

Irreversibele elektroporatie en Nivolumab gecombineerd met intratumorale toediening van een toll like receptor ligand als vorm van in vivo vaccinatie voor gemetastaseerde pancreascarcinoom

Gepubliceerd: 02-06-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Het doel van deze studie is de veiligheid te onderzoeken van combinatie van Nivolumab met IRE en/of Nivolumab met IRE en CpG in patiënten met gemetastaseerd pancreas carcinoom . De secundaire doelen van de studie zijn : 1) Onderzoeken of de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON55025

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PANFIRE III

Aandoening

- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd NEG
- Maagdarmselneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

Alvleesklierkanker, lever uitzaaiingen

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Angiodynamics, Bristol-Myers Squibb, CCA en Adessium foundation

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Checkpoint inhibitie, Immunotherapie, Irreversibele elektroporatie, Pancreascarcinoom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomst van de studie is veiligheid en toxiciteit van de combinatie van Nivolumab met ofwel IRE alleen, of met IRE + CpG, in termen van (serious) adverse events.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomsten van de studie zijn de werkzaamheid van Nivolumab met ofwel IRE alleen, of met IRE + CpG vergeleken met Nivolumab monotherapie (controle arm) in termen van overall survival, progressie vrije overleving, observeerbare respons gebaseerd op beeldvorming: afname van tumor diameter en/of afname van tracer opname in de primaire laesie en laesies op afstand, biologische respons gebaseerd op histopathologie en immuunhistochemie van biopsie weefsel en tumor markers, en immunomodulatie gebaseerd op immuun monitoring van bloed monsters, kwaliteit van leven en pijn scores.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Pancreas adenocarcinoom is een van de meest agressieve vormen van kanker. De overleving van patiënten met deze ziekte is over de afgelopen 40 jaar amper verbeterd. Het is de 4e oorzaak van kanker gerelateerd overlijden in Europa en de Verenigde Staten van Amerika. Pancreas carcinoom heeft de hoogste mortaliteit van alle majeure kankersoorten; 94% van de pancreascarcinoom patiënten zal komen te overlijden binnen 5 jaar na diagnose, 74% komt te overlijden binnen 1 jaar na diagnose. Enkel 6% van de gediagnosticeerde patiënten blijft langer dan 5 jaar in leven, chirurgische resectie is de enige curatieve behandel optie. Ongeveer 50% van de patiënten presenteert zich met lokaal gevorderde ziekte of gemetastaseerde ziekte (APC; AJCC stadium III en IV). Deze patiënten zijn geen kandidaten voor chirurgische resectie door hun gemetastaseerde status of omdat de tumor de grote aanliggende bloedvaten invadeert zoals de arteria mesenterica superior, truncus coeliacus, arteria hepatica communis, en/of poort ader. Pancreas carcinoom patiënten met gemetastaseerde ziekte worden op dit moment behandeld met palliatieve chemotherapie als eerstelijns behandeling. Sinds de introductie van FOLFIRINOX in 2012 is de mediane overleving omhoog gegaan van 3,4 naar 6,4 maanden (data IKNL registratie). Voor patiënten met lokaal gevorderde ziekte (LAPC) heeft de combinatie van chemotherapie met lokale tumor destructie middels irreversibele elektroporatie, een nieuwe ablatie techniek, recent veel belovende resultaten laten zien. IRE is gebaseerd op permeabilizatie van de cel membraan door elektrische pulsen leidend tot cel dood. Theoretisch beschadigd IRE alleen het tumor weefsel en blijven omliggende vitale structuren relatief intact. IRE wordt beschouwd als een ablatie techniek met minder morbiditeit en mortaliteit dan thermale ablatie technieken. Verschillende studies hebben de veiligheid en werkzaamheid van IRE voor LAPC onderzocht. Het primaire doel van de techniek voor LAPC is lokale en complete macroscopische tumor destructie. Echter, voorlopige data uit het Amsterdam UMC (VUmc) immuun-oncologie onderzoeksinstituut laat zien dat IRE een T-cel gemedieerde systemische immuunreactie op gang brengt die mogelijk bijdraagt aan de werkzaamheid van de techniek. Naast de lokaal destructieve eigenschappen van IRE genereert de techniek dus ook een effectieve antitumor immuniteit door het vrijkomen van antigenen veroorzaakt door massale cel dood in combinatie met het vrijkomen van damage-associated molecular patterns (DAMPs) die samen de innate immuunrespons kunnen aanwakken (immunogene cel dood). Doordat de bloedvaten en lymfebanen intact blijven faciliteren zij op een efficiënte manier het transport van immuun infiltraat naar de tumor toe en lymfe drainage van de tumor af. Dit maakt het mogelijk dat effector T cellen kunnen *primeren* in de drainerende lymfeklieren en getransporteerd kunnen worden naar tumor cellen op afstand. Dit fenomeen kan zich vertalen in een zogenoemd *abscopal effect* dat refereert aan het fenomeen waarbij door lokale behandeling van de primaire tumor een krachtige immuunreactie optreedt die micro-metastasen op afstand aanvalt met een gunstige effect op de ziekte vrije en algehele overleving. Het door IRE geïnduceerde immuun effect is tijdelijk en kan mogelijk worden versterkt door combinatie met immunotherapie. De combinatie van deze vorm van ablatieve in vivo vaccinatie met lokale en systemische immunotherapie middels anti-PD1: Nivolumab en/of CpG oligodeoxynucleotide kan hypothetisch het

