


BMJ Open Safety and tumour-specific immunological responses of combined dendritic cell vaccination and anti-CD40 agonistic antibody treatment for patients with metastatic pancreatic cancer: protocol for a phase I, open-label, single-arm, dose-escalation study (REACTiVe-2 trial)

Sai Ping Lau ,¹ Freek R van 't Land,¹ Sjoerd H van der Burg,² Marjolein Y V Homs,³ Martijn P Lolkema,³ Joachim G J V Aerts,⁴ Casper H J van Eijck¹

To cite: Lau SP, van 't Land FR, van der Burg SH, *et al.* Safety and tumour-specific immunological responses of combined dendritic cell vaccination and anti-CD40 agonistic antibody treatment for patients with metastatic pancreatic cancer: protocol for a phase I, open-label, single-arm, dose-escalation study (REACTiVe-2 trial). *BMJ Open* 2022;**12**:e060431. doi:10.1136/bmjopen-2021-060431

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060431>).

SPL and FRv'tL are joint first authors.

Received 21 December 2021
Accepted 04 May 2022



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Casper H J van Eijck;
c.vaneijck@erasmusmc.nl

ABSTRACT

Introduction The prognosis of patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is dismal and conventional chemotherapy treatment delivers limited survival improvement. Immunotherapy may complement our current treatment strategies. We previously demonstrated that the combination of an allogeneic tumour-lysate dendritic cell (DC) vaccine with an anti-CD40 agonistic antibody resulted in robust antitumour responses with survival benefit in a murine PDAC model. In the Rotterdam Pancreatic Cancer Vaccination-2 trial, we aim to translate our findings into patients. This study will determine the safety of DC/anti-CD40 agonistic antibody combination treatment, and treatment-induced tumour-specific immunological responses.

Methods and analysis In this open-label, single-centre (Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands), single-arm, phase I dose finding study, adult patients with metastatic pancreatic cancer with progressive disease after FOLFIRINOX chemotherapy will receive monocyte-derived DCs loaded with an allogeneic tumour lysate in conjunction with a CD40 agonistic antibody. This combination-immunotherapy regimen will be administered three times every 2 weeks, and booster treatments will be given after 3 and 6 months following the third injection. A minimum of 12 and a maximum of 18 patients will be included. The primary endpoint is safety and tolerability of the combination immunotherapy. To determine the maximum tolerated dose, DCs will be given at a fixed dosage and anti-CD40 agonist in a traditional 3+3 dose-escalation design. Secondary endpoints include radiographic response according to the RECIST (V.1.1) and iRECIST criteria, and the detection of antitumour specific immune responses.

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- ⇒ The 3+3 design allows us to investigate dose-limiting toxicities of an anti-CD40 agonist (mitazalimab) within the DC/anti-CD40 agonist combination immunotherapy regimen for patients with metastasized pancreatic cancer.
- ⇒ Longitudinal blood sampling will be performed to investigate the immune responses in the peripheral blood on different time points during treatment, both on RNA and protein level.
- ⇒ Pretreatment and post-treatment tumour biopsies are being performed to investigate the induced immune responses in the tumour microenvironment.
- ⇒ The limited sample size and non-randomised nature of the study does not allow us to investigate clinical efficacy.

Ethics and dissemination The Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO; NL76592.000.21) and the Medical Ethics Committee (METC; MEC-2021-0566) of the Erasmus M.C. University Medical Center Rotterdam approved the conduct of the trial. Written informed consent will be required for all participants. The results of the trial will be submitted for publication in a peer-reviewed scientific journal.
Trial registration number NL9723.

INTRODUCTION

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is one of the leading causes of cancer-related deaths and carries a grim prognosis with a 5-year survival rate of less than 5%.¹ The



majority of PDAC patients present with advanced disease not eligible for surgery.² The current standard-of-care treatment for locally advanced and metastasised pancreatic cancer is FOLFIRINOX chemotherapy, including fluorouracil, leucovorin, irinotecan and oxaliplatin. However, even with this intensive chemotherapy regimen median overall survival is 24.2 months and 11.1 months for locally advanced and metastatic PDAC, respectively, with no superior alternatives available.^{3 4} In addition, more than half of the patients experience FOLFIRINOX-related toxicity which could lead to early termination of treatment.⁵ Therefore, we are in need of new treatment modalities to tackle unresectable pancreatic disease.

Immunotherapy, like immune checkpoints inhibitors, delivered impressive results in various malignancies, and changed the treatment strategy for solid tumours like non-small cell lung cancer and melanoma.^{6–9} Cellular immunotherapies, including chimeric antigen receptor (CAR) T-cells, for haematological malignancies also demonstrated promising results leading to US Food and Drug Administration approval of multiple CAR T treatments.^{10–13} Unfortunately, outcomes with immune checkpoint blockers and CAR-T cells in PDAC have been disappointing.^{14–17} PDAC is considered an immunological ‘cold’ tumour with a highly immunosuppressive microenvironment lacking the presence of effector T-cells.¹⁸ Nonetheless, recent studies showed promising results with rational immune-combination strategies demonstrating that comprehensive understanding of the immune composition and tumour biology of PDAC is imperative for successful treatment.^{19 20}

Dendritic cells (DCs) play a fundamental role in the antitumour response. They capture, process and present tumour antigens and can subsequently induce tumour-specific effector T cells. It has been demonstrated that DC paucity in PDAC impairs immune surveillance, and resurrection of DCs in early PDAC lesions reinvigorates antitumour T-cell immunity.²¹ We have investigated the use of allogeneic-mesothelioma lysate DC vaccination (MesoPher) for patients with resected pancreatic cancer (Rotterdam Pancreatic Cancer Vaccination Trial, REACTiVe Trial; NL7432). Ideally, a personalised lysate of the autologous tumour would be able to redirect the lymphocyte response to the specific disease of the patients. However, in most PDAC patients, it is not possible to collect sufficient tumour material for the production of a tumour lysate. Also sampling differences between patients will result in different quality of lysates. As a reliable alternative, the use of an allogeneic tumour lysate avoids the need for autologous tumour material and standardises treatment across patients. MesoPher demonstrated clinical activity in mesothelioma patients and mesothelioma and PDAC share various tumour antigens (eg, mesothelin, WT-1, MUC-1, Survivin).²² In the REACTiVe trial, we have demonstrated the induction of PDAC-specific T cells following MesoPher treatment (Lau *et al*, 2022, Eur J Cancer, Manuscript accepted). However, the tumour microenvironment of established PDAC encompass

dense desmoplastic stroma able to exclude effector T cells.²³ CD40 is a surface molecule on various immune cells, including B cells, monocytes/macrophages and DCs.^{24 25} Its ligand, CD154, is expressed primarily on activated T cells.²⁵ Because of their expression, CD40-CD154 interaction plays an important role in both humoral and cellular immunity. It has been demonstrated that CD40-agonists are able to induce stromalysis in PDAC by matrix metallo-proteases produced by tumour-associated macrophages.^{26 27} Tumour regression was found when CD40 agonist combined with the chemotherapeutic gemcitabine was given and the antitumour effect was annihilated when macrophages were depleted.²⁶ In addition, we have previously demonstrated in a PDAC murine model that although CD40-agonists improved intratumoural T-cell infiltration, T cells displayed hallmarks of exhaustion.²⁸ The addition of DC vaccination improved T-cell phenotype, and DC/anti-CD40 combination therapy led to survival benefit compared with monotherapy (DC vaccination or anti-CD40) treated animals. Finally, CD40 targeting also licenses endogenous (and administered) DCs to cross-present tumour antigens to T cells, boosting the spontaneously activated tumour immunity.^{29 30} By rationally combining DC vaccination and an anti-CD40 agonist antibody, we could convert the classically immunological ‘cold’ PDAC to a ‘hot’ and immunotherapy-sensitive tumour. These preclinical results lay the foundation for this clinical trial.

We hypothesise that this bimodal-treatment regimen, using DCs to induce tumour-specific T cells and an anti-CD40 agonist to promote introduction of T cells into the tumour, may lead to effective antitumour responses in PDAC patients. In the REACTiVe-2 trial, we will investigate the maximum tolerable dose of anti-CD40 agonist antibody in combination with allogeneic-tumour lysate-DC vaccination in patients with metastasised pancreatic cancer after failure of first-line FOLFIRINOX treatment.

METHODS AND ANALYSIS

Study design and treatment

The Rotterdam Pancreatic Cancer Vaccination-2 (REACTiVe-2) trial is an open-label, dose-finding, single-centre (Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands), single-arm, phase I study consisting of three parts; screening, bridging and treatment phase. A traditional 3+3 design is implemented to investigate dose-limiting toxicities (DLTs) of an anti-CD40 agonist (mitazalimab) within the DC/anti-CD40 agonist combination-immunotherapy regimen for patients with pancreatic cancer. A minimum of 12 and a maximum of 18 patients will be included.

The study was approved by the Central Committee on Research involving Human Subjects (NL76592.000.21) as defined by the Medical Research Involving Human Subjects Act. Procedures followed were in accordance with the ethical standards of these committees on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. The trial is registered with the

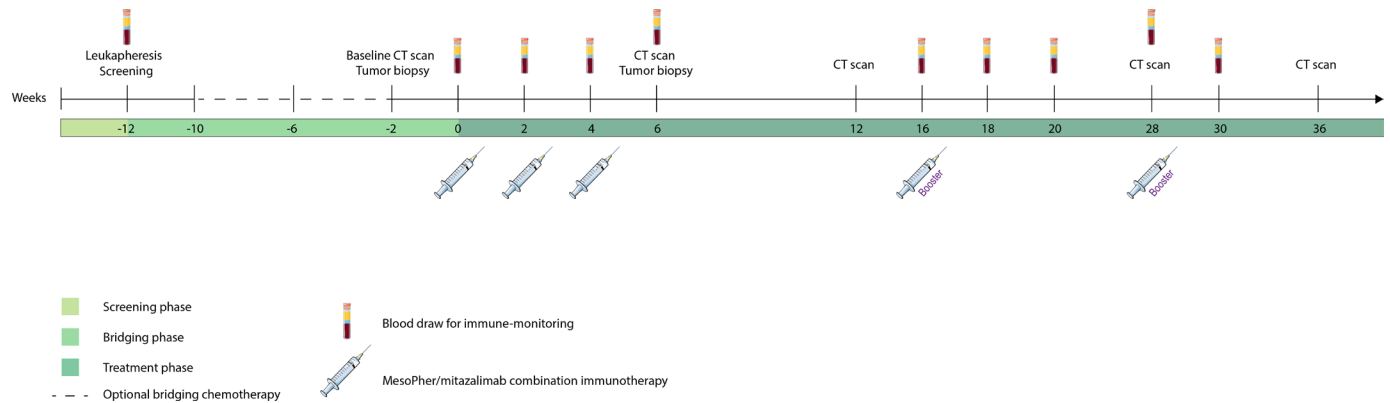


Figure 1 Treatment scheme after screening, a leukapheresis is performed for the production of allogeneic-tumour lysate loaded dendritic cells. The length of the bridging phase can vary between patients, depending on whether patients receive chemotherapy or not. Study patients receive combination immunotherapy on week 0, 2, 4 and booster vaccinations are given at week 16 and 28. A tumour biopsy is taken before and after three administrations of the study treatment. Blood for immune-monitoring is drawn at various time points.

Dutch Trial Register, NL9723. Trial registration details are described in online supplemental table 1.

Screening phase

Patients with metastatic pancreatic cancer with progression on first-line (modified) FOLFIRINOX are screened for eligibility for the study. Screening will start after 2 weeks after the last cycle of chemotherapy (figure 1).

