

Een fase I studie naar een onderhoudsbehandeling met dendritische cel immunotherapie opgeladen met allogene cel lysaat (AlloLys) bij patiënten met een mesotheliom (AlloDen)

Gepubliceerd: 27-05-2014 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Het doel van de huidige studie is om de veiligheid een behandeling met autologe dendritische cellen opgeladen met dit allogene tumorcel lysaat (AlloDen) te onderzoeken in patiënten met een mesotheliom. Wij willen dit onderzoeken in een fase 1...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Mesotheliomen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41650

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

AlloDen1

Aandoening

- Mesotheliomen

Synoniemen aandoening

asbestkanker, mesotheliom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, zonmw subsidie aangevraagd, Amphera b.v.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dendritische cel, immuuntherapie, mesotheliom

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt van deze studie is de toxiciteit en veiligheid van

AlloDen (dendritische cel immuuntherapie) bij patienten met een mesotheliom.

Toxiciteiten worden gescoord volgens CTC versie 4.0. De volgende toxiciteiten

die optreden binnen 8 weken na de eerste vaccinatie zullen worden beschouwd als

DLT, indien gerelateerd aan de behandeling

Hematologisch:

Thrombocytopenie graad 3 langer dan 7 dagen or graad 4

Neutropenia graad 3 langer dan 7 dagen of graad 4

Non-hematological:

Elke graad 3/4 toxicity behalve diarree, miselijkheid, overgeven, hypertensie

als niet adequaat te behandelen of huid toxiciteit.

Immuun gerelateerd:

Elke graad 4 behalve rash en (drug gerelateerde) koorts

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn het ontwikkelen van een tumorresponse tegen mesothelioom tumor antigenen of het model antigen KLH en de overleving. Bijwerkingen, immuunresponse, en antitumor response zowel in vivo als in vitro zullen worden onderzocht.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Maligne mesothelioom is een agressieve maligne ziekte van de pleura, gerelateerd aan asbest expositie. De incidentie van mesothelioom stijgt nog steeds ondanks een verbod op asbestverwerking. Dit komt doordat er een lang interval bestaat tussen de blootstelling aan asbest en het krijgen van de ziekte en dat er nog steeds heel veel asbest in ons milieu aanwezig is. De levensverwachting is slecht met een mediane overleving van 12 maanden zelfs met intensieve behandeling zoals chemotherapie. Op dit moment is chemotherapie de enige evidence-based behandeling voor deze ziekte, maar de effectiviteit is beperkt. Geen grote verbeteringen in de overleving werden gevonden door het gebruik van zogenaamde doelgerichte medicatie die bij andere vormen van kanker wel effectief gebleken is. Chirurgie heeft mogelijk een beperkt effect in een klein gedeelte van de patiënten maar meestal overlijden patiënten ook na een operatie aan recidief van het mesothelioom. Er zijn geen curatieve behandelingen.

Wij hebben allereerst in een muismodel laten zien dat dendritische cel immuuntherapie een specifiek tegen de tumor gerichte T-cel reactie opwekte. Later heeft onze onderzoeksgroep dat ook aangetoond in de eerste humane studies met dendritische cel therapie in mesothelioom. In 2 aparte trials werden 20 patiënten behandeld met dit dendritische cel vaccin. Hierbij zijn de dendritische cellen opgeladen met tumorweefsel verkregen van de patiënten zelf. De behandeling was veilig. Behalve een griepachtig gevoel met koorts dat 2 tot 4 dagen duurde werden geen bijverschijnselen gevonden. Bij de patiënten werd een specifiek tegen de tumor gericht reactie gevonden die er voor de dendritische cel therapie niet was. Overall survival was bemoedigend ondanks deze vroege fases studies, waarbij nog 4 patiënten in leven zijn met een kortste follow up duur van meer dan 2 jaren.

