

Van nature voorkomende dendritische cel vaccinaties als nieuwe behandelingsvorm voor patiënten met uitgezaaide hormoonongevoelige prostaatkanker

Gepubliceerd: 16-06-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Aantonen dat van nature voorkomende dendritische cel vaccinaties bij patiënten met uitgezaaide hormoonongevoelige prostaatkanker het immuunsysteem versterken. Daarnaast willen we laten zien dat de vaccinaties veilig, haalbaar en werkzaam/effectief...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON42196

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Natuurlijke DC vaccinaties voor mCRPC

Aandoening

- Nier- en urinewegneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

gemetastaseerd castratie-resistent prostaatkanker, uitgezaaide hormoonongevoelige prostaatkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Tumor Immunologie

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Miltenyi Biotec GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gemetastaseerd castratie-resistent prostaatkanker, Immunotherapie, van nature in het bloed voorkomende dendritische cel vaccinatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is om te onderzoeken in hoeverre onze van nature voorkomende dendritische cel vaccinaties bij patiënten met uitgezaaide hormoonongevoelige prostaatkanker het immuunsysteem kunnen versterken. We bestuderen de volgende aspecten van de afweerreactie: a) functionerende soldaatcellen in de huidtest gericht tegen de eiwit stukjes van de prostaatkanker, b) toename van afweersignalen op genniveau in de witte bloedcellen, gemeten kort na een vaccinatie en c) proliferatie, cytokine productie en antilichaam responsen tegen KLH, een eiwit dat dient als immunogene T cell hulp.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten zijn de veiligheid en de haalbaarheid van het vaccineren met van nature voorkomende dendritische celen, de kwaliteit van leven voor de patiënt en de klinische werkzaamheid van de van nature voorkomende dendritische cellen: myeloïde en plasmacytoïde dendritische cellen apart of gecombineerd. De kwaliteit van leven wordt bestudeerd met behulp van vragenlijsten. De werkzaamheid van het vaccin, ofwel effectiviteit, wordt gedefinieerd als het aantal patiënten die gedurende 6 maanden: geen groei van

de uitzaaiingen hebben op een MRI-scan, geen toename van het PSA-gehalte in het bloed hebben, geen morfine middelen nodig hebben vanwege aan kanker gerelateerde pijn, geen complicatie van het skelet (onder andere een wervelbreuk, zenuwbeklemming of de noodzaak tot radiotherapie vanwege een pijnlijke botuitzaaiing), geen daling hebben van de door de *Wereldgezondheidsorganisatie* opgestelde functioneringscore van een patiënt, en niet starten met behandeling in de vorm van chemotherapie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Onderliggend principe

Het afweersysteem kan aangezet worden tegen kanker

Preventie van infectieziekten door het versterken van het immuunsysteem met vaccinaties is een van de grootste verworvenheden van de moderne geneeskunde. Niettemin blijft verbetering van de doeltreffendheid van bestaande vaccins alsmede de ontwikkeling van nieuwe vaccins essentieel. Vooral de ontwikkeling van een effectief vaccin tegen kanker is noodzakelijk. Onze onderzoeksgroep was een van de eerste groepen wereldwijd die dendritische cellen gebruikte om de afweer tegen kanker te versterken. De dendritische cellen zijn de generaalcellen van ons afweersysteem. Ze spelen een coördinerende rol in de afweerreactie van het lichaam, in het bijzonder bij de herkenning van kankercellen. Ze speuren voornamelijk in de slijmvliezen, op de huid en in het bloed naar lichaamsvreemde eiwitten die misschien wel gevaarlijk kunnen zijn voor het lichaam. De herkenning vindt plaats doordat stukken eiwit van de kankercellen op het oppervlak van de dendritische cellen worden gepresenteerd. Wanneer ze iets herkennen als lichaamsvreemd, en hierdoor gealarmeerd worden, zullen ze het stukje eiwit meenemen en naar de lymfklieren bewegen. In de lymfklieren zijn een ander soort afweercellen te vinden die het eigenlijke opruimwerk moeten verrichten, de T-cellen. De T-cellen herkennen elk één specifiek stukje eiwit en wanneer dit unieke stukje eiwit wordt aangeboden door een gealarmeerde dendritische cel, zullen ze in actie komen. Dat betekent dat ze zich zullen gaan vermenigvuldigen en de lymfklier daarna zullen verlaten om in groten getale door het lichaam te gaan zwerven. De T-cellen zullen dan op

zoek gaan naar dit stukje eiwit op tumorcellen om ze vervolgens op te ruimen. Zodoende kan een afweerreactie worden bewerkstelligd door de T-cellen tegen de kankercellen, met als doel deze te vernietigen.