Bridging phase

Included patients will start off with a leukapheresis during the bridging phase. A leukapheresis is performed in order to generate monocyte-derived DCs (mo-DC) for MesoPher production. The production of MesoPher is performed according to DC immunotherapy protocols that are approved by the ethics committee (NL24050.000.08, NL44330.000.14, NL62105.000.17, NL67169.000.18, NL76592.000.21). Every vaccination consists of around 25×10^6 autologous mo-DCs pulsed with the allogeneic mesothelioma tumour cell line lysate, all produced under Good Manufacturing Practice (GMP)-certified conditions, as described earlier.^{22 31} Quality control testing will be performed before MesoPher release. The manufacturing process of MesoPher takes approximately 6 weeks. During this bridging phase, patients who experience symptoms from their disease or those that are considered to be rapidly progressive can receive two bridging chemotherapy cycles with gemcitabine and Nab-Paclitaxel or monotherapy gemcitabine, by decision of the treating oncologist. After the optional and patient-dependent bridging therapy, a baseline CT-scan and a biopsy of an accessible tumour lesion will be performed.

Treatment phase

Within 2 weeks after the bridging-chemotherapy and regardless of response, all fit-for-treatment patients will start with immunotherapy. MesoPher and mitazalimab will be administered consecutively in 1 day, three times, biweekly. After the third treatment, booster vaccines will be given after three and 6 months. MesoPher is

administered at a fixed dosage of 25×10^6 DCs, and two-thirds will be injected intravenously and one-third intradermally. Mitazalimab will be infused at a cohort-dependent dosage. A follow-up CT scan and tumour biopsy will be performed after three study treatments. Subsequent CT scans to monitor clinical activity will be performed every 6–8 weeks. Response will be evaluated according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) (V.1.1) and iRECIST criteria.³² Study treatment will be halted prematurely when patients have radiological and clinical progressive disease during treatment or if unacceptable toxicity occurs. Some radiological progression without clinical deterioration can allow for continuation of the study treatment, in the absence of other treatment options. Peripheral blood collection will be done at baseline and several time points following treatment for immunomonitoring.

A traditional 3+3 design will be used to determine the maximum tolerated dose (MTD) of mitazalimab within the MesoPher/mitazalimab combination treatment (figure 2). In short, DLTs will be evaluated in three dose-level cohorts. This rule-based design allows dose escalation if no DLT is found in three patients, or if one DLT is found in six patients. In all other cases, dose escalation is stopped and the MTD is found in the previous cohort. Furthermore, the MTD cohort will include at least six evaluable patients. When two DLTs are found in the first three patients in the starting cohort (Dose level 1), de-escalation is required. The first cohort starts at a dose of 300 µg/kg mitazalimab, and depending of found toxicity dose is halved or doubled (table 1). In this study, a minimum of 12 and a maximum of 18 subjects will be included.

The first cohort will start at dose level 1. When more than one DLT is found at the first level, we will go to level –1. When 0/3 or 1/6 patients experience a DLT, we will proceed to the next level.

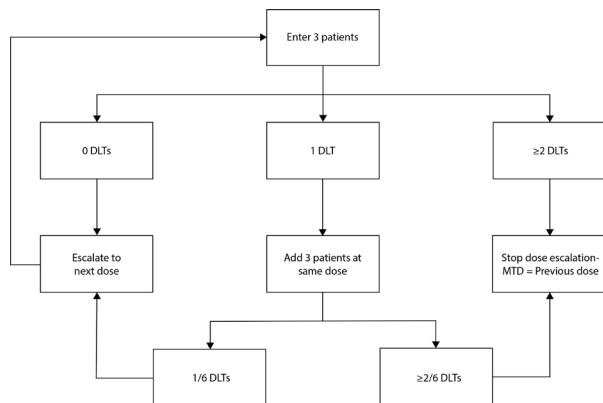


Figure 2 3+3 dose-escalation study design. DLTs, dose-limiting toxicities; MDT, maximum tolerated dose.

Eligibility criteria

Written informed consent according to International Conference on Harmonisation/Good Clinical Practice (ICH-GCP), together with a trained physician, must be given before study treatment is started. The informed consent form, written in Dutch, is provided as online supplemental appendix A. Adult patients with pancreatic cancer with radiologically suspect metastatic lesions and progressive disease on first-line (modified) FOLFIRINOX are eligible for inclusion. Also, an accessible metastatic lesion for histological tissue analysis and immunomonitoring is required and patients must have a WHO performance status of 0–1. Exclusion criteria include abdominal ascites, (previous) use of anti-CD40 agonistic antibodies and/or antitumour vaccinations, use of immunosuppressive drugs, autoimmune disease, organ allograft or active infection. All inclusion and exclusion criteria are listed in online supplemental table 2.

Study end points

The primary objective of this study is determining the toxicity and tolerability of MesoPher/mitazalimab combination immunotherapy for patients with progressive metastatic pancreatic cancer. This will be determined by the frequency of DLTs. Toxicity will be scored according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.³³ Toxicities occurring within 6 weeks after the first vaccination will be considered a DLT (ie, the DLT observation period). All grade 3 or higher adverse events are considered a DLT, except for the

Dose level	MesoPher (DCs)	Mitazalimab (µg/kg)
-2	25*10 ⁶	75
-1	25*10 ⁶	150
1	25*10 ⁶	300
2	25*10 ⁶	600
3	25*10 ⁶	1200

DC, dendritic cell.

Box 1 Grade 3 toxicities not considered as dose-limiting toxicity (DLT)

Any grade 3 or higher toxicity will be considered a DLT with the exception of the following toxicities

Haematological toxicity

- ⇒ Thrombocytopenia grade 3 lasting less than 7 days
- ⇒ Neutropenia grade 3 lasting less than 7 days without neutropenic fever.
- ⇒ Alanine aminotransferase increased grade 3 resolved within 7 days to grade 1.
- ⇒ Alkaline phosphatase increased grade 3 resolved within 7 days to grade 1.
- ⇒ Aspartate aminotransferase increased grade 3 resolved within 7 days to grade 1.
- ⇒ Blood bilirubin increased grade 3 resolved within 7 days to grade 1.

Non-haematological toxicity

- ⇒ Grade 3/4 diarrhoea, nausea, vomiting, hypertension if not adequately treated.

Immune-related toxicity

- ⇒ Cytokine release syndrome (CRS)/infusion-related reactions (IRR) will be scored according to the ASTCT guidelines*. Any grade 3 or higher CRS/IRR will be considered a DLT. Except for grade 3 CRS/IRR if resolved to a lower grade within 24 hours after the onset of symptoms.
- ⇒ For immune-related toxicities, we will exclude hypo/hyperthyroidism as a DLT.
- ⇒ Immune-related skin toxicity that is adequately treated with topical therapy will not be considered a DLT.

Laboratory assessments

- ⇒ Any grade 3 laboratory abnormalities that are asymptomatic and clinically not significant are not considered DLT.

*Grade 1 = Fever, with or without constitutional symptoms. Grade 2 = Hypotension responding to fluids. Hypoxia responding to <40% FiO₂. Grade 3 = Hypotension managed with one pressor. Hypoxia requiring ≥40% FiO₂. Grade 4 = Life-threatening consequences; urgent intervention needed

toxicities listed in **Box 1**. Secondary endpoints include radiological responses as defined by RECIST V.1.1 and iRECIST criteria, and the assessment of immune responses. The detection of immune responses will be assessed on multiple levels; vaccine-induced delayed type hypersensitivity (DTH) testing, immune-monitoring of various peripheral immune cell subsets on transcriptomic and protein level, and the detection of antitumour responses.

Vaccine-specific response

Keyhole limpet haemocyanin (KLH) is part of the DC vaccine and is known to induce a specific adaptive immune response readily detectable in serum and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of vaccinated individuals. Humoral responses after vaccination will be detected using a ELISA. Cellular responses to KLH will be measured in vitro. KLH pulsed DCs will be co-cultured with PBMCs taken before-and-after treatment. After a 24 hours coculture, T cells will be stained for activation-

cytotoxic- and degranulation markers and measured by flow cytometry.

Immune-monitoring of peripheral immune cell subsets

Phenotypical analysis of PBMCs will be conducted with Aurora spectral flow cytometry. Liquid nitrogen-stored PBMCs will be stained with antibodies and measured by flow cytometry. These experiments allow to investigate treatment-induced changes in the frequencies of immune cell subsets that represent distinct lineages and/or express different levels of activation, differentiation and cosignalling markers. In addition, 1 mL of whole blood will be freshly measured by flow cytometry to characterise different immune cell populations before and after treatment.

Modulation of gene expression levels

Gene expression of 770 immune-related genes will be investigated. RNA pellets of PBMCs will be measured by Nanostring Technologies using the PanCancer Immune Profiling Panel to investigate treatment induced changes in the RNA levels.

Antitumour responses

We will perform paired biopsies of all patients at baseline and after three treatments, preferably from the same tumour location, to detect antitumour responses. Two biopsies will be taken at one timepoint. One will be formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) by our pathology department. The pathologist will determine if there are cancerous cells, and post-treatment signs of treatment effect will be evaluated. FFPE tissues will be used to measure RNA expression levels using Nanostring Technologies (PanCancer Immune Profiling Panel) to investigate treatment related effects at tumour site on RNA level. Also, we will use the Digital Spatial Profiler by Nanostring Technologies to investigate immune-infiltration in the tumour on protein level. Another biopsy will be freshly processed to single cell suspensions and will be freshly measured using flow cytometry. In addition, in patients where we are not able to perform a post-study treatment biopsy, a DTH reaction to MesoPher will be assessed. When this DTH skin test is positive (≥ 2 mm induration), a skin biopsy will be taken. Biopsies will be used for in situ immunostainings of that is, DCs, myeloid derived suppressor cells and CD8 +T cells.

Patient and public involvement

It was not appropriate or possible to involve patients or the public in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of our research

Ethics and dissemination

The study will be performed in accordance with ethical principles that have their origin in the Declaration of Helsinki (64th version, October 2013) and are consistent with the ICH/GCP guidelines, applicable regulatory requirements. The investigator must also comply with all applicable privacy directives and regulations (eg, EU

Data Protection Directive 95/46/EC). Both the Central Committee on Research Involving Human Subjects (CCMO; NL76592.000.21) and the Medical Ethics Committee (METC; MEC-2021-0566) of the Erasmus MC University Medical Center Rotterdam approved the conduct of the trial. Protocol version 3, date 27 May 2021 was approved. Substantial changes in trial conduct will be proposed to the ethical committee with a substantial protocol amendment. The ethical committee needs to approve this amendment before changes in trial conduct will be implemented. The results of this clinical trial will be submitted for publication in a peer-reviewed scientific journal. All data will be collected, captured and analysed according to the rules of the Erasmus MC University Medical Center Rotterdam. A Trial Master File and an Investigator Site File is kept. Data will be captured in the cloud-based clinical data management platform Castor. The database is accessible for the researchers, the trial monitor and data managers. All serious adverse events will be reported to the Ethical Committee and to Alligator Bioscience, producer of the mitazalimab. Serious adverse events that are considered to be related to MesoPher treatment will be reported to Amphera. The investigators will provide a monthly update to Alligator Bioscience and Amphera about the trial conduct. Written informed consent will be required for all participants.

Trial timeline and status

Dutch law (WMO = Medical Research Involving Human Subjects Act) states that it is mandatory to obtain ethical approval for clinical trials before start of study. Since a special Advanced Therapy Medicinal Product is investigated in the REACTiVe-2 trial, approval first from the central CCMO followed by the local METC is required. Date of approval from the central and local committee is 13 July 2021 and 20 July 2021, respectively. The REACTiVe-2 trial is prospectively registered at the WHO-acknowledged Netherlands Trial Register (NTR). The NTR is currently transitioning to the CCMO register. Our official date of approval/registration as determined by Dutch law is 20 July 2021. We are currently recruiting the first patients. We aim to include all patients by the end of 2022. The first safety data will be available the same year.

