

Veiligheid en effectiviteit van de behandeling IMM-101 (door verhitting gedood intact *Mycobacterium obuense*) en stereotactische radiotherapie bij patiënten met een beperkt aantal uitzaaiingen in de lever en/of longen.

Gepubliceerd: 14-12-2020 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514598-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Dit is een open-label, niet-gerandomiseerde, multicenter fase II-studie met een initiële veiligheidsinloop. Tijdens de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON54853

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MEPANC-1

Aandoening

- Exocriene pancreasaandoeningen

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd pancreascarcinoom, uitgezaaide alvleesklierkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Immodulon Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: IMM-101, Immunotherapie, Stereotactische radiotherapie, Uitgezaaide alvleesklierkanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunt veiligheidsinloophase.

Het primaire eindpunt voor dit deel van de studie is veiligheid. Veiligheid wordt gedefinieerd als maximaal 6 van de 20 patiënten die voor, tijdens en na IMM-101 en SBRT een graad 3/4/5 voorvallen ervaren die verband houden met de IMM-101-vaccinatie of SBRT. Dit worden beschouwd als belangrijke gebeurtenissen voor dit eindpunt. De veiligheid zal worden geëvalueerd na voltooiing van de 6 injecties.

Fase II-eindpunt

Het primaire eindpunt is de werkzaamheid en zal worden berekend voor het gehele onderzoek. Werkzaamheid wordt gedefinieerd als 1-jaars progressievrije overleving (PFS). Progressievrije overleving wordt berekend vanaf het begin van FOLFIRINOX (PFS 1) tot de datum van progressieve ziekte van de primaire tumor of locoregionaal recidief, progressie van eerder behandelde longen en / of levermetastasen, het optreden van nieuwe metastasen of overlijden. Werkzaamheid wordt gedefinieerd als een toename van 12 tot 24% bij patiënten die ten minste 8 cycli FOLFIRINOX hebben gekregen (standaardcohort) en van 5 tot 15% in

1-jarige progressievrije overleving bij patiënten met minder dan 8 cycli

(expansiecohort) , wordt het belangrijkste eindpunt.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn PFS berekend vanaf de start van de eerste

IMM-101-injectie (PFS 2), totale overleving (vanaf start FOLFIRINOX en IMM-101

tot aan de dood (OS1 en OS2)), kwaliteit van leven, de effecten van IMM-101

toegediend met SBRT op circulerende immuuncellen en tumormarkers CA 19-9, CEA

en radiologische respons (op basis van RECIST en iRECIST).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ongeveer 40% tot 50% van de patiënten bij wie alvleesklierkanker is vastgesteld, vertonen gemetastaseerde ziekte. Bovendien ontwikkelt 80% van de patiënten met gereseceerd ductaal adenocarcinoom van de pancreas (PDAC) een terugkerende ziekte vanwege de agressieve aard en de neiging tot vroege metastasen. Ongeveer 25% van de patiënten met recidief ontwikkelt alleen metastasen in de lever. Alleen een recidief van de longen wordt gezien bij 14,7% van de patiënten. Al deze patiënten, inclusief degenen die metastasen ontwikkelen na resectie, worden momenteel behandeld met palliatieve chemotherapeutica, ongeacht hun patroon van metastasen. Mediane totale overleving bij deze gemetastaseerde patiënten die werden behandeld met FOLFIRINOX, het meest effectieve chemotherapeutische regime, is korter dan 11 maanden met een 1-jarige progressievrije overleving van 12%.

Patiënten met beperkte lever- en / of longmetastasen kunnen mogelijk profiteren van aanvullende multimodale behandeling na standaard palliatieve behandeling. Deze behandeling kan effectief zijn voor patiënten met weinig uitzaaiingen naar beperkte orgaanplaatsen, ook wel bekend als oligometastatische ziekte. Onlangs werd een nieuwe definitie van oligometastatische ziekte bij PDAC voorgesteld, die anatomische en biologische criteria omvat. We definiëren beperkte metastatische ziekte als ≤ 5 metastasen in de lever en / of longen met een totale tumorgrootte per orgaan van < 9 cm. Het concept van beperkte gemetastaseerde ziekte creëert extra behandelmethoden voor de individuele gemetastaseerde toestand van elke patiënt. De toevoeging van stereotactische lichaamsstraling (SBRT) met immunotherapie (IMM-101) na FOLFIRINOX zal het immuunsysteem op een synergetische manier benutten. SBRT kan dienen als een