Echter om de dendritische cellen op te laden is tumorweefsel nodig van de patient. Bij de meeste patiënten is het lysaat gemaakt uit tumorcellen van het pleuravocht. In anderen van pleurabiopten. De kwaliteit en kwantiteit van dit autologe tumorcellysaat was vaak onvoldoende en bij een aanzienlijk aandeel van

de gescreende patiënten was in het geheel geen tumorweefsel beschikbaar. Slechts 20% van de gescreende patiënten konden deelnemen aan de studie omdat bij deze patiënten voldoende tumorweefsel aanwezig was. Omdat bij mesothelioom er geen algemeen aanwezig tumorantigen aanwezig is, is het niet mogelijk een dergelijk antigeen te gebruiken om de dendritische cellen mee op te laden. Daarnaast zijn er steeds meer aanwijzingen dat een multipotente tumorantigeen benadering de tumor effectiever aanpakt dan met een enkel tumorantigen.

Wij hebben nu een mesothelioom tumor cel lysate ontwikkeld wat gemaakt wordt uit een mix van cellijnen van mesothelioom. Dit allogene cellysaat is een mixture van 5 cellijnen verkregen bij 5 patiënten (patented). De patiënten zijn geselecteerd op de verschillen in de groeiwijze van het mesothelioom om zo het hele scala van tumorantigenen van mesothelioom te dekken. Inmiddels heeft onze benadering van de EMA de orphan drug status gekregen.

Doel van het onderzoek

Het doel van de huidige studie is om de veiligheid een behandeling met autologe dendritische cellen opgeladen met dit allogene tumorcel lysaat (AlloDen) te onderzoeken in patiënten met een mesothelioom. Wij willen dit onderzoeken in een fase 1 studie met een klassieke 3 maal 3 design.

Het doel van deze fase 1 studie is om de toxiciteit en de veiligheid vast te stellen van AlloDen in patiënten met een mesothelioom. Secundaire eindpunten zijn het ontwikkelen van een tumorresponse tegen mesothelioom tumor antigenen of het model antigeen KLH en de overleving.

Bijwerkingen, immuunresponse, en antitumor response zowel in vivo als in vitro zullen worden onderzocht.

In het geval geen majeure toxiciteitsproblemen worden gevonden, de veilige dosis vastgesteld met dit onderzoek zal verder worden onderzocht in een fase 2 studie.

Onderzoeksopzet

In deze fase 1 studie zullen 3 verschillende doses AlloDen worden toegediend (respectievelijk 10, 25 en 50 miljoen dendritische cellen). Als geen dosis limiterende toxiciteit (DLT) zal optreden in de eerste 3 patiënten behandeld met een bepaalde dosis, kan de volgende dosis worden gegeven. In geval er in deze 3 mensen 1 DLT optreedt, 3 andere patiënten zullen behandeld worden met dezelfde dosis. Als in deze 6 geen andere DLT optreden (dus in totaal 1 van de 6 patiënten), het volgende dosisniveau kan worden opgestart.

Als meer dan 2 DLT worden gezien op een bepaald dosis niveau dan dient deze dosis beschouwd te worden als de maximaal getolereerde dosis en 1 dosis niveau lager moet dan beschouwd worden als de dosis die verder onderzocht moet worden.

Deze benadering betekent dat minimaal 6 en maximaal 18 patiënten zullen worden behandeld in deze studie.

De behandeling vindt als volgt plaats. Mensen zullen na afloop van de standaardbehandeling met chemotherapie worden gevraagd deel te nemen aan de studie. In geselecteerde gevallen kan bij patiënten met een beperkte ziektelast gekozen worden in overleg met de patient om deel te nemen aan het onderzoek voordat chemotherapy gestart is. Hierbij zullen zij allereerst een leucoferese moeten ondergaan waarbij monocytën worden verkregen. Deze worden door toevoeging van cytokinen gedifferentieerd tot dendritische cellen. Deze procedure om dendritische cellen in vitro te maken en te kweken is reeds toegepast door ons in onze vorige studies CCMO NL2405000008).