DISCUSSION

Although DC-based platforms may introduce tumour-specific T cells able to mount effective immune responses against occult disease lacking desmoplastic stroma, established PDAC requires a rational multimodal treatment regime. The REACTiVe-2 trial was initiated on the promises of preclinical immune and survival results. In this study, we will determine the MTD of mitazalimab in the MesoPher/mitazalimab combination treatment in patients with metastasised pancreatic cancer with progressive disease on first-line (modified) FOLFIRINOX. In addition, clinical responses through radiological assessment and the detection of treatment-induced immune



responses will be evaluated. This is the first clinical trial investigating anti-CD40 agonistic antibodies combined with DC vaccination in PDAC patients. In a previous dose-escalation trial, we have demonstrated that MesoPher should be administered at an amount of 25×10^6 DCs.²² At this dose, clinical activity was found in mesothelioma patients. This number of DCs has also been implemented in the REACTiVe Trial treating resected PDAC patients. Although it has not been demonstrated that this dosage is optimal for PDAC patients, we do find promising results in the REACTiVe Trial. At this dosage, we found vaccine-induced tumour-specific T-cell response. Moreover, we did not observe any serious toxicity. It is common practice in DC immunotherapy to inject the cells both intravenously and intradermally. In our previous DC vaccination trial, vaccinations were also given both intradermally and intravenously. This strategy induced robust immune responses²² (Lau *et al*, 2022, Eur J Cancer, manuscript accepted). Two different routes of administration are used in an attempt to maximise the interaction between T cells and DCs in different lymphoid compartments and to maximise the subsequent homing patterns of the activated T-cells to increase the quality and quantity of the antitumour immune response. Therefore, this dosage and route of administration will be adopted in the REACTiVe-2 trial. In the phase 1 dose-escalation study for mitazalimab, intravenous doses up to 1200 µg/kg were considered well tolerated with manageable side effects in patients with advanced solid tumours.³⁴ Since this trial did not include PDAC patients and prior combination with antitumour vaccinations has not been done, we will titrate mitazalimab in this immunotherapy combination regimen for PDAC patients.

It should be noted that patients with cancer treated with immunotherapy may demonstrate initial transient tumour growth as a result of intratumoural immune cell influx and inflammation.³⁵ This process called pseudo-progression does not reflect true disease progression and may lead to premature discontinuation of effective treatment. Therefore, we will also incorporate the iRECIST criteria and initial radiographical progression can allow for continuation of study treatment in the absence of clinical deterioration.

A limitation of this study is the relatively small number of patients we will include and the single-armed nature of the trial which complicates analysing clinical efficacy. However, this design and sample size should be sufficient for dose finding. We are aware that finding a MTD for this combination therapy may differ from the minimal effective dose given the pleiotropic nature of CD40 stimulation. When the combination treatment is safe, we will progress to a larger phase II clinical trial to further investigate the immunological responses and clinical efficacy.

Author affiliations

¹Department of Surgery, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

²Department of Medical Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

³Department of Medical Oncology, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

⁴Department of Pulmonary Medicine, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

Acknowledgements We would like to thank everyone from Alligator Bioscience, Amphera and the Erasmus MC University Medical Center Rotterdam who helped with the initiation of the trial.

Contributors SPL and FRv'tL drafted this manuscript. SPL, FRv'tL, SHvdB, MYVH, MPL, JGJVA and CvE drafted the original study protocol and revised the manuscript. JGJVA and CvE acquired funding for implementation of the trial protocol. MPL is the principal investigator. All authors contributed to the final manuscript and agreed to all of the content of the submitted manuscript.

Funding This work is supported by the Survival with Pancreatic Cancer Foundation (grant number OVIT17-06) and Erasmus Thrustfonds Foundation (project REACTiVe-2).

Competing interests MPL: Grants to Institute: JnJ, Astellas, MSD, Sanofi. Consulting or Advisory Role: Roche, Bayer, Amgen, JnJ, Sanofi, Servier, Pfizer, Incyte, Novartis, Pan-Cancer T. J.G.J.V.A: Stock or other Ownership: Amphera. Consulting or Advisory Role: Eli-Lilly, MSD Oncology, Bristol-Myers Squibb, Roche, AstraZeneca. Rest of the authors have no relationship to disclose in relation to the submitted work.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not applicable.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID iD

Sai Ping Lau <http://orcid.org/0000-0002-6876-220X>

REFERENCES

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7–30.
- 2 Lau SC, Cheung WY. Evolving treatment landscape for early and advanced pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2017;9:281–92.
- 3 Suker M, Beumer BR, Sadot E, *et al*. Folfirinox for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:801–10.
- 4 Conroy T, Desseigne F, Ychou M, *et al*. Folfirinox versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817–25.
- 5 Thibodeau S, Voutsadakis IA. Folfirinox chemotherapy in metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis of retrospective and phase II studies. *J Clin Med* 2018;7. doi:10.3390/jcm7010007. [Epub ahead of print: 04 01 2018].
- 6 Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, *et al*. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375–84.
- 7 Robert C, Long GV, Brady B, *et al*. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30.
- 8 Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al*. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34.

- 9 Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, *et al.* Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123–35.
- 10 Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, *et al.* Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439–48.
- 11 Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, *et al.* Axicabtagene Ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:2531–44.
- 12 Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, *et al.* Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017;377:2545–54.
- 13 Wang M, Munoz J, Goy A, *et al.* KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020;382:1331–42.
- 14 Jan N, Dagmar M, Hans L. Systemic treatment with anti-PD-1 antibody nivolumab in combination with vaccine therapy in advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(15_suppl):3092.
- 15 Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, *et al.* Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455–65.
- 16 Cutmore LC, Brown NF, Raj D, *et al.* Pancreatic cancer UK grand challenge: developments and challenges for effective CAR T cell therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreatology* 2020;20:394–408.
- 17 Wainberg ZA, Hochster HS, Kim EJ, *et al.* Open-label, Phase I Study of Nivolumab Combined with nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26:4814–22.
- 18 Steele NG, Carpenter ES, Kemp SB, *et al.* Multimodal mapping of the tumor and peripheral blood immune landscape in human pancreatic cancer. *Nat Cancer* 2020;1:1097–112.
- 19 Brandon George S, Benjamin Leon M, Spyridoula V. A phase I trial targeting advanced or metastatic pancreatic cancer using a combination of standard chemotherapy and adoptively transferred nonengineered, multiantigen specific T cells in the first-line setting (TACTOPS). *J Clin Oncol* 2020;38(15_suppl):4622.
- 20 O'Hara MH, O'Reilly EM, Varadhachary G, *et al.* Cd40 agonistic monoclonal antibody APX005M (sotigalimab) and chemotherapy, with or without nivolumab, for the treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: an open-label, multicentre, phase 1B study. *Lancet Oncol* 2021;22:118–31.
- 21 Hegde S, Krisnawan VE, Herzog BH, *et al.* Dendritic cell paucity leads to dysfunctional immune surveillance in pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2020;37:289–307.
- 22 Aerts JGJV, de Goeje PL, Cornelissen R, *et al.* Autologous dendritic cells pulsed with allogeneic tumor cell lysate in mesothelioma: from mouse to human. *Clin Cancer Res* 2018;24:766–76.
- 23 Whatcott CJ PR, Von Hoff DD, *et al.* Desmoplasia and chemoresistance in pancreatic cancer 2012.
- 24 Grewal IS, Flavell RA. Cd40 and CD154 in cell-mediated immunity. *Annu Rev Immunol* 1998;16:111–35.
- 25 van Kooten C, Banchereau J. CD40-CD40 ligand. *J Leukoc Biol* 2000;67:2–17.
- 26 Beatty GL, Chiorean EG, Fishman MP, *et al.* Cd40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans. *Science* 2011;331:1612–6.
- 27 Long KB, Gladney WL, Tooker GM, *et al.* Ifn γ and CCL2 cooperate to redirect tumor-infiltrating monocytes to degrade fibrosis and enhance chemotherapy efficacy in pancreatic carcinoma. *Cancer Discov* 2016;6:400–13.
- 28 Lau SP, van Montfoort N, Kinderman P, *et al.* Dendritic cell vaccination and CD40-agonist combination therapy licenses T cell-dependent antitumor immunity in a pancreatic carcinoma murine model. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000772.
- 29 Cella M, Scheidegger D, Palmer-Lehmann K, *et al.* Ligation of CD40 on dendritic cells triggers production of high levels of interleukin-12 and enhances T cell stimulatory capacity: T-T help via APC activation. *J Exp Med* 1996;184:747–52.
- 30 Schuurhuis DH, Laban S, Toes RE, *et al.* Immature dendritic cells acquire CD8(+) cytotoxic T lymphocyte priming capacity upon activation by T helper cell-independent or -dependent stimuli. *J Exp Med* 2000;192:145–50.
- 31 Cornelissen R, Hegmans JPJJ, Maat APWM, *et al.* Extended tumor control after dendritic cell vaccination with low-dose cyclophosphamide as adjuvant treatment in patients with malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1023–31.
- 32 Chai LF, Prince E, Pillarisetty VG, *et al.* Challenges in assessing solid tumor responses to immunotherapy. *Cancer Gene Ther* 2020;27:528–38.
- 33 US Department of Health and Human Services. *Common terminology criteria for adverse events. version 5.0*, 2020.
- 34 Calvo E, Moreno V, Perets R, *et al.* A phase I study to assess safety, pharmacokinetics (pK), and pharmacodynamics (PD) of JNJ-64457107, a CD40 agonistic monoclonal antibody, in patients (PTS) with advanced solid tumors. *JCO* 2019;37:2527.
- 35 Jia W, Gao Q, Han A, *et al.* The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy. *Cancer Biol Med* 2019;16:655–70.

Proefpersoneninformatie



Proefpersoneninformatie voor deelname aan medisch-wetenschappelijk onderzoek

REACTiVe-2 studie: combinatie immunotherapie voor patiënten met uitgezaaide alveeskliekkanker

Officiële titel: Dendritische cellen beladen met allogeen tumor lysaat (MesoPher) in combinatie met een CD40 agonist (Mitazalimab) voor patiënten met gemetastaseerd pancreaskanker die progressie van ziekte hebben onder standaardbehandeling met FOLFIRINOX.

Inleiding

Geachte heer/mevrouw,

Met deze informatiebrief willen we u vragen of u wilt meedoen aan medisch-wetenschappelijk onderzoek. Meedoen is vrijwillig. U krijgt deze brief omdat u uitgezaaide alveeskliekkanker heeft. Helaas is gebleken dat ondanks de behandeling uw ziekte groeit. U komt in aanmerking om deel te nemen aan dit onderzoek waar we u willen behandelen met een combinatie van 2 immunotherapieën. We zullen een celtherapie toepassen, dit hebben we eerder gedaan bij alveeskliekkanker patiënten na een operatie. Voor het maken van deze celtherapie gebruiken we uw eigen witte bloedcellen. Deze witte bloedcellen worden uit uw bloed gehaald en buiten het lichaam gekweekt tot dendritische cellen en opgeladen met een hulpstof. Deze hulpstof is gemaakt uit cellijnen met mesothelioom cellen. Deze tumorcellen zijn kapot gemaakt, waardoor ze niet meer actief kunnen zijn. De dendritische cellen worden hiermee opgeladen en dan weer terug gespoten in het lichaam. Het middel wat we terugspuiten heet MesoPher. Daarnaast krijgt u een infuus met een CD40 agonist, dit is een nieuw middel en heet mitazalimab. De bovengenoemde termen zijn ingewikkeld en later volgt meer uitleg. U leest hier om wat voor onderzoek het gaat, wat het voor u betekent, en wat de voordelen en nadelen kunnen zijn. Het is veel informatie. Wilt u de informatie doorlezen en beslissen of u wilt meedoen? Als u wilt meedoen, kunt u samen met de arts het formulier invullen dat u vindt in **bijlage H**.