in-situ vaccin, de expressie van celoppervlakreceptoren en tumorantigeenpresentatie verhogen en kan zelfs een antitumorcytotoxische T-celrespons produceren. Bovendien activeert en rijpt IMM-101 (suspensie van door hitte gedode hele cel Mycobacterium obuense) antigeenpresenterende cellen. Vooral dendritische cellen kunnen helpen bij de antigeenverwerking en T-cel cross priming, processen die tekortschieten in de setting van uitgezaaide alvleesklierkanker. IMM-101-immuuntherapie heeft daardoor het potentieel om het immunogene antitumoreffect van bestralingstherapie te optimaliseren. De combinatie van het versterken van de immuunresponsen met immunotherapie in aanwezigheid van een verhoogde blootstelling aan tumorantigeen zal voldoende inductie van het immuunsysteem opleveren om verdere metastatische belasting tegen te gaan. Onze hypothese is dat behandeling van IMM-101 in combinatie met SBRT bij patiënten met beperkte gemetastaseerde lever- of longziekte van PDAC een duurzame lokale en systemische antitumor immuunrespons induceert om ziektebestrijding te verkrijgen. Dit IMM-101- en SBRT-protocol begint 4 weken na standaard chemotherapiebehandeling (FOLFIRINOX).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-514598-23-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Dit is een open-label, niet-gerandomiseerde, multicenter fase II-studie met een initiële veiligheidsinloop. Tijdens de veiligheidsinloophase zullen we de veiligheid onderzoeken van het combineren van IMM-101-toediening met SBRT bij 20 patiënten met beperkte gemetastaseerde ziekte in de lever en / of longen. Als dit veilig wordt geacht, zullen we doorgaan met opname in de tweede fase van het onderzoek met nog eens 80 patiënten om de effectiviteit van de combinatie van IMM-101-behandeling met SBRT te evalueren op basis van een 100% verbetering van de progressievrije overleving. Het primaire doel van de veiligheidsinloop is het bepalen van de veiligheid van IMM-101 in combinatie met SBRT bij patiënten met beperkte gemetastaseerde ziekte door PDAC. Wanneer deze combinatie veilig wordt bevonden, wordt de tweede fase van het onderzoek gestart, het primaire doel van fase II is het onderzoeken van de potentiële werkzaamheid van IMM-101 in combinatie met SBRT. Secundaire doelstellingen zijn biochemische immuunrespons, het effect op tumormarkers, radiologische tumorrespons en kwaliteit van leven.

Onderzoeksopzet

Een open-label, niet-gerandomiseerd met een initiële veiligheidsinloop gevolgd door een fase II multicenter onderzoek naar de werkzaamheid van IMM-101 toegediend met SBRT.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Zes intradermale injecties met IMM-101 (een vaccinaadjuvans dat door hitte gedode Whole Cell Mycobacterium obuense bevat) die 2 weken voorafgaand aan stereotactische lichaamsstralingstherapie van alle metastatische laesies beginnen. Indien aanwezig wordt SBRT ook gegeven op de primaire tumor of op het door de radioloog onder strikte voorwaarden vastgestelde lokaal regionaal recidief. Tussen de derde en vierde injectie van IMM-101 zit een pauze van vier weken. Toediening van IMM-101 zal plaatsvinden in week -2, 0,2,4,8,10 en 12. Deze behandeling start 4 weken na FOLFIRINOX voor beide groepen. Daarna zal IMM-101 worden gegeven met een interval van 4 weken gedurende maximaal 12 maanden (weken 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 en 56) of totdat de patiënt (klinische) progressie vertoont, overlijdt of zich terugtrekt uit het onderzoek.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten zullen in eerste instantie zes intradermale injecties met IMM-101 ontvangen gedurende een periode van 12 weken, gevolgd door een maandelijkse IMM-101 gedurende maximaal 12 maanden. Bovendien zullen ze extra bloedafnames ondergaan om tumorspecifieke immuun- en tumormarkerreacties te bepalen. Deze bloedafnames kunnen blauwe plekken of licht ongemak op korte termijn veroorzaken. In eerder uitgevoerde onderzoeken bleek IMM-101-toediening veilig te zijn en vertoonde het een laag toxiciteitsprofiel. De belangrijkste bijwerkingen waren beperkt tot lokale huidreacties, dus we verwachten geen grote bijwerkingen van deze behandeling bij onze patiëntenpopulatie. Behandeling met IMM-101 en SBRT op lever- en / of longmetastasen is echter nog niet onderzocht. Daarom nemen we eerst een beperkt aantal patiënten (n = 20) mee in de safety run-in, om de veiligheid van IMM-101 toediening voor en tijdens SBRT vast te stellen. Zodra het veiligheidsprofiel is vastgesteld, zullen we extra patiënten (n = 80) inschrijven in de volgende tweede fase II van de proef.

Vóór FOLFIRINOX, en als onderdeel van de standaardzorg, ondergaan alle patiënten een CPTC-02-biopsie van één metastatische laesie om een **diagnose te stellen en gemetastaseerde PDAC te bevestigen. Het biopsiemonster zal ook worden gebruikt voor Whole Genome Sequencing.

