

# Dendritische cellen beladen met allogeen tumor lysaat (MesoPher) in combinatie met een CD40 agonist (Mitazalimab) voor patiënten met gemetastaseerd pancreaskanker na standaardbehandeling met FOLFIRINOX.

Gepubliceerd: 11-03-2021 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid evenals de geïnduceerde immuunrespons op de combinatietherapie met MesoPher / mitazalimab bij gemetastaseerde pancreaskanker na (gemodificeerde) FOLFIRINOX.

|                             |                                |
|-----------------------------|--------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt                |
| <b>Type aandoening</b>      | Exocriene pancreasaandoeningen |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek          |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON52234

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

REACTiVe-2

### Aandoening

- Exocriene pancreasaandoeningen
- Maagdarmsstelselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

gemetastaseerd pancreascarcinoom, uitgezaaide alvleesklierkanker

### Betreft onderzoek met

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

**Overige ondersteuning:** Ministerie van OC&W, Alligator Bioscience AB, Amphera B.V., TKI-PPP allowance call

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Alvleesklierkanker, CD40 agonist, Dendritische cel, Immunotherapie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van de studie is de dosisbeperkende toxiciteit van de combinatietherapie met MesoPher / mitazalimab.

### Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn het radiografische responspercentage volgens RECIST/iRECIST en de systemische immuunresponsen als gevolg van de combinatietherapie.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Alvleesklierkanker zal naar verwachting de tweede belangrijkste doodsoorzaak zijn in 2020. Alvleesklierkanker staat bekend als een immunologische koude tumor. Aangenomen wordt dat het karakteristieke desmoplastische stroma van solide pancreasadenocarcinomen zowel als een fysieke als een immunosuppressieve barrière werkt, wat leidt tot slechte infiltratie van T-cellen. Het gebruik van CD40-agonisten (zoals mitazalimab, ook bekend als JNJ-64457107 en ADC-1013) kan pancreasadenocarcinomen omzetten in immunologische hete tumoren door T-cel-afhankelijke en T-cel-onafhankelijke mechanismen. Hetafbreken van het desmoplastische stroma, waardoor de tumor meer toegankelijk wordt voor T-celinfiltratie, wordt gezien als een van de ondersteunende mechanismen. Bovendien zorgt de lage immunogeniteit van pancreaskanker erop dat anti-tumor T-cel reacties zwak zijn. Dendritische celtherapie introduceert tumorspecifieke

T-cellen en kan in combinatie met een CD40-agonist leiden tot synergetische antitumorresponsen die gunstig kunnen zijn voor alvleesklierkankerpatiënten.

## **Doel van het onderzoek**

Onderzoek naar de veiligheid en verdraagbaarheid evenals de geïnduceerde immuunrespons op de combinatietherapie met MesoPher / mitazalimab bij gemetastaseerde pancreaskanker na (gemodificeerde) FOLFIRINOX.

## **Onderzoeksopzet**

Open-label, single-center, fase I-dosisbepalingsonderzoek met behulp van een mTPI dosis-escalatie-ontwerp.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Leukaferese wordt uitgevoerd waarna monocytten worden gebruikt voor differentiatie tot dendritische cellen. Autologe dendritische cellen gepulseerd met een allogene tumorlysaat (MesoPher) zullen driemaal om de 2 weken intradermaal en intraveneus worden toegediend. Boostervaccinaties worden gegeven na 3 en 6 maanden. Op dezelfde dag, na toediening van MesoPher, zal een CD40-agonist (mitazalimab) intraveneus worden toegediend.

## **Inschatting van belasting en risico**

Patiënten moeten extra polikliniekbezoeken ondergaan voor deze studie en aanvullende invasieve procedures specifiek voor deze studie, b.v. intraveneuze katheterplaatsing en biopsieën van tumormetastasen. Hoewel dit invasieve procedures zijn, zijn de bijbehorende risico's beperkt. Intraveneuze toegang is nodig tijdens elk bezoek, d.w.z. voor leukaferese, voor het afnemen van bloedmonsters en voor de toediening van studiemedicatie. Leukaferese is een standaardprocedure en zal worden uitgevoerd volgens onze institutionele richtlijnen. Leukaferese laat een beperkt risico zien op voorbijgaande trombocytopenie en leukopenie. Eerdere klinische studies hebben aangetoond dat injectie met tumorlysaat-gepuleerde dendritische cellen (MesoPher) goed werd verdragen zonder grote systemische toxiciteit, met uitzondering van laaggradige griepachtige symptomen (REACTiVE Trial, NL67169.000.18; DENIM / MM04: NCT03610360; MM03 NL44330.000.14 / NCT02395679).

Ook werd intraveneuze injectie van mitazalimab tot 1200 µg / kg goed verdragen met beheersbare bijwerkingen. Er zijn momenteel geen onderzoeken naar deze combinatietherapie. Het combineren van twee immunomodulerende geneesmiddelen verhoogt het risico op toxiciteit. Het doel van deze fase I-studie is om de veiligheid en verdraagbaarheid te onderzoeken van het toedienen van MesoPher / mitazalimab-combinatietherapie bij patiënten met gemetastaseerde pancreaskanker. Patiënten kunnen mogelijk gunstige antitumorreacties hebben na studiemedicatie.

## Contactpersonen

### Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 40  
Rotterdam 3015 GD  
NL

### Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. 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)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek, moet een proefpersoon aan alle volgende criteria voldoen:

- Gemetastaseerde alveesklieerkanker zoals gedefinieerd door de aanwezigheid van radiologisch verdachte metastatische laesies.
- Inclusie binnen 4 weken na stoppen FOLFIRINOX chemotherapie.
- Niet meer dan 1 lijn chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte is toegestaan.