Stel uw vragen

U kunt uw beslissing nemen met de informatie die u in deze informatiebrief vindt. Daarnaast raden we u aan om dit te doen:

- Stel vragen aan de onderzoeker die u deze informatie geeft.
- Praat met uw partner, familie of vrienden over dit onderzoek.
- Stel vragen aan de onafhankelijk deskundige, Prof. dr. M.H.J. Verhofstad.
- Lees de informatie op www.rijksoverheid.nl/mensenonderzoek.



Proefpersoneninformatie

1. Algemene informatie

Het Erasmus MC heeft dit onderzoek opgezet. Hieronder noemen we het Erasmus MC steeds de 'opdrachtgever'.

Onderzoekers, dit kunnen artsen/onderzoekers of onderzoeksverpleegkundigen zijn, voeren het onderzoek uit in het Erasmus MC.

Alligator Bioscience AB en Amphera B.V. dragen deels bij aan dit onderzoek door het leveren van de onderzoeksmedicatie.

Voor dit onderzoek zijn maximaal 18 proefpersonen nodig. De medisch-ethische toetsingscommissie van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) heeft dit onderzoek goedgekeurd.

2. Wat is het doel van het onderzoek?

In dit onderzoek bekijken we hoe veilig de combinatietherapie is. Hierbij gaan we op zoek naar de dosis van de nieuwe medicatie (CD40 agonist: mitazalimab) die we veilig aan de cel therapie (MesoPher) kunnen toevoegen. Ook zijn we geïnteresseerd naar het effect op het immuunsysteem van patiënten en we hopen een eerste indruk te krijgen of de behandeling effectief is. Van beide middelen is de effectiviteit in de behandeling tegen alveesklierkanker nog onduidelijk. Deelname aan de studie is dus met name om meer kennis te ontwikkelen over mogelijke nieuwe behandelingen voor alveesklierkanker.

3. Wat is de achtergrond van het onderzoek?

De behandeling die we gaan onderzoeken hebben we hiervoor onderzocht in het laboratorium met een muismodel voor alveesklierkanker. De combinatie van MesoPher en de mitazalimab versterkte de afweer reactie tegen de tumor in deze muizen. Dit was effectiever dan het los geven van de MesoPher of de mitazalimab. Omdat beide middelen als ze los gegeven worden veilig zijn bij mensen willen we nu de 2 behandelingen tegelijkertijd geven om te kijken of bij mensen deze 2 behandelingen samen ook veilig te gebruiken zijn en elkaar ook versterken in de behandeling van kanker. Beide middelen worden alleen nog maar in onderzoeksverband aan patiënten met alveesklierkanker gegeven. Voor een uitgebreidere uitleg van de achtergrond van het onderzoek verwijzen we u naar **bijlage D**.

4. Hoe verloopt het onderzoek?

Hoelang duurt het onderzoek?

Doet u mee met het onderzoek? Dan duurt dat in totaal ongeveer 46 weken. Daarna zult u worden vervolgd zoals gebruikelijk is voor patiënten met uitgezaaide alveesklierkanker.

Stap 1: bent u geschikt om mee te doen?

We willen eerst weten of u geschikt bent om mee te doen. Daarom doet de onderzoeker een aantal onderzoeken:

- Lichamelijk onderzoek. De onderzoeker luistert bijvoorbeeld naar uw hart en longen en meet uw bloeddruk en hartslag.



Proefpersoneninformatie

- Bloedonderzoek. Daarvoor neemt de onderzoeker wat bloed bij u af. We testen in het bloed op verschillende soorten virussen (humaan T-lymfotroop virus I en II, HIV, Hepatitis B, Hepatitis C). We vertellen het u als u een van deze ziektes heeft. U kunt dan niet meedoen aan het onderzoek. Er wordt een zwangerschapstest gedaan bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.
- Onderzoek naar uw medische geschiedenis en medicijngebruik.

Stap 2: de behandeling

We behandelen u 5 keer met een combinatie van MesoPher en mitazalimab in een periode van 36 weken. De eerste 3 behandelingen zullen om de twee weken zijn. Dan wordt in overleg met u besloten of we doorgaan met behandeling 4 (na 3 maanden) en behandeling 5 (na 6 maanden). Het kan zijn dat u voor uw gevoel een langere periode zonder behandeling bent, dat is zo gepland omdat het afweersysteem het in die periode moet overnemen. Uw arts zal door middel van scans de tumor groei goed in de gaten houden.

Het onderzoek bestaat uit verschillende visites en we zijn ons er van bewust dat wij veel van u vragen wat betreft de onderzoeken en metingen die hierbij horen. Hieronder vindt u meer informatie over de stappen en onderzoeken binnen het onderzoek.

Voor dit onderzoek maken we 5 groepen. We starten met de behandeling van de eerste patiënten in groep 1. Hierna wordt de dosis verdubbeld als we geen ernstige bijwerkingen zien. Als we dit wel zien dan wordt de dosis gehalveerd. De voortgang van de studie bepaald in welke groep u terecht komt:

- Groep -2. De mensen in deze groep krijgen MesoPher (vaste dosering: 25×10^6 cellen) met $75 \mu\text{g}/\text{kg}$ mitazalimab.
- Groep -1. De mensen in deze groep krijgen MesoPher (vaste dosering: 25×10^6 cellen) met $150 \mu\text{g}/\text{kg}$ mitazalimab.
- Groep 1. De mensen in deze groep krijgen MesoPher (vaste dosering: 25×10^6 cellen) met $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ mitazalimab.
- Groep 2. De mensen in deze groep krijgen MesoPher (vaste dosering: 25×10^6 cellen) met $600 \mu\text{g}/\text{kg}$ mitazalimab.
- Groep 3. De mensen in deze groep krijgen MesoPher (vaste dosering: 25×10^6 cellen) met $1200 \mu\text{g}/\text{kg}$ mitazalimab.

In de voorgaande studies hebben we in 89% (83/93) van de producties het eindproduct van de dendritische cellen kunnen teruggeven aan de patiënt waarbij het middel voldeed aan de strenge kwaliteitseisen die we aan het product stellen. Van de 10 overige producties hebben we nog 4 producties kunnen teruggeven aan de patiënten waarbij het eindproduct niet voldeed aan de kwaliteitseisen. Hierdoor zou het product mogelijk minder goed kunnen werken.

Als dit bij u het geval blijkt te zijn, dat zal uw arts met u bespreken wat er niet voldoet aan het product. In overleg met u kunnen we besluiten om het product alsnog aan u toe te dienen. Hiervoor dient u dan samen met de behandelend arts een apart toestemmingsformulier te tekenen.



Proefpersoneninformatie

Stap 3: onderzoeken en metingen

Voor het onderzoek is het nodig dat u 16 keer in 46 weken naar het ziekenhuis komt. Een bezoek duurt afhankelijk van welke handelingen worden verricht tussen de 15 minuten en 4 uur.

We doen de volgende onderzoeken:

- Lichamelijk onderzoek (volledig of gedeeltelijk): bij ieder bezoek waar u een arts of verpleegkundige ziet.
- Leukaferese. Dit is een eenmalige handeling om de witte bloedcellen die nodig zijn voor de celtherapie uit uw bloed te isoleren. Meer informatie over de leukaferese vind u in **bijlage E**.
- Onderzoek van uw bloed. Bij 14 bezoeken. Daarvoor neemt de onderzoeker per keer maximaal 10 buisjes bloed af. Alles bij elkaar nemen we dan maximaal 70 ml bloed per keer bij u af. Deze hoeveelheid geeft bij volwassenen geen problemen. Ter vergelijking: iemand die bloed geeft bij de bloedbank, geeft per keer 500 ml bloed. Met het bloedonderzoek testen we deze zaken:
 - o Hoeveel bloedcellen worden er aangemaakt door uw lichaam?
 - o Hoe goed werken uw lever en nieren?
 - o Wat is het effect geweest van de behandeling op de cellen van uw immuunsysteem?
- Tumor biopt. Er wordt 2 keer een biopt genomen van een uitzaaiing om te kunnen onderzoeken wat het immuunsysteem voor invloed heeft op de tumor. Meer informatie over de tumor biopsie vind u in **bijlage F**.
- Huidtest: In patiënten waarbij geen tweede tumor biopt kan worden uitgevoerd (soms lukt het niet om dit goed aan te prikken) dan wordt er na 3 studiebehandelingen een huidtest met een huidbiopsie gedaan. In **bijlage G** vindt u meer informatie over het huidbiopsie.
- CT scan. Er wordt 5 keer een CT scan gemaakt om te kijken naar hoe de tumor reageert op de behandeling.

In **bijlage C** staat welke handelingen we doen bij ieder bezoek.

Stap 4: nacontrole

Na de laatste studie visite gaat u terug naar uw eigen arts voor de reguliere controles.

Wat is er anders dan bij gewone zorg?

Indien de uitgezaaid alveeskliekkanker verder groeit onder de chemotherapie die u heeft ontvangen, dan zijn er geen behandelopties meer. De behandeling is dan met name gericht op het bestrijden van symptomen en de ziekenhuisbezoeken worden zoveel mogelijk beperkt. Als u besluit deel te nemen aan dit onderzoek zal het belangrijkste verschil zijn dat u vaker in het ziekenhuis zal zijn. U moet extra naar het ziekenhuis komen voor een behandeling met de studiemedicatie. Daarnaast moet u ook soms naar het ziekenhuis komen voor een CT scan of bijvoorbeeld een tumor biopsie.

Proefpersoneninformatie



5. Welke afspraken maken we met u?

We willen graag dat het onderzoek goed verloopt. Daarom maken we de volgende afspraken met u:

- U doet tijdens dit onderzoek niet ook nog mee aan een ander medisch-wetenschappelijk onderzoek.
- U komt naar iedere afspraak.
- U neemt contact op met de onderzoeker in deze situaties:
 - U wilt andere medicijnen gaan gebruiken. Ook als dit homeopathische middelen zijn, natuurgeneesmiddelen, vitaminen of geneesmiddelen van de drogist.
 - U wordt in een ziekenhuis opgenomen of behandeld.
 - U krijgt plotseling problemen met uw gezondheid.
 - U wilt niet meer meedoen met het onderzoek.
 - Uw telefoonnummer, adres of e-mailadres verandert.

Mag u of uw partner zwanger worden tijdens het onderzoek?

Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, kunnen niet meedoen aan dit onderzoek. Vrouwen mogen ook niet zwanger worden tijdens het onderzoek. Bent u een man, en heeft u een vrouwelijke partner? Dan moet u ervoor zorgen dat zij niet zwanger kan worden van u.

Dit onderzoek kan namelijk gevolgen hebben voor een ongeborn kind. Het is niet bekend welke gevolgen. De onderzoeker vertelt u hoe u het beste een zwangerschap voorkomt. Praat hierover met uw partner.

Toch zwanger?

Vrouwen

Wordt u toch zwanger tijdens het onderzoek? Laat dit dan meteen weten aan de onderzoeker. U moet dan in overleg met de onderzoeker zo snel mogelijk stoppen met dit onderzoek.

