

Dendritische cel immunotherapie gecombineerd met een lage dosis cyclofosfamide voor de behandeling van mesothelioom (borstvlieskanker)

Gepubliceerd: 16-01-2009 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Dendritische cellen (DC) zijn uitstekende antigeen presenterende cellen en noodzakelijk voor de activatie van CD8+ cytotoxische T-lymfocyten. Doordat DC buiten het lichaam gekweekt en optimaal gestimuleerd kunnen worden is er veel onderzoek naar hun...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Pleura-aandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32554

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DC-immunotherapie met cyclophosphamide bij mesothelioom

Aandoening

- Pleura-aandoeningen

Synoniemen aandoening

asbestkanker, borstvlieskanker, mesothelioom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Stichting Asbestkanker

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Cyclofosfamide, Dendritische cellen, Immunotherapie, Mesothelioom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Vaststellen van de veiligheid en toxiciteit van DC-immunotherapie gecombineerd met een lage dosis cyclofosfamide

Secundaire uitkomstmaten

Bepalen van de anti-tumor respons zowel in vitro als in vivo (DTH, laboratorium testen, en klinische response evaluatie). Tevens zal het aantal regulatoire T cellen in het bloed gedurende de behandeling worden bepaald.

Documenteren van anti-kanker activiteit d.m.v. klinische evaluatie (CT-scans)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor asbestkanker is momenteel geen effectieve tumorgerichte behandeling. Chirurgie heeft tot doel reductie van de tumor en leidt tot afname van klachten, niet tot een permanente genezing. Slechts bij een beperkt aantal patiënten is een operatie mogelijk waarbij het aangetaste borstvlies wordt weggenomen (pleurectomie) of door het wegnemen van het borstvlies in z'n geheel samen met de aangetaste long, het hartzakje én het middenrif (pleuropneumonectomie). Mesothelioom heeft een hoog percentage van lokaal recidief waardoor een nabehandeling noodzakelijk is om de resterende tumorcellen onschadelijk te maken. De nabehandeling kan bestaan uit bestraling, chemotherapie, fotodynamische therapie of combinaties hiervan. Binnen het Erasmus MC gebeurt dit momenteel door een serie van 27 bestralingen, in totaal 54 Gy. Met name deze nabehandelingen worden als ingrijpend beschouwd en hebben ernstige gevolgen voor het welzijn van de patiënt. Vaak voldoen patiënten niet aan de inclusie criteria (leeftijd, gezondheid (goede hart, long en nierfunctie), stadium van de ziekte en de grootte en locatie van de tumor) en worden ontzien van deelname aan een behandeling. Eén jaar na het diagnosticeren van deze kanker is slechts 10% van de patiënten nog in leven. Enkele jaren geleden is de afdeling Longziekten dan ook een zoektocht gestart naar nieuwe

behandelingsvormen die meer specifiek tumorgericht zijn en aanzienlijk minder bijwerkingen geeft dan de huidige behandelingen. Klinische waarnemingen bij de mens en experimentele bevindingen in proefdiermodellen tonen aan dat het immuunsysteem tumoren effectief kan bestrijden mits ze voldoende immunogeen zijn. Een belangrijke rol hierbij is weggelegd voor de dendritische cel (DC). Dit celtype komt in beperkte hoeveelheden voor in het bloed en in weefsels en hebben een sterke antigeenpresenterende functie. Recente ontwikkelingen om DC in grote aantallen te genereren en te stimuleren in vitro, buiten de immuunsuppressieve werking van tumoren om, heeft geleid tot nieuwe impulsen voor immunotherapie onderzoek.

DC zijn uitermate geschikt om al in lage aantallen het immuunsysteem optimaal te stimuleren. Momenteel vinden er verschillende klinische DC-immunotherapeutische studies plaats voor de behandeling van patiënten met leukemie, lymfoom en verscheidene solide tumoren als longkanker, prostaat kanker, melanoom en niercarcinoom. De Medisch Ethische Toetsings Commissie (METC) heeft in december 2005 toestemming verleend om een fase I klinische studie te starten. Momenteel wordt de laatste patiënt (9 van de 10 patienten voltooid) behandeld met DC-immunotherapie waarbij het afweersysteem van patiënten wordt geactiveerd om hun tumor cellen te vernietigen. Hierbij hebben we slechts beperkte bijwerkingen gevonden en werd er een immuunrespons op een modelantigeen gevonden (appendix 1). Aanwijzingen in de literatuur geven aan dat de toevoeging van een lage dosis cyclofosfamide de werking van regulatoire T cellen kan remmen en daarmee de DC-immunotherapy werking kan versterken. In een muismodel voor mesothelioom vonden we inderdaad dat cyclophosphamide de werking van DC-immunotherapy verbetert. Daarom willen we dit nu bij patienten gaan onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Dendritische cellen (DC) zijn uitstekende antigeen presenterende cellen en noodzakelijk voor de activatie van CD8+ cytotoxische T-lymfocyten. Doordat DC buiten het lichaam gekweekt en optimaal gestimuleerd kunnen worden is er veel onderzoek naar hun gebruik als therapeutische kanker vaccin. Hierbij wordt het immuunsysteem van de patiënt geactiveerd wat kan leiden tot een anti-tumor respons. In diverse onderzoeken heeft dit reeds geleid tot tumor reductie bij diverse vormen van kanker. Eerder hebben we dit gedaan voor mesothelioom patienten (MEC-2005-269) en hebben gezien dat vaccinatie slechts zeer beperkte bijwerkingen geeft en leidt tot sterke immuunresponsen (in ieder geval op het toegevoegde model antigeen om de behandeling te kunnen volgen) (appendix 1 & 2).

