorderd pancreascarcinoom, lokaal gevorderde alvleesklierkanker

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alvleesklierkanker, IMM-101, Immunotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor de eerste fase van 20 patiënten zal veiligheid, gedefinieerd als max. 6 van de 20 patiënten met een graad 4/5 toxiciteit gerelateerd aan de IMM-101 interventie, het belangrijkste eindpunt zijn. Dit eindpunt wordt geevalueerd nadat de 20e patient de 3e vaccinatie heeft ondergaan. Voor de algehele studie is de werkzaamheid, gedefinieerd als een toename van 20% van de progressievrije overleving na 1 jaar, het belangrijkste eindpunt.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten voor het totale onderzoek zijn totale overleving, tijd tot locoregionale progressie, tijd tot metastasen op afstand, veiligheid/toxiciteit, haalbaarheid, resectieratio, immuunresponsen en kwaliteit van leven / slaap.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 30-40% van de patiënten met alvleesklierkanker heeft lokaal gevorderde alvleesklierkanker. Patiënten met lokaal gevorderde ziekte kunnen niet worden

geopereerd doordat de tumor is doorgegroeid in de omliggende organen of bloedvaten, maar ze hebben geen klinisch detecteerbare metastasen op afstand. De huidige behandelingsregimes bestaan uit neoadjuvante chemotherapie met FOLFIRINOX, gevolgd door stereotactische radiotherapie. Ondanks trage verbeteringen in de resultaten van de patiënt, resulteert deze strategie erin dat slechts ongeveer een derde van de patiënten geopereerd kan worden waarna ze nog gemiddeld 10-12 maanden leven als gevolg van de ontwikkeling van uitgezaaide ziekte. Onlangs heeft verbeterd inzicht op het gebied van tumor immunologie geleid tot vooruitgang en doorbraken in immunotherapeutische strategieën voor de behandeling van kanker. Een dergelijke therapeutische strategie is tumorvaccinatie. Dit is een manier om het immuunsysteem aan te sporen om tumorcellen te herkennen en te vernietigen.

Bestralingstherapie kan fungeren als zo'n soort vaccin, waardoor de expressie van celoppervlakreceptoren en de presentatie van tumorantigeen toeneemt en er uiteindelijk zelfs een anti-tumor T-cel respons kan ontstaan. Een optimale anti-tumorrespons vereist echter het immuunsysteem van een intacte gastheer en zonder amplificatie is de anti-tumorimmunitet die voortkomt uit bestralingstherapie waarschijnlijk maar zeer beperkt daarom zal er een extra vorm van stimulatie toegevoegd moeten worden om een optimaal effect te bereiken.

Wij denken dat de combinatie van het stimuleren van de immuunreacties van het lichaam in de aanwezigheid van een verhoogde blootstelling aan tumorantigeen voldoende activatie van het immuunsysteem zal verschaffen om verdere tumorgroei tegen te gaan. IMM-101, door zijn activering en rijping van antigeen presenterende cellen, en vooral dendritische cellen, kan helpen bij de antigeenverwerking en T-cel activatie, processen die niet goed werken in de setting van lokaal gevorderde alvleesklierkanker. IMM-101 immunotherapie heeft daardoor het potentieel om het immunogene anti-tumoreffect van bestralingstherapie te optimaliseren.

Doel van het onderzoek

Deze fase I/II-studie bestaat uit 2 opeenvolgende studieonderdelen. In het eerste deel onderzoeken we de veiligheid van het combineren van IMM-101 met SBRT bij 20 patiënten met lokaal gevorderde alvleesklierkanker die ten minste 4 cycli FOLFIRINOX-chemotherapie hebben voltooid. Als het veilig en haalbaar geacht wordt (veiligheidsevaluatie vindt plaats na de derde vaccinatie van de 20e patient en wordt gedefinieerd als max. 6 van de 20 patiënten met een graad 4/5 toxiciteit gerelateerd aan de IMM-101 interventie) zullen we doorgaan met het includeren van nog eens 18 patiënten om de werkzaamheid van combinatie van IMM-101 met SBRT op basis van een verbetering van 1 jaar ziektevrije overleving met 20%. Secundaire eindpunten zijn totale overleving, tijd tot locoregionale progressie, tijd tot metastasen op afstand, haalbaarheid, veiligheid / toxiciteit, resectievolume, tumorspecifieke immuunresponsen en kwaliteit van leven / slaap.

Onderzoeksopzet

Een open-label, niet-gerandomiseerde fase I/II single-center studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zes intradermale injecties van IMM-101 (een vaccinaadjuvans dat Heat-Killed Whole Cell Mycobacterium obuense bevat), beginnend 2 weken voorafgaand aan stereotactische bestraling. Tussen de derde en vierde injectie zal een onderbreking van vier weken zittenn. Toediening van IMM-101 zal worden uitgevoerd in week 0,2,4,8,10 en 12.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten ontvangen zes intradermale injecties met IMM-101 gedurende een periode van 12 weken. Bovendien ondergaan ze extra bloedcollecties voor het bepalen van tumor-specifieke immuunresponsen. Deze bloedcollecties kunnen kneuzingen of lichte korte termijn ongemakken veroorzaken. Bovendien zullen patiënten de instructie krijgen om gedurende twee perioden van 7 dagen een Actiwatch te dragen om hun activiteitsniveau tijdens de dag en de duur van de slaap gedurende de nacht te bepalen. Daarnaast zullen ze worden gevraagd om vragenlijsten in te vullen voor de kwaliteit van leven (3 bezoeken) en slaap (2 bezoeken) tijdens de onderzoeksperiode. Afgezien van de tijd die nodig is om deze vragenlijsten in te vullen, wordt van deze kwaliteit van leven/slaapmetingen geen extra belasting verwacht.