immunosuppressieve milieu van de pancreastumor veranderen in een immuun gevoelig milieu. De lokale generatie van effectieve anti tumor immuniteit zorgt mogelijk voor systemische bescherming tegen tumor groei en zou uiteindelijk zelfs metastasen op afstand kunnen doen slinken. In theorie kan door combinatie van IRE met immunotherapie in vivo vaccinatie worden bereikt.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is de veiligheid te onderzoeken van combinatie van Nivolumab met IRE en/of Nivolumab met IRE en CpG in patiënten met gemetasaseerd pancreas carcinoom . De secundaire doelen van de studie zijn : 1) Onderzoeken of de combinatie van Nivolumab + IRE, of CpG + Nivolumab + IRE een sterkere en potentieel duurzamere locoregionale en systemische immuun reactie op gang brengt vergeleken met Nivolumab alleen in patiënten met gemetasaseerd pancreas carcinoom en 2) het observeren van een verhoogd T cel infiltraat, met mogelijk een absocopal effect, in een onbehandelde metastase.

Onderzoeksopzet

De PANFIRE III-trial is een prospectieve gerandomiseerde fase 1 trial in twee ziekenhuizen. Het primair participerende ziekenhuizen is het Amsterdam UMC locatie VUmc. De studie wordt uitgevoerd volgens een step up design met een veiligheid- en toxiciteit- interim analyse na inclusie van 6,12, en 15 patiënten. Inclusie zal starten in arm A en B op het zelfde moment en zal gerandomiseerd plaatsvinden. Inclusie in arm C zal starten nadat in arm A en B beiden 6 patiënten zijn geïnccludeerd en uit de interim analyses is gebleken dat de behandeling veilig is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Arm A (controle arm): 3 giften i.v. infusie van 240 mg Nivolumab elke 2 weken, gevolgd door 480 mg elke 4 weken start op T=0 Arm B: Percutane computed tomography (CT)-geleide IRE van de primaire tumor in het pancreas of gevolgd door 2 giften i.v. infusie van 240 mg Nivolumab elke 2 weken, startend 2 weken na T=0 (IRE ablatie) gevolgd door i.v. infusie 480 mg elke 4 weken Arm C: Enkele intratumorale CpG injectie (8mg) 1 week voorafgaand aan percutane CT-geleide gedeeltelijke IRE van het pancreas gevolgd door 2 giften infusie van 240 mg Nivolumab elke 2 weken, start 3 weken na T=0 (CpG injectie) gevolgd door i.v. infusie 480 mg elke 4 weken

Inschatting van belasting en risico

De risico's geassocieerd met behandeling met Nivolumab en/of CpG bestaan uit immuun gerelateerde bijwerkingen. Dit komt door een toename in T cel activiteit, inflammatoire cytokines en auto-antilichamen. De meest voorkomende adverse events gerelateerd aan CpG zijn reacties rondom de injectie plaats en griep achtige verschijnselen. In algemeenheid komen deze reacties vroeg voor en