Deze gepulsde dendritische cellen worden in het lichaam van de patient teruggespoten en wel via de bloedbaan (via een infuus) en intradermaal. deze injecties vinden 3 malen om de 2 weken plaats, waarna een onderhoudsbehandeling kan volgen om de 3 maanden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Mensen zullen gevraagd worden deel te nemen aan de studie ofwel na beëindigen van de behandeling met chemotherapie of wanneer na diagnose gekozen is om geen behandeling met chemotherapie op te starten op dat moment. Hierbij zullen zij allereerst een leucoferese moeten ondergaan waarbij monocytën worden verkregen. Deze worden door toevoeging van cytokinen gedifferentieerd tot dendritische cellen. Deze procedure om dendritische cellen in vitro te maken en te kweken is reeds toegepast door ons in onze vorige studies CCMO NL2405000008). Deze gepulsde dendritische cellen worden in het lichaam van de patient teruggespoten en wel via de bloedbaan (via een infuus) en intradermaal. deze injecties vinden 3 malen om de 2 weken plaats, waarna een onderhoudsbehandeling kan volgen om de 3 maanden.

Inschatting van belasting en risico

De belasting voor patiënten van ons studieprotocol is aanzienlijk. Het gaat om mensen die volgens de normale follow-up om de 6 weken gecontroleerd worden met een afbeeldend onderzoek. De patiënten lijden allemaal aan een ziekte hebben die dodelijk is. Daarom is de belasting om mee te doen aan dit onderzoek groot. De risico's van het onderzoek zijn relatief beperkt en er is bij deze groep mensen geen standaardbehandeling. Uit ons eerder vergelijkbaar onderzoek weten we dat de patiënten met een mesotheliom zijn extreem gemotiveerd om deel te nemen aan wetenschappelijk onderzoek.

Patiënten moeten een aantal standaard procedures ondergaan, zoals het inbrengen van een toegang tot de bloedbaan. Dit is belastend maar met geringe risico's. Deze toegang is nodig voor de leucoferese, voor het inspuiten van de cellen en voor bloedafnames.

Een leucoferese is een standaard behandeling met beperkte risico's. De

leucoferese zal plaats vinden volgens de standaard procedures met gekwalificeerd personeel. Er is een klein risico op een voorbijgaande trombopenie en leucopenie

De toediening van de cellen die buiten het lichaam opgeladen zijn met tumormateriaal wat niet van de patient afkomstig is vorm een potentieel risico en vandaar wordt dat in deze studie onderzocht.

Omdat niet het lymfocyten direct wordt ingespoten maar juist alleen wanneer het verwerkt is door de cellen is de verwachting dat deze risico's beperkt zullen zijn. Deze cellen dienen juist om lichaamsvreemd en eigen te onderscheiden in hun functie als regelcel in de afweer.

Om dit risico te onderzoeken wordt een lager dosering cellen in eerste instantie gegeven en wordt de patient onderzocht op mogelijke bijwerkingen waarbij dus het afweersysteem van de patient gericht zou raken tegen zijn eigen lichaamscellen. In ons eerder onderzoek bleek 50 miljoen cellen veilig gegeven te kunnen worden. In deze studie zullen we starten met 10 miljoen cellen.

Indien een dergelijke bijwerking zou optreden kan dit behandeld worden met immuunsuppressieve medicatie.

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr molewaterplein 50
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

dr molewaterplein 50
Rotterdam 3015 GD
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)

De studiepopulatie bestaat uit volwassen patienten met een maligne mesothelioom die al of niet behandeld zijn met chemotherapie. Patienten die behandeld zijn met chemotherapie moeten geen progressie van ziekte vertonen onder de chemotherapie.
In geselecteerde gevallen met een beperkte ziektelast kunnen patienten geïnccludeerd worden voor de start van welke behandeling dan ook. Dit dient bepaald te worden door de multidisciplinaire tumorboard van het Erasmus MC Rotterdam

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

patienten met mesothelioom die behandeld zijn met chemotherapie en op deze therapie progressie van ziekte vertoonden.

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-06-2014

Aantal proefpersonen: 18

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-05-2014

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 06-02-2017

Soort: Amendement

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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2014-000800-84-NL
CCMO	NL44330.000.14