Mannen

Wordt uw partner zwanger van u tijdens het onderzoek? Vraag haar dan toestemming om dit aan de onderzoeker te laten weten. Dan kan de zwangerschap extra gecontroleerd worden en kan informatie over het verloop en de uitkomst van de zwangerschap bij andere hulpverleners worden opgevraagd. Maar alleen als u/ uw zwangere partner daar toestemming voor geeft. Ten slotte melden we de zwangerschap aan de opdrachtgever van dit onderzoek.

Zwanger worden na het onderzoek?

De onderzoeker zal met u bespreken of deelname aan het onderzoek gevolgen kan hebben als u later zwanger wilt worden.



Proefpersoneninformatie

6. Van welke bijwerkingen, nadelige effecten of ongemakken kunt u last krijgen?

De onderzoeksmiddelen kunnen bijwerkingen geven.

De volgende bijwerkingen komen vaak voor:

- De leukafereze kan spontaan voorbijgaande hartkloppingen, een versnelde hartslag en een daling van de bloeddruk uitlokken. U dient dan rustig te blijven liggen tot deze klachten weer voorbij zijn. Voor meer informatie over de leukafereze zie **bijlage E**.
- MesoPher geeft in veel gevallen bijwerkingen. Ze zijn nagenoeg allemaal mild en gaan vanzelf over. We verwachten geen gevaarlijke bijwerkingen van MesoPher op basis van voorgaande onderzoeken. De belangrijkste bijwerkingen zijn kortdurend koorts of griepachtige verschijnselen op dezelfde dag of de dag na de vaccinatie. Dit treedt meestal op bij vaccinatie 2 en 3. Deze verschijnselen duren een dag. Paracetamol kan deze klachten verlichten. Ook ontwikkelen veel mensen een lokale huidreactie van de injectie in de huid. Dit gaat vanzelf over.
- Mitazalimab geeft vaak bijwerkingen die mild en voorbijgaand van aard zijn. In de meeste gevallen gaat het om kortdurende griepachtige verschijnselen met koorts, rillingen, hoofdpijn, vermoeidheidsklachten, jeuk en/of rugpijn. Deze symptomen treden op net na tot uren na de behandeling. Deze symptomen gaan over binnen een paar uur tot een aantal dagen. Daarnaast kunnen levertest afwijkingen optreden. Ook deze zijn mild en voorbijgaand van aard.
- De combinatie MesoPher/mitazalimab: beide middelen geven wanneer ze apart worden toegediend milde bijwerkingen. We weten niet hoe de bijwerkingen zullen zijn van deze combinatietherapie die u krijgt. Om eventuele risico's zo klein mogelijk te houden wordt de dosering van de mitazalimab gecontroleerd opgehoogd. We doen dit alleen als blijkt dat de lagere dosering veilig is en geen ernstige bijwerkingen geeft.

De volgende bijwerkingen komen weinig voor en kunnen ernstig zijn:

- De tumorbiopsen kunnen afhankelijk van de locatie van de tumor bijwerkingen geven. We zullen de meest veilige plek uitzoeken. In veel gevallen zal er een biopsie worden genomen van een toegankelijke leveruitzaaiing. Dit is een invasieve handeling waarbij bijwerkingen kunnen optreden, echter het risico op ernstige bijwerkingen is erg klein. Ernstige bijwerkingen zijn een bloeding, een infectie of een klaplong. De kans hierop is lager dan een procent. Het biopsie gebeurt vaak onder lokale verdoving, echter kan het toch als pijnlijk worden ervaren. Meer informatie over de biopsie vind u in **bijlage E**.

De combinatie van MesoPher en mitazalimab kan ook bijwerkingen hebben die we nu nog niet weten.



Proefpersoneninformatie

7. Wat zijn de voordelen en de nadelen als u meedoet aan het onderzoek?

Meedoen aan het onderzoek kan voordelen en nadelen hebben. Hieronder zetten we ze op een rij. Denk hier goed over na, en praat erover met anderen. Als u meedoet aan dit onderzoek betekent het niet dat uw ziekte ervan overgaat. Het is vooralsnog onduidelijk of deze therapie voor u de ziekte kan afremmen. Het doel van de studie is om de onderzoekers meer inzicht te geven in mogelijke nieuwe behandelingen van alveeskliekkanker.

Meedoen aan het onderzoek kan deze nadelen hebben:

- U kunt last krijgen van de bijwerkingen of nadelige effecten van de behandeling zoals beschreven in paragraaf 6.
- U kunt last hebben van de metingen tijdens het onderzoek. Bijvoorbeeld: bloedafname kan wat pijn doen. Of u kunt daardoor een bloeding krijgen.
- U kan ongemak ervaren van het huidbiopt dat we afnemen.
- Meedoen aan het onderzoek kost u extra tijd.
- U moet extra naar het ziekenhuis komen.
- U moet zich houden aan de afspraken die horen bij het onderzoek.

Wat zijn de risico's van onderzoeken die gebruik maken van straling?

Bij CT scan gebruiken we röntgenstraling. In dit onderzoek krijgt u in totaal ongeveer 42 mSv aan straling. Dit komt overeen met ongeveer 8,4 mSv per CT scan. Ter vergelijking: de 'gewone' straling die iedereen in Nederland sowieso krijgt, is ongeveer ~2,5 mSv per jaar. Het kan geen kwaad als u voor een medische reden een onderzoek of behandeling met straling moet ondergaan.

- Krijgt u vaker een onderzoek met straling? Bespreek dan met de onderzoeker of het verstandig is dat u meedoet.
- De straling die we tijdens het onderzoek gebruiken kan leiden tot schade aan uw gezondheid. Maar dit is een klein risico. Wel adviseren we u de komende tijd niet nog een keer mee te doen aan een wetenschappelijk onderzoek met straling.

Het is mogelijk dat er tijdens het onderzoek toevallig iets wordt ontdekt dat niet direct van belang is voor het onderzoek maar wel voor uw gezondheid of die van uw familieleden. In dit geval zal uw eigen huisarts of specialist met u bespreken wat er verder moet gebeuren. De kosten hiervan vallen onder uw eigen zorgverzekering.

Wilt u niet meedoen?

U beslist zelf of u meedoet aan het onderzoek. Wilt u niet meedoen? Dan krijgt u de gewone behandeling voor uitgezaaide alveeskliekkanker. Uw arts kan u meer vertellen over de behandelingsmogelijkheden die er zijn. En over de voor- en nadelen daarvan.



Proefpersoneninformatie

8. Wanneer stopt het onderzoek?

De onderzoeker laat het u weten als er nieuwe informatie over het onderzoek komt die belangrijk voor u is. De onderzoeker vraagt u daarna of u blijft meedoen.

In deze situaties stopt voor u het onderzoek:

- Alle onderzoeken volgens het schema zijn voorbij.
- Het einde van het hele onderzoek is bereikt.
- U bent zwanger geworden.
- U wilt zelf stoppen met het onderzoek. Dat mag op ieder moment. Meld dit dan meteen bij de onderzoeker. U hoeft er niet bij te vertellen waarom u stopt. U krijgt dan weer de gewone behandeling voor uitgezaaide alvleesklierkanker. De onderzoeker kan voor uw veiligheid nog een of meer controles afspreken.
- De onderzoeker vindt het beter voor u om te stoppen. De onderzoeker zal u nog wel uitnodigen voor een nacontrole.
- Een van de volgende instanties besluit dat het onderzoek moet stoppen:
 - Erasmus MC,
 - de overheid, of
 - de medisch-ethische commissie die het onderzoek beoordeelt.

Wat gebeurt er als u stopt met het onderzoek?

De onderzoekers gebruiken de gegevens en het lichaamsmateriaal zoals bloed en weefsel die tot het moment van stoppen zijn verzameld. Als u wilt, kan verzameld lichaamsmateriaal worden vernietigd. Geef dit door aan de onderzoeker.

Het hele onderzoek is afgelopen als alle deelnemers klaar zijn.

9. Wat gebeurt er na het onderzoek?

Kunt u de medicijnen blijven gebruiken?

De medicijnen die u heeft gebruikt bij het onderzoek, kunt u na het onderzoek niet blijven gebruiken. De onderzoeker bespreekt met u welke andere medische zorg u krijgt.

Krijgt u de resultaten van het onderzoek?

Ongeveer aan half jaar nadat de studie afgelopen is laat de onderzoeker u weten wat de belangrijkste uitkomsten zijn van het onderzoek. Wilt u dit niet weten? Zeg dat dan tegen de onderzoeker. Hij zal het u dan niet vertellen.

10. Wat doen we met uw gegevens en lichaamsmateriaal?

Doet u mee met het onderzoek? Dan geeft u ook toestemming om uw gegevens en lichaamsmateriaal te verzamelen, gebruiken en bewaren.



Proefpersoneninformatie

Welke gegevens bewaren we?

We bewaren deze gegevens:

- uw naam;
- uw geslacht;
- uw adres;
- uw geboortedatum;
- gegevens over uw gezondheid;
- (medische) gegevens die we tijdens het onderzoek verzamelen.

Welk lichaamsmateriaal bewaren we?

We bewaren buisjes bloed en stukjes weefsel (biopten).

Waarom verzamelen, gebruiken en bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?

We verzamelen, gebruiken en bewaren uw gegevens en uw lichaamsmateriaal om de vragen van dit onderzoek te kunnen beantwoorden. En om de resultaten te kunnen publiceren.

Hoe beschermen we uw privacy?

Om uw privacy te beschermen geven wij uw gegevens en uw lichaamsmateriaal een code. Op al uw gegevens en lichaamsmateriaal zetten we alleen deze code. De sleutel van de code bewaren we op een beveiligde plek in het ziekenhuis. Als we uw gegevens en lichaamsmateriaal verwerken, gebruiken we steeds alleen die code. Ook in rapporten en publicaties over het onderzoek kan niemand terughalen dat het over u ging.

Wie kunnen uw gegevens zien?

Sommige personen kunnen wel uw naam en andere persoonlijke gegevens zonder code inzien. Dit zijn mensen die controleren of de onderzoekers het onderzoek goed en betrouwbaar uitvoeren. Deze personen kunnen bij uw gegevens komen:

- Leden van de commissie die de veiligheid van het onderzoek in de gaten houdt.
- Een controleur die door de onderzoeker is ingehuurd of die voor de opdrachtgever werkt.
- Nationale en internationale toezichthoudende autoriteiten. Bijvoorbeeld de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd.
- De ziekenhuisadministratie. Bijvoorbeeld de secretaresses van de artsen die u behandelen.

Deze personen houden uw gegevens geheim. Wij vragen u voor deze inzage toestemming te geven.

Hoelang bewaren we uw gegevens en lichaamsmateriaal?

We bewaren uw gegevens 30 jaar in het ziekenhuis. Uw lichaamsmateriaal bewaren we in het ziekenhuis voor de duur van het onderzoek. . Zodra dit niet meer nodig is, vernietigen we uw lichaamsmateriaal tenzij u toestemming geeft voor het gebruik van uw lichaamsmateriaal voor ander onderzoek naar alvleesklierkanker zoals hieronder vermeld.

Proefpersoneninformatie



Mogen we uw gegevens en lichaamsmateriaal gebruiken voor ander onderzoek?

Uw gegevens en uw (overgebleven) lichaamsmateriaal kunnen na afloop van dit onderzoek ook nog van belang zijn voor ander wetenschappelijk onderzoek op het gebied van alvleesklierkanker. Daarvoor zullen uw gegevens 30 jaar en uw lichaamsmateriaal 15 jaar worden bewaard in het ziekenhuis.

We bewaren uw lichaamsmateriaal in het Erasmus MC voor verder onderzoek naar alvleesklierkanker en deze behandeling.