Het doel van de toevoeging van cyclofosfamide aan de huidige MEC-2005-269 is:

1. Het definiëren van de veiligheid en toxiciteit van tumor lysaat gepulste DC bij patiënten met kwaadaardige pleurale mesothelioom en dit gecombineerd met cyclofosfamide.
2. Vaststellen of vaccineren met DC resulteert in een detecteerbare immuun respons.

3. Vaststellen of toediening van cyclofosfamide leidt tot een afname van de regulatoire T cellen in het bloed.
4. Het observeren en documenteren van anti-kanker activiteit d.m.v. klinische evaluatie.

Onderzoeksopzet

Studie: Klinische fase I studie.

Studie ontwerp: Niet-gerandomiseerd, drie doseringen met DC met tussentijdse toediening van een lage dosis cyclofosfamide.

Toegediende agens (Dendritische cellen)

Formulering: autologe, uit monocyten gekweekte DC gepulst met autoloog tumor lysaat.

Dosering: $> 5 \times 10^6$ DC.

Route van toediening: 1/3 intraveneus and 2/3 intradermaal.

Aantal doseringen: 3.

Schema van toediening: iedere 2 weken.

Toegediende agens (cyclophosphamide)

Formulering: Endoxan (tablet)

Dosering: 2 tabletten (100 mg) / dag

Route van toediening: oraal

Aantal doseringen: 7 dagen aaneengesloten in de tussenliggende weken tijdens DC vaccinatie

Schema van toediening (zie schema in product informatie)

Speciale procedures

Cleanroom faciliteit voor de bereiding van DC en tumor lysaat. Research laboratorium voor het meten van de immuun respons in vitro.

zie appendix 3

Onderzoeksproduct en/of interventie

10 proefpersonen bekend met mesothelioom zullen worden gevaccineerd met dendritische cellen opgeladen met tumorlysaat. Dit vindt 3 keer plaats met een tussenpoze van twee weken. In de week ervoor, tussenin en na zullen de personen gedurende die periodes van 7 dagen een tablet met cyclofosfamide innemen per dag (oraal met veel drinken)

Inschatting van belasting en risico

Belasting en risico voor de proefpersoon

Voor de patiënt is deelname aan deze studie een forse belasting niet alleen in tijd (diverse extra visites) maar ook door de extra bloedafnames, de leukaferese, twee huidtesten, orale inname van cyclofosfamide en drie injecties met dendritische cellen. Dit alles is echter noodzakelijk om de doelen te realiseren en om de eindpunten goed te kunnen bepalen. We willen benadrukken

dat het om een vrijwillige studie gaat bij een kankervorm met een bijzonder slechte prognose zonder curatieve mogelijkheden. Tot op heden zijn de bijwerkingen van DC-immunotherapie beperkt tot enkele locale reacties (roodheid op plaats van injectie, lichte koorts) en is de vrees voor autoimmunitet ongegrond (MEC-2005-269). Gelijktijdig behandelen met een lage dosis cyclofosfamide zou leiden tot een verlaging van de regulatoire T cellen en daarmee een effectieve behandeling van de DC-therapie alleen geven.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50
3015 GE Rotterdam
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterplein 50
3015 GE Rotterdam
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Enkele aanvullingen op het eerdere protocol (MEC-2005-269):

Patient moet in staat zijn tot het innemen van pillen (Endoxan)

Geen beperkingen in de gastrointestinale functie waardoor cyclofosfamide moeilijker opgenomen zou kunnen worden

Geen geschiedenis van allergische reacties(> grade 3 of 4) op cyclofosfamide of verwante stoffen

Niet bekend met intolerantie of een gevoeligheidsreactie op cyclofosfamide

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Geen veranderingen t.o.v. MEC-2005-269

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-01-2009

Aantal proefpersonen: 10

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Somatische cellen autoloog

Soort: Geneesmiddel

Merknaam:	Endoxan
Generieke naam:	cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-01-2009
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 24867
Bron: Nationaal Trial Register
Titel:

In overige registers

Register	ID
Ander register	00280982
EudraCT	EUCTR2008-000957-36-NL
CCMO	NL24050.000.08
OMON	NL-OMON24867