Een effectieve afweerrespons en verbetering van de overleving werd aangetoond voor een gedeelte van de gevaccineerde patiënten. Tot nu toe hebben wij en andere groepen voornamelijk uit monocysten opgekweekte dendritische cellen gebruikt voor de vaccinaties. In de afgelopen 14 jaar hebben we hiermee bij meer dan 375 patiënten laten zien dat vaccinaties tegen kanker met dendritische cellen in de praktijk uitvoerbaar zijn en weinig bijwerkingen hebben. We zagen hierbij dat anti-tumor T-cellen gevormd werden. Patiënten waarbij het afweersysteem was versterkt, hadden minder snel groei van de uitzaaiingen en hadden hierdoor een verlengde overlevingstijd.

Van nature voorkomende dendritische cellen zijn beter in het activeren van het afweersysteem

Door onder andere het omvangrijke kweekproces van monocysten voordat ze volwassen zijn, gaat de voorkeur uit naar van nature in het bloed voorkomende dendritische cellen, de zogenoemde myeloïde en plasmacytoïde dendritische cellen. Deze van nature voorkomende dendritische cellen kunnen direct uit het bloed worden geïsoleerd en kunnen al binnen twee dagen aan de patiënt worden teruggegeven, omdat ze een veel minder intensieve kweek periode behoeven. Deze isolatie technologie is sinds kort in ons centrum beschikbaar.

We hebben onlangs een klinisch onderzoek verricht bij patiënten met een naar andere organen uitgezaaid melanoom (stadium IV) met behulp van één van de van nature voorkomende dendritische cellen, namelijk de plasmacytoïde dendritische cellen. Vaccinaties met deze vers geïsoleerde van nature in het bloed voorkomende dendritische cellen verlengden de gemiddelde overleving van de melanoompatiënten tot 22,0 maanden in vergelijking met 7,6 maanden bij patiënten die standaard chemotherapie hadden gekregen. In het bloed van deze patiënten zagen we dat we het afweersysteem hebben versterkt door onze therapie. Ook het andere type dendritische cellen die van nature in het bloed voorkomen, de zogenaamde myeloïde dendritische cellen, hebben we onderzocht bij 14 patiënten met een uitgezaaid melanoom. Bij een aantal patiënten werden geactiveerde T cellen van het afweersysteem gemeten. Het realiseren van activatie van het afweersysteem ging bij deze patiënten gepaard met afname van de uitzaaiingen en een langere overleving. Op basis van al deze waarnemingen zijn wij ervan overtuigd dat de van nature voorkomende dendritische cellen (de myeloïde en plasmacytoïde dendritische cellen) potenter zijn om te gebruiken voor anti-kanker vaccinaties.

Immunotherapie werkt ook voor prostaatkanker

Prostaatkanker is naast het basaalcelcarcinoom van de huid de meest voorkomende kankersoort bij mannen. De laatste jaren zijn meerdere nieuwe therapieën uitgebreid onderzocht. Prostaatkanker wordt meestal gediagnosticeerd bij mannen boven de 65 jaar. Afhankelijk van de ernst van de ziekte bestaat de huidige behandeling voor prostaatkanker uit een afwachtend en observerend beleid,