Voor SBRT wordt tumortracking mogelijk gemaakt door het Synchrony® Respiratory Tracking System en vereist het plaatsen van radio-opake markers in of nabij de tumor (fiducials). Fiducials zijn 3 mm gouden objecten die aan de voorkant zijn geladen in een 19 Gauge FNA-naald en met het stilet over de hele lengte van de naald worden geduwd. Fiducials worden achtereenvolgens in of nabij elke laesie in de lever geplaatst (bepaald door de hoofdonderzoeker) onder endoscopische echografie of CT-begeleiding. Complicaties van deze procedure is 2% in opeenvolgende series. In de longen zal endovasculaire plaatsing worden gebruikt om ijkpunten te plaatsen. Het slagingspercentage van de endovasculaire spoelsnelheid is 99,8%, waarbij 10% van de patiënten grote complicaties ontwikkelt: milde hemoptoë of een klein asymptomatisch longinfarct of bloeding. Aangezien uitgezaaide alvleesklierkanker een dodelijke ziekte is met een extreem lage overlevingskans, vinden we dat de bovengenoemde risico's en lasten opwegen tegen het mogelijke voordeel voor patiënten die aan deze studie

deelnemen.

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 (uitgezaaide) alvleesklierkanker, zoals aangegeven door een definitief cytologie / histologisch rapport.
- ≤ 5 lever- en / of longmetastasen in totaal.
- De gezamenlijke diameter van alle levermetastasen EN de primaire tumor of

lokaal recidief in de pancreas is <9 cm.

- De gecombineerde diameter van alle longmetastasen is <9 cm.
- CA 19-9 <1000 IE / ml na voltooiing van chemotherapie.
- Leeftijd > 18 jaar en <75 jaar.
- WHO-prestatiestatus van 0-2
- Tumorvolume van de primaire tumor $<7\text{cm} \times 7\text{cm} \times 7\text{cm}$. Elke diameter mag niet groter zijn dan 7 cm.
- Adequate nierfunctie (eGFR ≥ 30 ml / min).
- Adequate levertesten (bilirubine $<1,5$ keer normaal; ALAT / ASAT <5 keer normaal).
- Adequate beenmergfunctie (WBC $> 3,0 \times 10^9$ / l, bloedplaatjes $> 100 \times 10^9$ / l en hemoglobine $> 5,6$ mmol / l).
- Effectieve anticonceptiemethoden.
- Schriftelijke geïnformeerde toestemming.
- Patiënten die vanwege ernstige toxiciteit niet ten minste 8 cFOLFIRINOX cycli hebben voltooid, worden opgenomen in het expansiecohort.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Metastase in andere organen dan de longen en lever.
- Histopathologisch bewezen extra regionale lymfekliermetastasen.
- Kwaadaardige ascites.
- Leverfunctie onvoldoende om de voorgeschreven dosis radiotherapie te verdragen. *
- Child-Pugh Classificatie klasse B / C.
- Longfunctie onvoldoende om de voorgeschreven dosis radiotherapie te verdragen. *
- Diffuus patroon van levermetastasen op CT-scan.
- Huidige of eerdere behandeling met immunotherapeutische geneesmiddelen.
- Tweede primaire maligniteit behalve in situ carcinoom van de baarmoederhals, adequaat behandelde niet-melanoom huidkanker, of andere maligniteit die ten minste 5 jaar eerder werd behandeld tot diagnose van alvleesklierkanker en zonder aanwijzingen voor herhaling.
- Zwangerschap, borstvoeding.
- Een actieve auto-immuunziekte die de afgelopen 2 jaar een systemische behandeling vereist (d.w.z. met gebruik van ziekteveranderende middelen, corticosteroïden of andere immunosuppressiva). Substitutietherapie (bijv. Thyroxine, insuline of fysiologische substitutietherapie met corticosteroïden voor bijnier- of hypofyse-insufficiëntie, enz.) Wordt niet als een vorm van systemische behandeling beschouwd.
- Diagnose van immunodeficiëntie of het ontvangen van systemische steroïdtherapie of enige 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.

- Geschiedenis van het humaan immunodeficiëntievirus (HIV) (HIV-1/2-antilichamen).
 - Actieve hepatitis B (bijv. HBsAg reactief) of hepatitis C (bijv. HCV RNA [kwalitatief] wordt gedetecteerd).
 - Positieve PCR-test op aanwezigheid van SARS-CoV-2 tijdens de screeningfase.
 - Levend virusvaccin binnen 30 dagen na de geplande start van de proefbehandeling.
 - Gebruik van kruidengeneesmiddelen, waaronder traditionele Chinese kruidenproducten (bijv. Maretak).
 - Allergische reactie op M. obuense of personen die eerder IMM-101 hebben gekregen.
 - Anders ongeschikt geacht door de onderzoeker.
- * Te bepalen door de behandelende radioloog.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	09-02-2021
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

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

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-12-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-12-2020

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-03-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-04-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 02-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-07-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 13-09-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-04-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 28039

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-514598-23-00
EudraCT	EUCTR2020-003945-13-NL
CCMO	NL74985.078.20