

# Het loslaten van de rem op CD8+ T cellen in de schildwachtlier van een melanoom door pre-operatieve toediening van lage dosis anti-CTLA-4 (tremelimumab)

Gepubliceerd: 12-05-2011 Laatste bijgewerkt: 07-02-2025

1) Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van lokale intradermale toediening van een enkele dosis tremelimumab in stadium II melanoompatiënten die een schildwachtlierprocedure ondergaan.2) in kaart brengen van van de immunologische...

<b>Ethische beoordeling</b>	Goedgekeurd WMO
<b>Status</b>	Beëindigd
<b>Type aandoening</b>	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
<b>Onderzoekstype</b>	Interventie onderzoek

## Samenvatting

### ID

NL-OMON39041

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Anti-CTLA-4 in de schildwachtlier van een melanoom

### Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

### Synoniemen aandoening

melanoom

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Vrije Universiteit Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Een grant van Harry J. Loyd

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** anti-CTLA-4, immuniteit, melanoom, schildwachtklier

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

- 1) veiligheid en verdraagbaarheid
- 2) activatie van dendritische cellen en T cellen

### Secundaire uitkomstmaten

geen

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Het melanoom is een zeer ernstige vorm van kanker waarvan de incidentie toeneemt. Adjuvante behandelingen zijn nog niet beschikbaar en complete chirurgische verwijdering is nog steeds de beste behandeling. De schildwachtklier procedure is vooral van belang om de prognose te bepalen van patiënten met een primair melanoom. Het biedt ook mogelijkheden voor het onderzoek naar nieuwe immunologische interventies. In 2 fase II studies demonstreerden wij immune-activerende effecten in de schildwachtklier na locoregionale toediening van CPG en/of GM-CSF. We lieten zien dat dendritische cellen en T cellen werden geactiveerd en konden zelfs een toename aantonen van melanoom-specifieke T cellen. Deze studies leerden ons welke type dendritische cellen aanwezig zijn in de schildwachtklier en hoe deze specifiek gestimuleerd kunnen worden om zodoende tumor specifieke T cellen te activeren. Deze benadering biedt de mogelijkheid om met weinig toxiciteit toch een specifieke anti-tumorrespons te induceren.

Recentelijk is aangetoond dat behandeling met anti-CTLA-4 antistoffen de prognose van patiënten met een gemetastaseerd melanoom verbetert. Deze behandeling gaat helaas wel gepaard met veel toxiciteit.

Daarom willen wij in dit onderzoek bij patiënten, na resectie van het primaire melanoom en die een sentinel node procedure ondergaan, een eenmalige intradermale injectie met een lage dosis tremelimumab (anti-CTLA-4) toedienen. Middels een dosis escalatie studie hopen we een optimale dosis te vinden voor het induceren van een anti-tumor immuunrespons in de sentinel node. Van deze lage doseringen verwachten we geen belangrijke toxiciteit. De verkregen resultaten kunnen gebruikt worden voor het ontwerp van een neo-adjuvante

behandeling van het primaire melanoom. We hopen hiermee de kans op het krijgen van afstandsmetastasen te verkleinen zonder dat dit met ernstige toxiciteit gepaard gaat.

## **Doel van het onderzoek**

1) Het bepalen van de veiligheid en verdraagbaarheid van lokale intradermale toediening van een enkele dosis tremelimumab in stadium II melanoompatiënten die een schildwachtprocedure ondergaan.

2) in kaart brengen van de immunologische effecten van lokale intradermale toediening van tremelimumab op de frequentie en functionaliteit van tumor-specifieke T cellen, T regulatoire cellen, dendritische cellen in de schildwachtprocedure en in het bloed

## **Onderzoeksopzet**

Patiënten waarbij recentelijk een primair melanoom is verwijderd en die in aanmerking komen voor een schildwachtprocedure worden gevraagd aan dit onderzoek mee te doen. Zeven dagen vóór verwijdering van de schildwachtprocedure wordt op de plaats waar het melanoom gezeten heeft, éénmalig intradermaal een lage dosis ipilimumab toegediend. We beginnen met 2 mg en escaleren in cohorten van 3 patiënten naar 5, 10 en 20 mg tremelimumab. Indien geen belangrijke toxiciteit gezien wordt, wordt het 20 mg cohort uitgebreid met 5 extra patiënten.

Na zeven dagen wordt schildwachtprocedure verwijderd volgens de standaard procedure. De klier ondergaat een standaard pathologisch onderzoek en wordt tevens gebruikt voor immunomonitoring. Het immunologisch onderzoek is met name gericht op de T cellen en dendritische cellen in de schildwachtprocedure en perifere bloed.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

eenmalige intradermale toediening tremelimumab

## **Inschatting van belasting en risico**

Zoals gelezen kan worden in de investigators brochure is de kans op belangrijke toxiciteit bij een dosis van 20mg zeer gering. Wij achten derhalve het risico voor patiënt aanvaardbaar.

## **Contactpersonen**

## Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117  
Amsterdam 1081 HV  
NL

## Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

Boelelaan 1117  
Amsterdam 1081 HV  
NL

## Locaties

### Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

## Deelname eisen

### Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)  
65 jaar en ouder

### Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

stadium II melanoom  
WHO 0-1 performance

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

geen auto-immuunziekten  
geen immunodeficientie

# Onderzoeksopzet

## Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

## Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 13-03-2012

Aantal proefpersonen: 17

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: NTV

Generieke naam: tremelimumab

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-05-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2011

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-09-2012

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 28-09-2012  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

Goedgekeurd WMO  
Datum: 16-05-2013  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: METC Amsterdam UMC

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

### In overige registers

<b>Register</b>	<b>ID</b>
EudraCT	EUCTR2011-000139-10-NL
CCMO	NL35200.029.11