Eerdere FOLFIRINOX voor lokaal gevorderde ziekte, indien gegeven binnen 1 jaar vóór screening, zal worden beschouwd als eerstelijnsbehandeling. Elke FOLFIRINOX die in de opzet curatief wordt gegeven, indien meer dan een jaar voor de screening, wordt niet als eerstelijnsbehandeling beschouwd.

- Er moet een toegankelijke metastase zijn voor histologische weefsel verzameling.
- Patiënten moeten minstens 18 jaar oud zijn en moeten schriftelijke geïnformeerde toestemming kunnen geven.
- WHO-prestatiestatus 0-1.
- Patiënten moeten een normale orgaanfunctie en voldoende beenmergreserve hebben: absoluut aantal neutrofielen  $> 1,0 \times 10^9 / l$ , bloedplaatjesaantal  $> 100 \times 10^9 / l$  en Hb  $> 6,0 \text{ mmol} / l$  (zoals bepaald tijdens screening). Transfusie in de 2 weken voorafgaand aan screening is niet toegestaan.
- Laboratoriumtesten: ASAT / ALAT  $< 5 \times \text{ULN}$  (bovengrens van normaal), bilirubine  $< 1,5 \times \text{ULN}$ , creatinewaarde  $< 1,5 \times \text{ULN}$ , lactaatdehydrogenasewaarde  $\leq \text{ULN}$  en albuminewaarde  $\geq \text{LLN}$  (ondergrens van normaal).
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve serumzwangerschapstest ondergaan bij screening en een negatieve urinezwangerschapstest net voor de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel op dag 1, en moeten bereid zijn om een \*\*effectieve anticonceptiemethode te gebruiken (spiraaltjes, hormonale anticonceptiva, anticonceptie pil, implantaten, transdermale pleisters, hormonale vaginale hulpmiddelen, infusies met verlengde afgifte) of echte onthouding (wanneer dit in overeenstemming is met de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl) \* tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 12 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
- \* Ware onthouding is acceptabel als dit in overeenstemming is met de geprefereerde en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon. Periodieke onthouding (zoals kalender-, ovulatie-, symptothermische, postovulatiemethoden) en terugtrekking zijn geen aanvaardbare anticonceptiemethoden.
- Mannen moeten bereid zijn om een \*\*effectieve anticonceptiemethode (bijv. Condoom, vasectomie) te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 12 maanden na de laatste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel.
- Mogelijkheid om terug te keren naar het ziekenhuis voor adequate follow-up, zoals vereist door dit protocol.
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming volgens ICH-GCP.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

Een potentiële proefpersoon die aan een van de volgende criteria voldoet, wordt uitgesloten van deelname aan dit onderzoek:

- medische of psychologische belemmering voor de waarschijnlijke naleving van het protocol.

- Abdominale ascites.
- Huidig \*\*of eerder gebruik van een CD40-antilichaam en / of antitumorstimulaties.
- Huidig \*\*gebruik van steroïden (of andere immunosuppressiva). Patiënten moeten 6 weken van stopzetting hebben gehad en moeten een dergelijke behandeling tijdens de duur van het onderzoek stopzetten. Profylactisch gebruik van dexamethason tijdens chemotherapie is uitgesloten van dit interval van 6 weken.
- Eerdere maligniteit, behalve adequaat behandelde basaalcel- of plaveiselcelkanker, oppervlakkige of in-situ kanker van de blaas of andere kanker waarvoor de patiënt een opzettelijke curatieve behandeling heeft ondergaan en sinds twee jaar ziektevrij is.
- Ernstige bijkomende ziekte of actieve infecties.
- Voorgeschiedenis van auto-immuunziekte, orgaantransplantaties of actieve acute of chronische infectie, inclusief maar niet beperkt tot HIV en virale hepatitis.
- Ernstige bijkomende chronische of acute ziekte zoals longziekte (astma of COPD), hartziekte (NYHA klasse III of IV), leverziekte of andere ziekte die door de studiecoördinator wordt beschouwd als een ongegrond hoog risico voor de onderzoeksbehandeling.
- Bekende allergie voor schaaldieren (kan keyhole limpet hemocyanine (KLH) bevatten).
- Zwangere of borstvoeding gevende vrouwen.
- Onvoldoende toegang tot de ader om leukaferese uit te voeren.
- Gelijktijdige deelname aan een andere klinische interventiestudie (behalve deelname aan een biobankstudie).
- Een organisch hersensyndroom of een andere significante psychiatrische afwijking die het vermogen om geïnformeerde toestemming te geven in gevaar zou brengen en deelname aan het volledige protocol en de follow-up onmogelijk zou maken.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 30-08-2021            |
| Aantal proefpersonen:   | 30                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                         |
|-----------------|---------------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                            |
| Generieke naam: | Somatische cellen autoloog                              |
| Soort:          | Geneesmiddel                                            |
| Merknaam:       | mitazalimab                                             |
| Generieke naam: | agonistisch, humaan IgG1 antilichaam gericht tegen CD40 |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 11-03-2021                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 13-07-2021                                                 |
| Soort:              | Eerste indiening                                           |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 03-02-2022                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 21-02-2022                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |

|                 |            |
|-----------------|------------|
| Goedgekeurd WMO |            |
| Datum:          | 27-06-2022 |

|                     |                                                            |
|---------------------|------------------------------------------------------------|
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 26-09-2022                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 23-12-2022                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 10-01-2023                                                 |
| Soort:              | Amendement                                                 |
| Toetsingscommissie: | CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                            |
| Datum:              | 17-04-2023                                                 |
| 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

ID: 27591

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:



## In overige registers

| Register | ID                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2021-000289-13-NL |
| CCMO     | NL76592.000.21         |
| OMON     | NL-OMON27591           |