verwijdering van de prostaat, bestraling, hormoontherapie of chemotherapie . Een derde van de patiënten met een gelokaliseerde tumor in de prostaat zal uiteindelijk uitzaaiingen ontwikkelen binnen een periode van 10 jaar. Indien er uitzaaiingen ontstaan, dan is de eerste keus behandeling met hormoontherapie. Alhoewel hormoontherapie in eerste instantie een gunstig effect vertoont op de uitzaaiingen zullen de meeste tumoren binnen 14 tot 30 maanden resistent worden voor deze behandeling. We spreken in dat geval van uitgezaaide hormoonongevoelige of castratie-resistent prostaatkanker. De overleving van deze patiëntengroep is dan gemiddeld nog 15 tot 19 maanden. Het chemotherapie middel docetaxel is gedurende vele jaren de enige behandeloptie geweest voor deze patiënten. Hiermee kon de overleving nog ongeveer twee tot drie maanden worden verlengd. Inmiddels zijn er sinds een paar jaar nieuwe behandelopties bijgekomen voor patiënten die reeds docetaxel hebben gehad. Voor fitte patiënten is chemotherapie met cabazitaxel geregistreerd, dat 2 maanden overlevingswinst geeft. Echter, dit middel kan gepaard gaan met ernstige bijwerkingen. Aanvullende hormoontherapie met abirateron of enzalutamide of behandeling met radium-223 vóór of na docetaxel is eveneens beschikbaar. Voorafgaand aan behandeling met chemotherapie is hierover respectievelijk geen positief advies (abirateron) en nog geen advies (enzalutamide en radium-223) uitgebracht door de commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen. Immunotherapie met sipuleucel-T (Provenge ®) behoort ook tot de geregistreerde afweertherapie. Sipuleucel-T is een vaccinbehandeling welke is afgeleid van jonge witte bloedcellen. Het vaccin liet ten opzichte van placebo vier maanden overlevingswinst zien voor patiënten met uitgezaaide hormoonongevoelige prostaatkanker. Tot op heden is dit het grootste bewijs dat immunotherapie werkt bij prostaatkanker. Dit heeft geleid tot registratie van het eerste anti-kanker vaccin ooit door de Amerikaanse voedsel en medicatie autoriteit (FDA; Food and Drug Administration agency). De Europese Commissie heeft in september 2013 toestemming verleend om dit vaccin ook in Europa toe te passen. Verder zijn er verschillende nog niet-geregistreerde therapieën voor uitgezaaide hormoonongevoelige prostaatkanker die nog steeds in de onderzoeksfase zitten, zoals *PROSTVAC* en ipilimumab.

Doel van het onderzoek

Aantonen dat van nature voorkomende dendritische cel vaccinaties bij patiënten met uitgezaaide hormoonongevoelige prostaatkanker het immuunsysteem versterken. Daarnaast willen we laten zien dat de vaccinaties veilig, haalbaar en werkzaam/effectief zijn in de klinische praktijk. En we willen de invloed van onze behandeling nagaan op de kwaliteit van leven van de patiënt.

Onderzoeksopzet

Bij deze studie wordt er geloot tussen drie behandelarmen (arm A, B en C) en vindt de behandeling alleen plaats in het Radboudumc. Het betreft een fase IIa studie dat wil zeggen dat er in dit onderzoek gekeken wordt naar immunologische

effectiviteit, veiligheid en klinische effectiviteit met beperkte patiëntenaantallen. Potentiële deelnemers zullen worden gescreend waarbij wordt gekeken of ze aan de toelatingscriteria voldoen voor studiedeelname.

Beide types van de van nature voorkomende dendritische cellen, apart en in combinatie, zullen in een gezond ogende lymfklier in de lies worden toegediend door de radioloog. Een behandelronde bestaat uit drie vaccinaties, een huidtest en daarvan de bipten. In deze periode zullen van het bloed en de bipten van de deelnemende patiënten uitgebreide analyses in ons laboratorium worden verricht. Indien er na één ronde van drie vaccinaties geen groei wordt vastgesteld van de uitgezaaide hormoonongevoelige prostaatkanker, dan komt de patiënt in aanmerking voor nog een tweede ronden van drie vaccinaties. Dit zal zes maanden na het starten van de eerste ronde plaatsvinden. Als er na twee rondes vaccinaties opnieuw geen groei van de kanker wordt gezien, dan komt de patiënt in aanmerking voor een derde en tevens laatste ronde vaccinaties.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Leukaferese Venapunctie Intranodale dendritische cel vaccinaties Huidtest en bipten

