

Autologe dendritische cellen geladen met een allogeen tumor lysaat voor alvleesklierkanker patiënten welke een resectie hebben ondergaan (REACtiVe trial).

Gepubliceerd: 31-08-2018 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het doel van dit onderzoek is bestuderen of het haalbaar en veilig is om geopereerde patiënten met alvleesklierkanker welke de standaard behandeling hebben ondergaan te behandelen met dendritische cel immunotherapie waarbij gebruik wordt gemaakt van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52670

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

REACtiVe

Aandoening

- Exocriene pancreasaandoeningen
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

alvleesklierkanker, pancreascarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Amphera B.V., TKI-LSH ondersteuning

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Alvleesklierkanker, Dendritische cel, Immunotherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is haalbaarheid, wij achten deze behandeling haalbaar als we bij 8 van de 10 patiënten de behandeling volledig kunnen uitvoeren.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) veiligheid van de behandeling
- 2) Bepalen van het systemische immuun profiel, met nadruk op T lymfocyten, in geopereerde alvleesklierkanker patiënten, en onderzoeken hoe deze profielen beïnvloedt worden door MesoPher in individuele patiënten.
- 3) Effectiviteit/werkzaamheid van de behandeling.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Alvleesklierkanker is een zeer agressieve ziekte die moeilijk te behandelen is. De prognose voor patiënten met alvleesklierkanker is slecht; de 5-jaars overleving is ongeveer 5-7%. De standaardbehandeling voor patiënten met operatief verwijderbare alvleesklierkanker is een operatie gevolgd door aanvullende chemotherapie. Toch krijgen veel patiënten na de operatie alsnog uitzaaiingen. Dit gebeurt bij 1 op de 3 patiënten binnen 6 maanden na de operatie. Met deze standaard behandeling (eerst operatie en daarna chemotherapie) leven patiënten gemiddeld nog 1 jaar.

Wij willen onderzoek verrichten om te kijken of we het ontstaan van uitzaaiingen kunnen uitstellen of voorkomen. Het is bekend dat alveesklieerkanker het immuunsysteem onderdrukt waardoor het immuunsysteem niet optimaal functioneert. Dendritische cellen zijn een bepaald soort witte bloedcellen. Witte bloedcellen spelen een belangrijke rol in het immuunsysteem (de natuurlijke bescherming van het lichaam tegen vreemde substanties). Met dendritische cel immunotherapie wordt geprobeerd het afweersysteem actiever te maken voor de bestrijding van kwaadaardige cellen.

Dendritische cel immunotherapie waarbij gebruik wordt gemaakt van dendritische cellen welke geladen zijn met autoloog materiaal of peptiden is niet eerder getest bij alveesklieerkanker. Studies bij mesothelioom (een ander woord voor asbestkanker of borstvlieskanker) hebben aangetoond dat de toediening van dendritische cel immunotherapie slechts zeer weinig bijwerkingen geeft en dat het de overleving verbeterd.

Alveesklieerkanker en mesothelioom delen vele tumor antigenen en recent hebben wij in een muismodel voor alveesklieerkanker aangetoond dat er zowel een immunologische en anti-tumor respons is na de toediening van dendritische cel immunotherapie. Dit geldt zowel voor dendritische cellen beladen met mesothelioom lysaat als voor dendritische cellen beladen met pancreastumor lysaat waarbij opgemerkt kan worden dat er geen verschil is in effectiviteit tussen deze 2 behandelgroepen. Deze resultaten tonen aan dat het haalbaar zou moeten zijn om deze therapie ook in te zetten bij patiënten met alveesklieerkanker. Over de effectiviteit van de dendritische cel immunotherapie bij alveesklieerkanker kan echter nog geen uitspraak worden gedaan.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is bestuderen of het haalbaar en veilig is om geopereerde patiënten met alveesklieerkanker welke de standaard behandeling hebben ondergaan te behandelen met dendritische cel immunotherapie waarbij gebruik wordt gemaakt van dendritische cellen welke geladen zijn met autoloog materiaal of peptiden. Ook willen we onderzoeken of de behandeling effectief is.

Onderzoeksopzet

Single center prospectieve open label fase II studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een leukoferese wordt uitgevoerd waarbij de monocyten gebruikt worden voor het differentiëren van dendritische cellen door middel van specifieke cytokines. Geladen autologe dendritische cellen (MesoPher) worden iedere 2 weken geïnjecteerd bij de patiënt gedurende

6 weken. Na de derde injectie met MesoPher wordt er na 3 en 6 maanden een re-vaccinatie gedaan om het immuunsysteem te activeren. Verder wordt er bloed afgenomen voor het volgen van de immuun response voor, tijdens en na de behandeling met dendritische cellen. Ook worden er CT scans uitgevoerd voor het beoordelen van de respons op therapie.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die aan deze studie deelnemen ondergaan extra polikliniekbezoeken en extra invasieve handelingen in het kader van de studie. Het aanprikken van een bloedvat is nodig voor de leukoferese, bloedafname en voor de injectie met de dendritische cellen. Deze invasieve handelingen brengen weinig extra risico met zich mee.

De leukoferese is een standaard procedure welke uitgevoerd wordt door gekwalificeerd personeel volgens een standaard protocol. Er is een klein risico op een kortdurende daling van bloedplaatjes en witte bloedcellen. De leukoferese kan er voor zorgen dat patiënten voorbijgaande hartkloppingen, een versnelde hartslag, een daling van de bloeddruk en duizeligheid ervaren. Al deze klachten zijn echter van voorbijgaande aard. Hiernaast bestaat er een zeer klein risico op calciumverlaging. Mochten patiënten hier klachten van ervaren dan kan er extra calcium toegediend worden.