Ook hebben Amphera B.V. en Alligator Bioscience AB uw gecodeerde gegevens nodig om de middelen MesoPher en mitazalimab verder te kunnen ontwikkelen voor alvleesklierkanker. Uw identiteit valt niet te herleiden aan de hand van deze gegevens en uw direct identificeerbare persoonlijke gegevens worden niet aan Amphera B.V. en Alligator Bioscience AB ter beschikking gesteld.

In het toestemmingformulier geeft u aan of u dit goed vindt. Geeft u geen toestemming? Dan kunt u nog steeds meedoen met dit onderzoek. U krijgt dezelfde zorg.

Wat gebeurt er bij onverwachte ontdekkingen?

Tijdens het onderzoek kunnen we toevallig iets vinden dat belangrijk is voor uw gezondheid of voor de gezondheid van uw familieleden. De onderzoeker neemt dan contact op met uw specialist. U bespreekt dan met uw huisarts of specialist wat er moet gebeuren. U geeft met het formulier toestemming voor het informeren van uw huisarts of specialist.

Kunt u uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens weer intrekken?

U kunt uw toestemming voor het gebruik van uw gegevens op ieder moment intrekken. Dit geldt voor het gebruik in dit onderzoek en voor het gebruik in ander onderzoek. Maar let op: trekt u uw toestemming in, en hebben onderzoekers dan al gegevens verzameld voor een onderzoek? Dan mogen zij deze gegevens nog wel gebruiken. Voor uw lichaamsmateriaal geldt dat de onderzoekers dit vernietigen nadat u uw toestemming intrekt. Maar zijn er dan al metingen gedaan met uw lichaamsmateriaal? Dan mag de onderzoeker de resultaten daarvan blijven gebruiken.

We sturen uw gegevens naar landen buiten de Europese Unie

In dit onderzoek sturen we mogelijk uw gecodeerde gegevens en lichaamsmateriaal ook naar landen buiten de Europese Unie zoals bijvoorbeeld de Verenigde Staten. In die landen gelden niet de privacyregels van de Europese Unie.

Bij gegevensverstrekking aan landen buiten de EU (zogenoemde 'derde landen'), zoals de VS, kan niet precies hetzelfde beschermingsniveau worden bereikt als binnen de EU. Wij spannen ons in om uw data ook buiten de EU zo goed mogelijk te beschermen. In ieder geval worden alleen uw versleutelde gegevens (dat wil zeggen: geen naam, adres en geboortedatum) doorgegeven. Het kan zo zijn dat we besluiten om lichaamsmateriaal naar de VS te sturen voor extra analyses. Dan worden er afspraken gemaakt met deze partijen die voldoen aan de EU-wetgeving. Ook zal al het materiaal gepseudonimiseerd worden en verstuurd worden volgens

Proefpersoneninformatie



een beveiligde route. Mocht u hiertegen toch bezwaar hebben, dan kunt u helaas niet aan het onderzoek deelnemen.

Wilt u meer weten over uw privacy?

- Wilt u meer weten over uw rechten bij de verwerking van persoonsgegevens? Kijk dan op www.autoriteitpersoonsgegevens.nl.
- Heeft u vragen over uw rechten? Of heeft u een klacht over de verwerking van uw persoonsgegevens? Neem dan contact op met degene die verantwoordelijk is voor de verwerking van uw persoonsgegevens. Voor uw onderzoek is dat:
 - Het Erasmus MC. Zie **bijlage A** voor contactgegevens, en website.
- Als u klachten heeft over de verwerking van uw persoonsgegevens, raden we u aan om deze eerst te bespreken met het onderzoeksteam. U kunt ook naar de Functionaris Gegevensbescherming van het Erasmus MC gaan. Of u dient een klacht in bij de Autoriteit Persoonsgegevens.

Waar vindt u meer informatie over het onderzoek?

Op de volgende website(s) vindt u meer informatie over het onderzoek: www.trialregister.nl. Na het onderzoek kan de website een samenvatting van de resultaten van dit onderzoek tonen. U vindt het onderzoek door te zoeken op REACTiVe-2.

11. Krijgt u een vergoeding als u meedoet aan het onderzoek?

De onderzoeksmiddelen, extra testen en behandeling voor het onderzoek kosten u niets. U krijgt ook geen vergoeding als u meedoet aan dit onderzoek. Wel krijgt u een vergoeding voor uw extra reiskosten.

12. Bent u verzekerd tijdens het onderzoek?

Voor iedereen die meedoet aan dit onderzoek is een verzekering afgesloten. De verzekering betaalt voor schade door het onderzoek. Maar niet voor alle schade. In **bijlage B** vindt u meer informatie over de verzekering en de uitzonderingen. Daar staat ook aan wie u schade kunt melden.

13. We informeren uw huisarts, behandelend specialist en apotheker

De onderzoeker stuurt uw huisarts, behandelend specialist en apotheker een brief of e-mail] om te laten weten dat u meedoet aan het onderzoek. Dit is voor uw eigen veiligheid

14. Heeft u vragen?

Vragen over het onderzoek kunt u stellen aan het onderzoeksteam. Wilt u advies van iemand die er geen belang bij heeft? Ga dan naar Prof. dr. Verhofstad. Hij weet veel over het onderzoek, maar werkt niet mee aan dit onderzoek.

Heeft u een klacht? Bespreek dit dan met de onderzoeker of de arts die u behandelt. Wilt u dit liever niet? Ga dan naar de klachtencommissie van uw ziekenhuis. In **bijlage A** staat waar u die kunt vinden.

Proefpersoneninformatie



15. Hoe geeft u toestemming voor het onderzoek?

U kunt eerst rustig nadenken over dit onderzoek. Daarna vertelt u de onderzoeker of u de informatie begrijpt en of u wel of niet wilt meedoen. Wilt u meedoen? Dan vult u het toestemmingsformulier in dat u bij deze informatiebrief vindt. U en de onderzoeker krijgen allebei een getekende versie van deze toestemmingsverklaring.

Dank voor uw tijd.

Proefpersoneninformatie



16. Bijlagen bij deze informatie

- A. Contactgegevens Erasmus MC.
- B. Informatie over de verzekering.
- C. Schema onderzoekshandelingen.
- D. Achtergrond van het onderzoek
- E. Informatie over de leukaferese.
- F. Informatie over de biopsie.
- G. Informatie over de huidtest en huidbiopt
- H. Toestemmingsformulier.

Proefpersoneninformatie



Bijlage A: contactgegevens voor Erasmus MC

Hoofdonderzoeker

Indien u voor of tijdens het onderzoek vragen of klachten heeft over het onderzoek kunt u tijdens kantooruren contact opnemen met het onderzoeksteam:

- Dr. M. Lolkema, hoofdonderzoeker, telefoonnummer 010-7034897.

Onafhankelijk arts

Als u twijfelt over deelname kunt u een onafhankelijke arts raadplegen, die zelf niet bij het onderzoek betrokken is, maar die wel deskundig is op het gebied van dit onderzoek. Ook als u voor of tijdens de studie vragen heeft die u liever niet aan de onderzoekers stelt, kunt u contact opnemen met de onafhankelijke arts:

- Prof. dr. M.H.J Verhofstad, traumachirurg, Erasmus MC, telefoonnummer 010-7031050.

Klachten

Als u niet tevreden bent over het onderzoek kunt u terecht bij de onafhankelijke klachtencommissie van het Erasmus MC. De klachtencommissie is te bereiken op telefoonnummer 010-7033198.

Functionaris Gegevensbescherming Erasmus MC:

Bereikbaar via Secretariaat Juridische Zaken

Telefoonnummer 010-7034986

Proefpersoneninformatie



Bijlage B: informatie over de verzekering

Het Erasmus MC heeft een verzekering afgesloten voor iedereen die meedoet aan het onderzoek. De verzekering betaalt de schade die u heeft doordat u aan het onderzoek meedeed. Het gaat om schade die u krijgt tijdens het onderzoek, of binnen 4 jaar na het onderzoek. U moet schade binnen 4 jaar melden bij de verzekeraar.

Heeft u schade door het onderzoek? Meld dit dan bij deze verzekeraar:

De verzekeraar van het onderzoek is:

Naam:	CNA Insurance Company Europe S.A.
Adres:	Polarisavenue 140, 2134 JX Hoofddorp
Telefoonnummer:	023-3036004 of 06-38059413
E-mail:	ClaimsNetherlands@cna Hardy.com of esther.vanherk@cnaeurope.com
Contactpersoon:	Mevrouw Esther van Herk

De verzekering betaalt maximaal van € 650.000 per persoon en € 5.000.000 voor het hele onderzoek (en € 7.500.000 per jaar voor alle onderzoeken van dezelfde opdrachtgever).

Let op: de verzekering dekt de volgende schade **niet**:

- Schade door een risico waarover we u informatie hebben gegeven in deze brief. Maar dit geldt niet als het risico groter bleek te zijn dan we van tevoren dachten. Of als het risico heel onwaarschijnlijk was.
- Schade aan uw gezondheid die ook zou zijn ontstaan als u niet aan het onderzoek had meegedaan.
- Schade die ontstaat doordat u aanwijzingen of instructies niet of niet goed opvolgde.
- Schade aan de gezondheid van uw kinderen of kleinkinderen.
- Schade door een behandelmethode die al bestaat. Of door onderzoek naar een behandelmethode die al bestaat.

Deze bepalingen staan in het 'Besluit verplichte verzekering bij medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen 2015'. Dit besluit staat in de Wettenbank van de overheid (<https://wetten.overheid.nl>).



Proefpersoneninformatie

Bijlage C: Schema onderzoekshandelingen

Week	-13	-11	-9	-8	-1	0	2	4	6	7	12	13	16	18	20	21	28	30	36
Visite	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
Informatievoorziening	X																		
Informed consent tekenen		X																	
Tumor biopsie					X				X										
Huidtest en huidbiopsie*									X										
Leukaferese			X																
Lichamelijk onderzoek/metingen		X				X	X	X				X	X			X	X		
Bloedafname routine onderzoek		X	X		X	X	X	X			X		X		X		X		X
Bloedafname immuun onderzoek			X			X	X	X	X				X	X			X	X	
Urine onderzoek		X	X		X	X	X	X					X				X		X
Start chemotherapie **			X	X															
MesoPher/Mitazalimab gift						X	X	X					X					X	
CT-scan					X				X		X				X				X
CT-scan uitslag										X		X				X			
Laatste studiebezoek																			X

* alleen bij patienten waarbij geen tweede tumorbiopsie kan worden afgenomen

** in overleg met uw oncoloog wordt besloten of u chemotherapie ontvangt om de tijd tot de behandelfase te overbruggen

Aanlooffase: screening, leukaferese, opkweken witte bloedcellen (+ 6 weken), eventueel chemotherapie, tumor biopsie**Behandelfase:** MesoPher/Mitazalimab giften, immuun monitoring, CT-scans, tumor biopsie, 2e huidtest

Proefpersoneninformatie



Bijlage D: Achtergrond van het onderzoek

Pancreaskanker kent helaas een erg slechte prognose. De 5-jaars overleving ligt rond de 9%. De oorzaak van de slechte prognose is zeer waarschijnlijk multifactorieel. De ziekte wordt vaak laat ontdekt en is daardoor niet meer te behandelen met een operatie. Ook reageert de tumor in veel gevallen slecht op behandelingen als chemotherapie of bestraling. Met de komst van nieuwe vormen van chemotherapie, is de prognose voor patiënten gelukkig verbeterd, maar er zijn nog veel stappen te zetten.