lossen vanzelf op binnen 48 uur zonder ingrijpen. De meest voorkomende adverse events door checkpoint inhibitie met Nivolumab zijn vermoeidheid, kortdurende koorts, mucositis, of colitis, en zijn vaak goed te behandelen. Potentiele voordelen van Nivoluman monotherapie of in combinatie met IRE en CpG behandeling in deze studie bestaan uit afname van de primaire tumor, afname van metastasen, en een langere progressie vrije overleving en totale overleving. Mogelijke bijwerkingen worden behandeld volgens de internationale richtlijnen met betrekking tot behandeling van toxiciteit door immuun checkpoint blokkade. De last die is geassocieerd met deelname bestaat uit percutane incomplete IRE behandeling voor 12 patiënten, percutane CT-/Echo geleiden intratumorale injectie met CpG voor 6 patiënten (6 patiënten ondergaan beiden) en alle patiënten worden behandeld met een twee wekelijkse i.v. toediening van Nivolumab tot aan ziekte progressie. Er zijn 4 tijdstippen voor data collectie 1) baseline: voorafgaand aan de behandelingen, 2) 3 weken na de eerste behandeling, 3) 6 weken na de eerste behandeling, 4) 3 maanden na de eerste behandeling (alleen PET CT-scan). Biopten van de primaire tumor en metastase worden afgenomen op T=0, T=3 weken, en T=6 weken, en 50 ml bloed wordt afgenomen op deze zelfde tijdstippen.

Om veilige toediening van Nivolumab te waarborgen wordt op baseline bloed afgenomen en voorafgaand aan elke toediening van Nivolumab om te bepalen of er geen ontregeling is van elektrolyten (Na, Ka), nierfunctie (Kreatinine), lever enzymen, bilirubine, C-reactief proteïne, bloedbeeld met leukocyten differentiatie, TSH en T4.

2 PET CT-scans (18F-FDG and 18F-BMS-986192 tracers) worden uitgevoerd op baseline voorafgaand aan de eerste behandeling, na 5-6 weken (arm A en B), of 6-7 weken (arm C), na start van de behandeling. na 3 maanden wordt nog een 18F-FG PET CT scan gemaakt. Het aantal ziekenhuis bezoeken wordt tot een minimum beperkt met 4 bezoeken voor patiënten in arm A en B en 5 bezoeken voor patiënten in arm C. Voor de IRE behandeling worden patiënten opgenomen in het ziekenhuis voor minstens 3-5 dagen. Alle andere data verzameling zal zo veel mogelijk tijdens deze opname plaatsvinden. Vragenlijsten worden elke 3 maanden aan de patiënt toegestuurd, dit gebeurt elektronisch, na het eerste jaar zullen de vragen lijsten halfjaarlijks worden toegestuurd.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

- Radiologisch en histopathologisch bewezen stadium 4 alvleesklierkanker
- Gemetastaseerde ziekte gedefinieerd als minimaal 1 biopteerbare uitzaaiing.
- Er mogen ten tijde van inclusie (na chemotherapie) maximaal 5 metastasen van 1cm or groter aanwezig zijn.
- Primaire tumor is in situ
- Voorbehandeling met een minimum van 4 kuren FOLFIRINOX chemotherapie met het streven tot 8 kuren en daarbij radiologisch geconfirmeerde stabiele ziekte
- Leeftijd boven 18 jaar
- Adequate drainage van galwegen bij galwegobstructie
- World Health Organisation scale (WHO) status: 0-2
- Een herstel periode van 4-6 weken na de laatste gift FOLFIRINOX is verplicht.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Hersenmetastase
- Actieve epilepsie (laatste convulsie <5 jaar geleden)

- Cardiale ziekten in de voorgeschiedenis: congestief hart falen > NYHA Class 2
- Actieve auto-immuun ziekte waarvoor ziekte regulerende therapie noodzakelijk is ten tijde van de screening: >10 mg prednisolon per dag of een evenredige hieraan
- Eerdere chirurgie van het pancreas
- Enig geïmplantieerd stimulatie device.
- Stenose >70% van Vena Porta of Vena Mesenterica Superior of enige arteriele stenose (arteria mesenterica superior, truncus coeliacus, lever arterien) van >70%.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	05-12-2020
Aantal proefpersonen:	18
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Irreversibele elektroporatie
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Opdivo
Generieke naam:	Nivolumab
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel

Merknaam: Tilsotolimod
Generieke naam: IMO (2125)

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-11-2021
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-04-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

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	EUCTR2020-001088-94-NL
CCMO	NL73415.029.20