In eerder uitgevoerde onderzoeken bleek de toediening van IMM-101 veilig te zijn met een laag toxiciteitsprofiel. De belangrijkste bijwerkingen waren beperkt tot lokale huidreacties, dus we verwachten geen grote bijwerkingen van deze behandeling in onze patiëntenpopulatie. Omdat IMM-101 echter uit lichaamsvreemd materiaal bestaat, kunnen niet alle reacties worden uitgesloten en bestaat er enige onzekerheid over de veiligheid van het product. Daarom zullen we eerst een beperkt aantal patiënten (n = 20) in het eerste gedeelte van de studie opnemen om de veiligheid en haalbaarheid van IMM-101-toediening vast te stellen voordat we de resterende patiënten (n = 18) in het volgende deel zullen includeren.

Aangezien lokaal gevorderde alvleesklierkanker een dodelijke ziekte is met een extreem slechte overlevingskans, vinden we dat de bovengenoemde risico's en belasting opwegen tegen het potentiële voordeel voor patiënten die deelnemen aan deze studie. Het onderzoek is opgezet om de veiligheid en haalbaarheid van toediening van het IMM-101-product te testen, voordat een opvolgende fase II-studie naar de veiligheid en werkzaamheid wordt uitgevoerd. Op deze manier beperken we ongewenste effecten of gebrek aan werkzaamheid tot zo min mogelijk patiënten.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

's-Gravendijkwal 230
Rotterdam 3015 CE
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 bevestigde alvleesklierkanker, bevestigd in een cytologisch rapport.
- Tumor beschouwd als lokaal gevorderd na diagnostisch onderzoek, inclusief CT-beeldvorming en diagnostische laparoscopie.
- Leeftijd > 18 jaar en < 75 jaar.
- WHO-status van 0 of 1.
- ASA-classificatie I of II.
- Geen aanwijzingen voor gemetastaseerde ziekte.

- Grootste tumordiameter <7 cm x 7 cm x 7 cm.
- Geen directe betrokkenheid van de tumor bij maag, dikke darm of dunne darm.
- Normale nierfunctie (creatinine ≥ 30 ml / min).
- Normale levertesten (bilirubine <1,5 maal normaal; ALAT / ASAT <5 maal normaal).
- Normale beenmergfunctie (WBC > $3,0 \times 10^9$ / l, bloedplaatjes > 100×10^9 / l en hemoglobine > 5,6 mmol / l).
- Vermogen om een Actiwatch te dragen om de niet-dominante arm
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Eerdere allergische reactie op een mycobacterieel product.
- Langdurig gebruik van systemische corticosteroïden of immunosuppressieve medicatie.
- Lymfekliermetastasen van primaire tumor buiten het stralingsveld.
- Tweede primaire maligniteit met uitzondering van in situ carcinoom van de cervix, adequaat behandelde niet-melanoom huidkanker, of andere maligniteiten die ten minste 3 jaar eerder zijn behandeld zonder aanwijzingen voor een recidief.
- Zwangerschap, borstvoeding.
- Ernstige bijkomende systemische stoornissen die de veiligheid van de patiënt of zijn/haar bekwaamheid om de studie te voltooien in gevaar brengen, ter beoordeling van de onderzoeker.
- Een actieve auto-immuunziekte die de afgelopen 2 jaar systemische behandeling vereist (d.w.z. met gebruik van ziektemodificerende middelen, corticosteroïden of immunosuppressieve geneesmiddelen). Vervangingstherapie (bijv. Thyroxine, insuline of fysiologische corticosteroïdenvervangingstherapie voor bijnierinsufficiëntie of hypofyse-insufficiëntie, enz.) wordt niet beschouwd als een vorm van systemische behandeling.
- Diagnose van immunodeficiëntie of behandeling met systemische steroïden of elke andere vorm van immunosuppressieve therapie binnen 7 dagen voorafgaand aan de geplande eerste dosis van het onderzoek. Het gebruik van fysiologische doses corticosteroïden kan worden goedgekeurd na overleg met de sponsor.
- Bekende geschiedenis van Human Immunodeficiency Virus (HIV) (HIV-1/2-antilichamen).
- Bekende actieve hepatitis B (bijvoorbeeld, HBsAg reactief) of hepatitis C (bijv. HCV RNA [kwalitatief] wordt gedetecteerd).
- Levend virusvaccin binnen 30 dagen na geplande start van de onderzoeksbehandeling.
- Gebruik van kruidenremedies, waaronder traditionele Chinese kruidenproducten (bijv. Maretak).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	22-10-2019
Aantal proefpersonen:	38
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	IMM-101
Generieke naam:	Mycobacetrיום obuense

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-08-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	09-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 22166

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2019-000216-29-NL
CCMO	NL68762.078.19
Ander register	NTR NL7578
OMON	NL-OMON22166