Ons immuunsysteem speelt een belangrijke rol bij de bescherming tegen bacteriën en virussen, maar ook tegen kanker. Een kankercel wordt door onze immuuncellen herkend als lichaamsvreemd en onschadelijk gemaakt. Als de kankercel aan ons immuunsysteem kan ontsnappen dan kan hij uitgroeien tot een tumor. De slechte prognose van alveesklierkanker heeft waarschijnlijk ook te maken met de interactie van de kanker met ons immuunsysteem. De kanker onderdrukt de werking van het immuunsysteem tegen de kanker. Het gegeven dat ons immuunsysteem een belangrijke rol speelt bij alveesklierkanker willen we gebruiken bij het ontwikkelen van nieuwe vormen van behandeling. Met immuuntherapie proberen we ons immuunsysteem te “trainen” om zo de tumorcellen beter te herkennen en aan te vallen.

In dit onderzoek willen we een combinatie van 2 verschillende immuuntherapieën gaan onderzoeken bij u. De eerste is dendritische celtherapie. Dendritische cellen zijn een bepaalde type van uw witte bloedcellen, waarvan wij geloven dat ze een cruciale rol kunnen spelen tegen kanker. We gebruiken uw eigen witte bloedcellen om op te kweken in het laboratorium met een bepaalde hulpstof tot de dendritische cellen die we willen hebben. De hulpstof is gemaakt uit cellijnen van het mesothelioom (longvlieskanker). Deze cellijn is in grote hoeveelheden beschikbaar en heeft veel eigenschappen die lijken op alveesklierkanker, waardoor deze cellijn geschikt is om te gebruiken voor deze toepassing. Hierna geven we deze dendritische cellen aan u terug. In de REACtiVe studie hebben we dit gedaan in patiënten met alveesklierkanker nadat de tumor met een operatie was verwijderd. Het blijkt haalbaar te zijn om de cellen goed te produceren en aan patiënten toe te dienen. Ook is het veilig gebleken met beperkte bijwerkingen. Over de effectiviteit van dendritische celtherapie bij alveesklierkanker kunnen we nog geen uitspraken doen.

Naast dendritische cellen geven wij u een CD40 agonist (mitazalimab). Mitazalimab is een eiwit. Mitazalimab bindt aan eiwitten die we vinden op een heel scala immuuncellen. Hierdoor kan het de werking van deze cellen versterken. De producent van het middel heeft in een voorgaande studie de veiligheid onderzocht. Hierbij werd het middel in de bloedbaan toegediend aan proefpersonen met verschillende typen tumoren. De dosering werd hier stapsgewijs opgevoerd. De toediening van mitazalimab bleek veilig en de bijwerkingen waren over het algemeen mild. Over de bijwerkingen die u kunt verwachten van dendritische celtherapie en mitazalimab leest u later in deze informatiebrief meer.



Proefpersoneninformatie

Wij hebben deze combinatietherapie onderzocht in een muismodel voor alveesklierkanker. Beide middelen afzonderlijk hadden geen effect. De combinatie zorgde voor een verkleining van de tumoren en een verbetering van de overleving in deze muizen. Deze goede resultaten in muizen met alveesklierkanker hebben ervoor gezorgd dat wij dit nu ook willen onderzoeken in mensen.

Beide strategieën kunnen ervoor zorgen dat het immuunsysteem de kankercellen aanvalt. Door de combinatie hopen we dat beide therapieën elkaars effect versterken. Echter door het combineren van de middelen kunnen ook de bijwerkingen toenemen. Daarom is onze eerste onderzoeksvraag om de veiligheid te onderzoeken. We zullen met een lage dosering beginnen en als dit veilig blijkt langzaam de dosering opvoeren om de risico's voor de proefpersonen zo klein mogelijk te maken.



Proefpersoneninformatie

Bijlage E: Informatie over de leukaferese

In overleg met uw behandelend arts en de artsen van het Erasmus MC hebt u besloten deel te nemen aan onderzoek waarbij u met dendritische cellen behandeld zult worden. Om deze cellen te verkrijgen is een leukaferese op de hemaferese afdeling van het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam noodzakelijk.

In deze folder vindt u informatie over deze poliklinische procedure. Uitgelegd wordt hoe een gedeelte van de witte bloedcellen uit het bloed wordt gehaald en hoe hier dendritische cellen van gemaakt kunnen worden ten behoeve van immunotherapie.

Heeft u na het lezen van deze folder nog vragen, dan kunt u deze te allen tijde aan de artsen en verpleegkundige, die bij het onderzoek betrokken zijn, vragen.

De bloedvorming

In bloed bevinden zich cellen en plasma. Plasma bestaat voor het grootste deel uit water waarin voedingsstoffen, vitaminen, hormonen en mineralen opgelost zijn. De cellen die in het bloed zitten kunnen onderverdeeld worden in rode bloedcellen (erythrocyten), witte bloedcellen (leukocyten) en bloedplaatjes (trombocyten). De rode bloedcellen zijn nodig voor het zuurstoftransport naar de verschillende organen. Bloedplaatjes spelen een belangrijke rol bij de bloedstolling. Witte bloedcellen zijn nog bij de afweer tegen ziekteverwekkers. De witte bloedcellen zijn onder te verdelen in verschillende soorten o.a. lymfocyten en granulocyten.

Dendritische cellen vallen onder de witte bloedcellen en dragen bij aan het op gang komen van de afweerreactie. Dendritische cellen zijn heel goed in staat om stukjes van "vreemde indringers" op te nemen (o.a. stukjes van bacteriën, virussen of kankercellen). Door deze "vreemde" stukken aan de andere witte bloedcellen (m.n. T-lymfocyten) te presenteren kunnen ze een specifieke afweerreactie tegen deze indringers op gang brengen.

De leukaferese

Een leukaferese is een poliklinische medische behandeling waarbij patiënten door middel van twee infuuslijnen verbonden worden aan het hemaferese-apparaat. Via de ene lijn wordt het bloed in het apparaat geleid. In het apparaat bevindt zich een centrifuge, die door middel van zijn draaiing heel selectief bepaalde witte bloedcellen uit het bloed kan scheppen. Vervolgens wordt de rest van het bloed weer via de tweede infuuslijn aan de patiënt terug gegeven. Naargelang de hoeveelheid cellen die afgenomen moet worden duurt de gehele procedure enkele uren (ongeveer 4 uur).

Enkele weken voor de leukaferese bezoekt u de afdeling voor inspectie van de bloedvaten op de armen (om een inschatting te maken over de mogelijkheden tot het plaatsen van de twee infuusnaalden). Tevens krijgt u persoonlijke uitleg over de procedure en is er ruimte voor het stellen van vragen.



Proefpersoneninformatie

Voor de procedure

Omdat de procedure enige tijd in beslag neemt bent u vrij iemand mee te nemen om u gezelschap te houden.

Tijdens de procedure is toilet bezoek niet mogelijk, omdat u door twee infuuslijnen aan het hemaferese-apparaat verbonden bent. Wij adviseren dan ook om voor de leukaferese het toilet te bezoeken en tijdens de leukaferese niet veel te drinken (uiteraard is het mogelijk gebruik te maken van po of urinaal).

Voor de start van de leukaferese wordt standaard bloed afgenomen en de bloeddruk gecontroleerd.

Tijdens de procedure

De procedure begint altijd tussen 9.00 en 9.30 uur. Gedurende de behandeling zit u op een gemakkelijke stoel.

De verpleegkundige van de hemaferese afdeling zullen twee infusen plaatsen en deze aansluiten op het hemaferese-apparaat. Door middel van een pompsysteem zal het bloed vervolgens door de machine geleid worden. Hiermee begint de bloedscheiding. Een deel van de witte bloedcellen zal door het apparaat uit het bloed gehaald worden. Het overgrote deel (plasma, bloedplaatjes en rode bloedcellen) worden via het infuus op de andere arm weer terug het lichaam in geleid.

Gedurende de procedure wordt er in totaal 9 liter bloed verwerkt. Alleen een klein gedeelte van de witte bloedcellen (ongeveer 150 milliliter) blijft achter in het apparaat en zal vervolgens in het laboratorium verwerkt worden.

Na de procedure

Omdat de meeste mensen na de procedure lichte vermoeidheidsklachten hebben, adviseren we niet zelf naar huis te rijden. De afgenomen cellen worden opgehaald door de artsen/onderzoekers die bij het onderzoek betrokken zijn. Zij zullen de cellen in het laboratorium (onder steriele omstandigheden) opkweken tot dendritische cellen (meer informatie hierover vind u in het patiënt-informatie-formulier, wat u van uw behandelend arts ontvangen hebt).

Bijwerkingen

Tijdens de leukaferese wordt er druppelsgewijs het antistollingsmiddel citraat aan het afgenomen bloed toegevoegd. Wanneer het bloed uit het apparaat weer terug gegeven wordt, komt het antistollingsmiddel ook in uw bloed terecht. Sommige mensen krijgen hierdoor een calciumverlaging met als gevolg last van tintelende lippen of prikkelende vingertoppen. Een enkeling krijgt een gevoel van honger, duizeligheid of andere klachten. Het is belangrijk deze klachten te melden aan de verpleegkundige. U krijgt dan via het infuus een beetje calcium

Proefpersoneninformatie



toegediend waardoor de onbehagelijke symptomen snel verdwijnen. Omdat de klachten zelden voorkomen wordt calcium niet preventief aan iedereen gegeven.

Heeft u na het lezen van deze folder nog vragen, dan kunt u zich wenden tot een van de medewerkers van de hemaferese-afdeling of tot de artsen en onderzoekers die betrokken zijn bij het onderzoek.



Proefpersoneninformatie

Bijlage F: Informatie over de biopsie

Een biopsie uit de lever onder echogeleiding is het uit de lever nemen van een klein stukje weefsel van een afwijking in de lever of juist van het leverweefsel zelf.

Vorbereiding

Roesje

Als u dat wilt, kunt u een roesje krijgen voor de biopsie. Dit kunt u aangeven bij de arts die het onderzoek aanvraagt.

Eten en drinken

Wanneer er geen roesje gegeven wordt mag u op de dag van het onderzoek een licht ontbijt of lichte lunch nemen. Wanneer de biopsie onder een roesje plaatsvindt, moet u minstens 4 uur voor de ingreep nuchter zijn. Dit betekent dat u op de dag van het onderzoek niets mag eten of drinken tot de ingreep uitgevoerd is.

Bloedverduunners

Gebruikt u bloedverduunners (bijvoorbeeld Marcoumar of Sintrom)? Overleg dan van te voren met uw specialist of u hier tijdelijk mee moet stoppen. Er wordt dan ook ruim voor de biopsie bloed geprikt om de stolling van het bloed te controleren.

Kleding

Omdat er gewerkt wordt in een steriele omgeving is het noodzakelijk dat u in schone (gewassen) kleding naar de onderzoekskamer komt. Ook is het handig als de kleding comfortabel en niet te strak zit.

Wat we gaan doen

Bij een biopsie van de lever onder echogeleiding wordt een klein stukje weefsel uit de afwijking in de lever of van het leverweefsel genomen. Dit gebeurt op geleide van een echo.

Wat is het doel?

Het doel is om vast te stellen of er een afwijking is en zo ja, wat de afwijking inhoudt.

Verloop van het onderzoek

De radioloog of laborant desinfecteert de huid en de huid wordt plaatselijk verdoofd. Om het gebied goed te kunnen bepalen wordt gebruik gemaakt van echografie (geluidsgolven). De radioloog plaatst de echokop op de huid en prikt de juiste plaats aan met een naald. Vervolgens wordt (een stukje) weefsel met een speciale biopsie naald weggenomen. Soms vraagt de radioloog u de adem even in te houden. Meestal wordt er meerdere malen een biopt genomen om voldoende materiaal te krijgen. Het materiaal wordt na het afnemen naar het laboratorium gestuurd voor verder onderzoek.



Proefpersoneninformatie

Duur van het onderzoek

Het onderzoek duurt ongeveer 30 minuten.