De toediening van autologe cellen die buiten het lichaam zijn opgeladen met allogeen menselijk tumormateriaal vormt een potentieel risico, daarom wordt dit in deze studie onderzocht. Omdat niet het lymfaat zelf direct wordt toegediend aan de patiënt maar pas wanneer het door de autologe dendritische cellen verwerkt is verwachten we dat dit een laag risico met zich meebrengt. Eerdere klinische studies lieten zien dat injectie met tumor lymfaat geladen autologe dendritische cellen over het algemeen goed getolereerd werden door patiënten, zonder systemische toxiciteit. Uitzondering hierop waren griepverschijnselen zoals koorts en rillingen.

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)

- Chirurgisch geresecteerde alvleesklierkanker.
- Voltooide post-operatieve standaardbehandeling. Patiënten die door de specifieke redenen de standaardbehandeling niet hebben afgerond wegens toxiciteit of die niet in staat zijn om op basis van specifieke redenen de standaard van zorg te starten, mogen na de goedkeuring van de coördinerende onderzoeker deelnemen aan de studie.
- Patiënten die postoperatieve standaardzorg hebben gekregen moeten binnen zes maanden na voltooiing van de behandeling worden geïnccludeerd. Patiënten die na de operatie geen aanvullende standaardzorg hebben gekregen moeten binnen zes maanden na resectie worden geïnccludeerd.
- Geen ziekteactiviteit zoals beoordeeld door middel van radiologische beeldvorming.
- Patiënten moeten minstens 18 jaar oud zijn en moeten schriftelijke toestemming kunnen geven.
- Patiënten moeten ambulant zijn (WHO-ECOG prestatiestatus 0,1 of 2) en in stabiele medische conditie.
- Patiënten moeten normale orgaanfunctie en voldoende beenmergreserve hebben: absolute neutrofielen $> 1,0 \times 10^9 / l$, bloedplaatjes $> 100 \times 10^9 / l$ en Hb $> 6,0$ mmol / l (zoals bepaald tijdens screening).

- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een negatieve serum zwangerschapstest ondergaan bij screening en een negatieve urine zwangerschapstest net voor de eerste toediening van het studiegeneesmiddel op dag 1, en moeten bereid zijn om een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken (intra-uteriene anticonceptiva, hormonale anticonceptiva, anticonceptiepil implantaten, transdermale pleisters, hormonale vaginale toepassingen, infusies met verlengde afgifte) of echte onthouding (wanneer dit in overeenstemming is met de gewenste en gebruikelijke levensstijl) * tijdens de studie en gedurende ten minste 12 maanden na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel. * Echte onthouding is acceptabel als dit in overeenstemming is met de gewenste levensstijl van de deelnemer. Periodieke onthouding (zoals kalender methode, ovulatie, symptothermische, post-ovulatiemethoden) en terugtrekking zijn geen acceptabele anticonceptiemethoden.
- Mannen moeten bereid zijn om een effectieve contraceptieve methode (bijvoorbeeld condoom, vasectomie) te gebruiken tijdens de studie en gedurende ten minste 12 maanden na de laatste toediening van het studiegeneesmiddel.
- Positieve DTH huidtest (zwelling >2mm na 48 uur) tegen tenminste één positief controle antigeen tetanus toxoid.
- Vermogen om terug te keren naar het ziekenhuis voor adequate follow-up zoals vereist bij dit protocol.
- Schriftelijk afgegeven toestemming volgens ICH-GCP richtlijnen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Medische of psychologische belemmering voor waarschijnlijke naleving van het protocol.
- Huidige of eerdere behandeling met immunotherapeutische middelen.
- Huidig gebruik van steroïden (of andere immunosuppressieve middelen).
Patiënten moeten minimaal 6 weken gestopt zijn met gebruik van deze middelen en moeten dergelijke behandelingen stoppen gedurende de hele studieperiode.
Profylactisch gebruik van dexamethason tijdens chemotherapie is uitgesloten van dit 6 weken interval.
- Voorgaande maligniteit, behalve adequaat behandelde basale cel- of plaveiselcelcarcinoom huidkanker, oppervlakkige of in situ kanker van de blaas of andere kanker waarvoor de patiënt vijf jaar ziektevrij is geweest.
- Ernstige gelijktijdige ziekte, of actieve infecties.
- Geschiedenis van de auto-immuunziekte of patiënten welke orgaantransplantaties hebben ondergaan, (of met actieve acute of chronische infectie, inclusief HIV en virale hepatitis).
- Ernstige bijkomende chronische of acute ziekte zoals pulmonale ziekten (astma of COPD) of cardiale ziekten (NYHA klasse III of IV) of een leveraandoening of andere ziekte welke door de studie coördinator beschouwd wordt als een ongerechtvaardigd hoog risico tijdens de onderhoudsbehandeling met dendritische cellen.

- Bekende allergie voor schaaldieren (kunnen KLH bevatten).
- Zwangere of lacterende vrouwen.
- Onvoldoende toegang tot een ader om leukaferese te verrichten.
- Gelijktijdige deelname aan een andere klinische studie (behalve deelname aan een biobankstudie).
- Een hersenaandoening of andere belangrijke psychiatrische afwijking die de mogelijkheid om geïnformeerde toestemming te geven in gevaar brengt en welke deelname aan het volledige protocol en de follow-up uitsluit.
- Afwezigheid van de mogelijkheid van naleving van het protocol. Gebrek aan beschikbaarheid voor de follow-up evaluatie.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-02-2019
Aantal proefpersonen:	38
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-07-2023

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: 28791

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2018-003222-92-NL
CCMO	NL67169.000.18
Ander register	NTR NL7674
OMON	NL-OMON28791