Inschatting van belasting en risico

Op basis van onze ervaringen met van nature voorkomende dendritische cel vaccinaties bij patiënten met een uitgezaaid melanoom verwachten we dat de prostaatkanker patiënten de vaccinaties goed zullen verdragen. Veel voorkomende, te verwachten bijwerkingen van onze vaccinaties zijn: kortdurende koortsverschijnselen (maximaal twee dagen) bestaande uit koude en warmte gevoelens, rillingen, een temperatuur boven de 38,0 graden Celsius, lamlendigheid, spierpijn en hoofdpijn. Daarnaast kan er soms sprake zijn van een injectie reactie in de lies, alwaar de radioloog het vaccin toedient. Volgens het internationale scoringssysteem voor bijwerkingen worden de hierboven genoemde bijwerkingen ingeschaald onder graad 1 bijwerkingen. Dit geeft aan dat ze mild zijn van karakter. Het patiëntenmateriaal dat wij gedurende de studie verzamelen en analyseren staat hierboven weergegeven in de Tabel.

Tabel: studie gerelateerde activiteiten voor deelnemende patiënten

Dag Actie Reden

-14 - Uitleg studie en bloedafname - Nagaan mogelijkheid en wenselijkheid tot deelname aan de studie. Na informed consent imaging met MRI-scan en 68Ga-PSMA-PET/CT scan

-2/-1 - Aferese - Isolatie van de dendritische cellen

0 - Vaccinatie 1 - Bloedafname (voor en na vaccinatie) - Stimuleren afweerreactie tegen prostaatkanker - Meten afweersignalen na de vaccinatie

1 - Bloedafname (optioneel) - Meten afweersignalen 24 uur na de vaccinatie
14 - Vaccinatie 2 - Bloedafname (voor en na vaccinatie) - Stimuleren
afweerreactie tegen prostaatkanker - Controle op activiteit van afweercellen
15 - Bloedafname (optioneel) - Meten afweersignalen 24 uur na de vaccinatie
28 - Vaccinatie 3 - Bloedafname (voor en na vaccinatie) - Stimuleren
afweerreactie tegen prostaatkanker - Controle op de activiteit van afweercellen
29 - Bloedafname (optioneel) - Meten afweersignalen 24 uur na de vaccinatie
33 - Zetten van huidtest - Bloedafname (voor en na vaccinatie) - Controle op de
activiteit van afweercellen
35 - Aflezen en biopten nemen uit huid - Is het afweersysteem geactiveerd -
Controle PSA - Invullen kwaliteit van leven vragenlijsten
±3 mnd - Poliklinische controle - Bloedafname - MRI-scan en 68Ga-PSMA-PET/CT
scan- Controle PSA- Invullen kwaliteit van leven vragenlijsten
±4,5 mnd - Poliklinische controle - Bloedafname - MRI-scan - Controle PSA -
Invullen kwaliteit van leven vragenlijsten
±6 mnd - Poliklinische controle - Bloedafname - MRI-scan - Invullen kwaliteit
van leven vragenlijsten - Indien geen groei van de prostaatkanker: inplannen
vervolgvaccinaties

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Grooteplein zuid 26
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Grooteplein zuid 26
Nijmegen 6525GA
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)

Deelname is mogelijk indien al het onderstaande van toepassing is:

- * Mannen * 18 jaar met een door de patholoog bevestigde diagnose van prostaatkanker
- * Aanwezigheid van een specifiek witte bloedceltype (HLA-A2.1, ongeveer 45% van de bevolking heeft dit)
- * Geen klachten of slechts minimale klachten ondervindend van de uitgezaaide hormoonongevoelige prostaatkanker
- * Uitgezaaide hormoonongevoelige ziekte gedefinieerd als een of meer van de volgende drie criteria gedurende behandeling met hormonale therapie:
 - o Tweemaal een stijging van het PSA-gehalte met een interval van tenminste een week
 - o Groei van lymfklier metastasen conform de standaard respons criteria (RECIST)
 - o Groei van botuitzaaiingen gedefinieerd als twee of meer nieuwe botuitzaaiingen op een botscan
- * Voortgaande chemische castratie:
 - o Voortgaande primaire hormoontherapie (bijvoorbeeld met gosereline (Zoladex®) of andere anti-hormonale medicamenten)
 - o Serum testosteron gehalte kleiner dan of gelijk aan 1.73 nmol/L (= 50 ng/dL)
- * PSA-gehalte groter dan of gelijk aan 2 ng/ml
- * Geen uitzaaiingen in andere organen dan de botten
- * Klinische afwezigheid van hersenmetastasen (hier wordt niet standaard op gescreend)
- * Deelname aan de studie binnen drie maanden na het vaststellen van uitgezaaide hormoonongevoelige prostaatkanker
- * Geen eerdere behandeling met chemotherapie
- * Levensverwachting van * 3 maanden
- * WHO/ECOG performance score van 0-1
- * Witte bloedcel gehalte $>2.0 \times 10^9/L$, neutrofielen $>1.5 \times 10^9/L$, lymfocyten $>0.8 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $>100 \times 10^9/L$, hemoglobine $>5,6 \text{ mmol/L}$ (9.0 g/dL), serum creatinine $<150 \mu\text{mol/L}$, AST/ALT $<3 \times \text{ULN}$, serum bilirubine $<1.5 \times \text{ULN}$ (uitzondering: het syndroom van Gilbert is toegestaan)
- * Goede follow-up (opvolging) te verwachten
- * Getekend informed consent formulier; Acceptabele gelijktijdige therapie:
- * Het gebruik van orale bifosfonaten (onder andere alendroninezuur) of bifosfonaten via het

infuus (onder andere pamidronaat)

- * Radiotherapie vanwege pijnlijke botuitzaaiingen. Echter, dit wordt wel gedocumenteerd als zijnde een complicatie van het skelet
- * Gebruik van inhalatie corticosteroiden (bijnierschors hormonen) of corticosteroidenzalf hetwelk op een gedeelte van de huid wordt aangebracht

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Deelname is ONMOGELIJK indien één van het onderstaande van toepassing is:

- * Te hoog calcium gehalte in het bloed
- * Het bestaan van een tweede vorm van kanker in de afgelopen 5 jaar. Een uitzondering hierop is een adequaat behandeld basaalcel carcinoom van de huid
- * Bekende allergie tegen schaaldieren of schelpdieren
- * Hartfalen (NYHA klasse III/IV)
- * Een aanwezige, ernstige, onderliggende infectie
- * Actieve hepatitis B, C of HIV infectie
- * Actieve syfilis infectie
- * Auto-immuun ziekten (uitzondering: vitiligo is toegestaan)
- * Oncontroleerbare co-morbiditeit, onder andere psychiatrische of sociale problematiek die interfereren met studiedeelname
- * Eerdere behandeling met: sipuleucel-T, PROSTVAC, GVAX, docetaxel, cabazitaxel, ipilimumab of denosumab (eerdere behandeling met abirateron of enzalutamide is WEL toegestaan)
- * Behandeling met radiotherapie binnen vier weken tot een geplande vaccinatie of de aanwezigheid van nog aanwezige bijwerkingen van de radiotherapie die de veilige toediening van dendritische cel vaccinaties in de weg staat
- * Dagelijks gebruik van ontstekingsremmers, zoals dicofenac, ibuprofen of naproxen
- * Dagelijks gebruik van bijnierschors hormonen, gelijk aan meer dan 10 mg prednison per dag of een equivalent hiervan
- * Benodigdheid van morfine middelen vanwege aan kanker gerelateerde pijn (tijdens screening)
- * Elke klinische conditie die de veilige toediening van dendritische cel vaccinaties in de weg staat

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 2

Type: Interventie onderzoek

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-09-2015
Aantal proefpersonen:	21
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2015

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-01-2016
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	EUCTR2012-002531-29-NL
CCMO	NL49143.000.14