Na het onderzoek

Nazorg en controles

Na het onderzoek moet u minimaal 1 uur bedrust houden. Dit is om de kans op een nabloeding zo klein mogelijk te houden. U mag na het onderzoek, in overleg met uw arts, weer gewoon eten en drinken.

Bijwerkingen en complicaties

Tijdens het onderzoek

Bij iedere biopsie bestaat een kleine kans op een bloeding, de kans is echter heel gering. Het team dat het onderzoek uitvoert, is gespecialiseerd in het voorkomen en het behandelen van dergelijke problemen. De specialist die het onderzoek heeft geadviseerd, weegt ook altijd de geringe kans op dergelijke complicaties goed af tegen de voordelen van het onderzoek.

Na het onderzoek thuis

Krijgt u thuis toch een complicatie? Belt u dan naar de polikliniek radiologie. U wordt dan doorverbonden met de physician assistent van interventie radiologie. Buiten kantoor tijden belt u naar het algemene nummer van het Erasmus MC. U vraagt dan naar de dienstdoende radioloog.

De uitslag

Na het onderzoek wordt het afgenomen materiaal naar het laboratorium opgestuurd voor verder onderzoek. De duur van de uitslag is afhankelijk van het soort materiaal en duurt vaak van enkele dagen tot ongeveer 2 weken. De uitslag krijgt u van uw behandelend arts.

Contact

Polikliniek radiologie (van 08.00 - 16.30 uur) (010) 704 20 06. Algemeen nummer Erasmus MC (010) 704 0 704.

Proefpersoneninformatie

**Bijlage G: Informatie over de huidtest en huidbiopt**

Indien we bij u geen tweede biopsie kunnen afnemen van een uitzaaiing in de lever (soms lukt het niet goed dit aan te prikken) dan zullen we bij u een huidtest met huidbiopt uitvoeren. Op deze manier kunnen we extra informatie over de mogelijke effectiviteit van de therapie krijgen. We zullen in dat geval deze huidtest zetten na 3 giften van de studiemedicatie. We spuiten met de huidtest 2 middelen in: 1) MesoPher (positieve controle) en 2) fysiologisch zout (negatieve controle).

Als u een positieve huidreactie ontwikkeld na 48 uur op de MesoPher injectie, dan neemt de arts-onderzoeker een klein huidbiopt af. Hiervoor wordt de huid eerst schoongemaakt met alcohol, vervolgens wordt de huid verdoofd en dan neemt de arts-onderzoeker met een 3mm stansbiopteur het huidbiopt af. De verdoving is gevoelig, maar deze handeling is ongevaarlijk en kent geen bijwerkingen. Het huidbiopt zal hierna worden opgeslagen.

Het huidbiopt zal later door het studieteam onderzocht worden op de aanwezigheid van specifieke immuuncellen.



Proefpersoneninformatie

Bijlage H: toestemmingsformulier proefpersoon

Behorende bij de REACTiVe-2 studie: combinatie immunotherapie voor patiënten met uitgezaaid pancreaskanker.

- Ik heb de informatiebrief gelezen. Ook kon ik vragen stellen. Mijn vragen zijn goed genoeg beantwoord. Ik had genoeg tijd om te beslissen of ik meedoe.
- Ik weet dat meedoen vrijwillig is. Ook weet ik dat ik op ieder moment kan beslissen om toch niet mee te doen met het onderzoek. Of om ermee te stoppen. Ik hoef dan niet te zeggen waarom ik wil stoppen.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om mijn huisarts, specialist die mij behandelt en apotheker te laten weten dat ik meedoe aan dit onderzoek.
- Ik geef de onderzoeker toestemming om mijn huisarts of specialist informatie te geven over onverwachte bevindingen uit het onderzoek die van belang zijn voor mijn gezondheid.
- Ik geef de onderzoekers toestemming om mijn gegevens en lichaamsmateriaal te verzamelen en gebruiken. De onderzoekers doen dit alleen om de onderzoeksvraag van dit onderzoek te beantwoorden.
- Ik geef toestemming om mijn gegevens en lichaamsmateriaal te delen met landen binnen en buiten de Europese Unie.
- Ik weet dat voor de controle van het onderzoek sommige mensen al mijn gegevens kunnen inzien. Die mensen staan in deze informatiebrief. Ik geef deze mensen toestemming om mijn gegevens in te zien voor deze controle.
- Ik weet dat ik niet zwanger mag worden/mijn partner niet zwanger mag maken tijdens het onderzoek.
- De onderzoeker heeft met mij besproken hoe ik het beste voorkom dat ik zwanger word/dat mijn partner zwanger wordt.
- Wilt u in de tabel hieronder ja of nee aankruisen?

Ik geef toestemming om mijn gegevens te bewaren om dit te gebruiken voor ander onderzoek, zoals in de informatiebrief staat.	Ja <input type="checkbox"/>	Nee <input type="checkbox"/>
Ik geef toestemming om mijn (overgebleven) lichaamsmateriaal te bewaren om dit te gebruiken voor ander onderzoek, zoals in de informatiebrief staat. Het lichaamsmateriaal wordt daarvoor nog 15 jaar bewaard.	Ja <input type="checkbox"/>	Nee <input type="checkbox"/>
Ik geef toestemming om mijn gecodeerde gegevens te delen met Amphera B.V. en Alligator Biosciences AB om de middelen MesoPher en mitazalimab verder te kunnen ontwikkelen.	Ja <input type="checkbox"/>	Nee <input type="checkbox"/>
Ik geef toestemming om mij eventueel na dit onderzoek te vragen of ik wil meedoen met een vervolgonderzoek.	Ja <input type="checkbox"/>	Nee <input type="checkbox"/>

- Ik wil meedoen aan dit onderzoek.

Mijn naam is (proefpersoon):

Handtekening:

Datum : __ / __ / __

Ik verklaar dat ik deze proefpersoon volledig heb geïnformeerd over het genoemde onderzoek. Wordt er tijdens het onderzoek informatie bekend die de toestemming van de proefpersoon kan beïnvloeden? Dan laat ik dit op tijd weten aan deze proefpersoon.

Proefpersoneninformatie



Naam onderzoeker (of diens vertegenwoordiger):

Handtekening:

Datum: __ / __ / __

De proefpersoon krijgt een volledige informatiebrief mee, samen met een getekende versie van het toestemmingsformulier.

Supplementary table 1: WHO trial registration data set.

WHO Trial Registration Data Set	
Primary registry and trial identifying number	EudraCT number: 2021-000289-13 Netherlands trial register: NL9723
Date of registration in primary register	20 th July 2021
Protocol version	Version 3, date 27-05-2021
SPIRIT guidelines data set for clinical trials	Attached as a supplementary file
Source of monetary or material support	F.R. van 't Land, Study Coordinator Department of Surgery Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands f.vantland@erasmusmc.nl
Primary Sponsor	Erasmus MC University Medical Center, Department of Pulmonary Medicine, Represented by Prof. Dr. J.G.J.V. Aerts, Rotterdam, The Netherlands
Contact for Public Queries	F.R. van 't Land, Study Coordinator Department of Surgery Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands f.vantland@erasmusmc.nl
Contact for Scientific Queries	C. H. J. van Eijck, Coordinating investigator Department of Surgery Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands. c.vaneijck@erasmusmc.nl
Public Title	Combining dendritic cell vaccination and anti-CD40 agonist for metastatic pancreatic cancer patients
Scientific Title	Safety and tumor-specific immunological responses of combined dendritic cell vaccination and anti-CD40 agonistic antibody treatment for patients with metastatic pancreatic cancer: a phase I, open-label, single-arm, dose-escalation study (REACTiVe-2 Trial)
Countries of Recruitment	The Netherlands
Health Condition(s) or Problem(s) Studied	Metastatic pancreatic cancer
Intervention(s)	Vaccinations with autologous dendritic cells pulsed with an allogeneic mesothelioma tumor cell lysate (MesoPher) Anti-CD40 agonist (mitazalimab)
Key Inclusion and Exclusion Criteria	See supplementary table 2
Study Type	Open-label, single-center, phase I dose finding study

Date of First Enrollment	30 th August 2021
Sample Size	Minimum of 12, maximum of 18 patients
Recruitment Status	Recruiting
Primary Outcome(s)	Safety and tolerability of MesoPher/mitazalimab combination therapy
Key Secondary Outcomes	Assessment of immune-responses upon therapy Radiographical response rate as defined by RECIST version 1.1 and iRECIST
Ethics Review	Permission for the trial conduct was given by the Central Committee on Research Involving Human Subjects and the Medical Ethics Committee of the Erasmus MC University Medical Center Rotterdam

Supplementary table 2: All inclusion and exclusion criteria of the REACTiVe-2 Trial.

Inclusion criteria	Exclusion criteria
Metastatic pancreatic cancer as defined by the presence of radiologically suspect metastatic lesions	Medical or psychological impediment to probable compliance with the protocol
Progressive disease on first-line FOLFIRINOX or modified FOLFIRINOX for metastatic pancreatic cancer. No more than 1 line of chemotherapy for metastatic disease is allowed. Prior FOLFIRINOX for locally advanced disease if given within 1 year before screening can be counted as first-line treatment. Any FOLFIRINOX given in the curative intent setting if more than a year before screening will not be considered first line therapy	Current use of steroids (or other immunosuppressive agents). Patients must have had 6 weeks of discontinuation and must stop any such treatment during the time of the study. Prophylactic usage of dexamethasone during chemotherapy is excluded from this 6-week interval
An accessible metastatic lesion for histological tissue collection	Abdominal ascites
Patients must be at least 18 years old and must be able to give written informed consent	Current or previous use of a CD40 antibody and/or anti-tumor vaccinations
WHO performance status 0-1	Serious concomitant disease, or active infections
Patients must have normal organ function and adequate bone marrow reserve: absolute neutrophil count > 1.0 x 10 ⁹ /l, platelet count > 100 x 10 ⁹ /l, and Hb > 6.0 mmol/l (as determined during screening). Transfusion in the 2 weeks preceding screening is not allowed	Prior malignancy except adequately treated basal cell or squamous cell skin cancer, superficial or <i>in-situ</i> cancer of the bladder or other cancer for which the patient has undergone curative intent treatment and has been disease-free for two years
Laboratory tests: ASAT/ALAT <5xULN (upper limit of normal), bilirubin <1.5xULN, Creatinine value <1.5xULN, Lactate dehydrogenase value < ULN and albumin value > LLN (lower limit of normal)	Known allergy to shell fish (may contain keyhole limpet hemocyanin (KLH))
Women of childbearing potential must have a negative serum pregnancy test at screening and a negative urine pregnancy test just prior to the first study drug administration on Day 1, and must be willing to use an effective contraceptive method (intrauterine devices, hormonal contraceptives, contraceptive pill, implants, transdermal patches, hormonal vaginal devices, infusions with prolonged release) or true abstinence (when this is in line with the preferred and usual lifestyle)* during the study and for at least 12 months after the last study drug administration	Serious intercurrent chronic or acute illness such as pulmonary disease (asthma or COPD), cardiac disease (NYHA class III or IV), hepatic disease or other illness considered by the study coordinator to constitute an unwarranted high risk for the investigational treatment

Men must be willing to use an effective contraceptive method (e.g. condom, vasectomy) during the study and for at least 12 months after the last study drug administration	Concomitant participation in another clinical intervention trial (except participation in a biobank study)
Ability to return to the hospital for adequate follow-up as required by this protocol	Pregnant or lactating women
Written informed consent according to ICH-GCP	Inadequate vein access to perform leukapheresis
	An organic brain syndrome or other significant psychiatric abnormality which would compromise the ability to give informed consent, and preclude participation in the full protocol and follow-up