

Adoptieve TIL therapie met anti-PD1 in gemetastaseerd melanoom

Gepubliceerd: 12-10-2017 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Primaire doelstelling is het evalueren van veiligheid en toxiciteit van ACT met interferon-alpha en nivolumab volgens de CTCAE 4.0 criteria. Secundaire doelstellingen omvatten de evaluatie van klinische respons volgens RECIST 1.1 criteria en immuun...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44437

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ACTME

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, Bristol-Myers Squibb

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: anti-PD1, melanoom, TIL

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire doel van deze fase I/II klinische studie is om de veiligheid en toxiciteit van tumor infiltrerende lymfocyten in combinatie met interferon-alpha injecties en anti-PD1 infusies te evalueren op basis van de CTCAE 4.0 criteria.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten van deze studie zijn:

- De evaluatie van klinische respons volgens RECIST 1.1 criteria en immuun gerelateerde respons criteria (irRC), de totale overleving (OS) en de progressie vrije overleving (PFS). Klinisch voordeel wordt gedefinieerd als stabiele ziekte (SD), partiële respons (PR), of volledige respons (CR).
- Hypothese gerelateerde immuun parameters worden geanalyseerd in het bloed, de tumor en de T-cellen van de patiënten.
- Er zal onderzoek worden gedaan naar de mogelijke werkingsmechanismen van de verschillende behandelingen in de PBMC's en sera van de patiënten
- Er zal immuunmonitoring worden gedaan op de toegediende T cellen.
- Eventuele prognostische biomarkers zullen worden onderzocht in de bloedwaardes, markers op de T-cellen, veranderingen in de verzamelde PBMC's en responsen op voorgaande behandelingen
- Er zullen eventuele verbanden tussen de klinische respons en de eerder genoemde hypothese gerelateerde immuun parameters worden onderzocht in het tumor materiaal, bloed, serum en de T-cellen gebruikt bij de infusie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patienten met een irresectabel stadium III/IV melanoom hebben een zeer slechte prognose met een mediane overleving van 6-9 maanden. Ondanks de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en behandelingen, is verdere verbetering nodig. De patiënten die deelnemen aan dit onderzoek zijn reeds progressief op de standaard lijnen van behandeling.

In 2011 publiceerden we de resultaten van onze klinische studie bij patiënten met uitgezaaid huidmelanoom die behandeld werden met adoptieve T-cel transfusie in combinatie met een lage dosis interferon-alpha. Deze behandeling was veilig en vijf van de tien behandelde patiënten toonden een klinische verbetering.

Hierna hebben wij nog 22 patiënten behandeld met deze therapie, in tegenstelling tot de eerste 10 patiënten was deze tweede groep al vaker voorbehandeld met o.a. immunotherapie. Zes van de 22 patiënten hadden klinische verbetering door de T-cel transfusies met interferon-alpha. In het gehele cohort van 32 patiënten bleek dat deze combinatie van T-cellen met interferon-alpha goed verdragen werd.

In vergelijking met het Rosenberg protocol dat in veel andere centra/landen wordt gehanteerd (T-cel transfusies in combinatie met hoge dosering IL-2, chemotherapie en eventueel bestraling) is ons protocol veel minder toxisch, terwijl dit ook tot klinische responsen leidt.

Van de toegediende T-cellen was de meerderheid PD-1 positief. Door de interacties van PD-1 en PD-L1 of PD-L2 te blokkeren met een anti-PD1 antilichaam (nivolumab), zou de anti-tumorreactiviteit van de T-cellen sterk kunnen verbeterd. Wij denken dat het klinisch voordeel van ACT kan worden verhoogd door dit te combineren met nivolumab omdat dit zowel de tumorreactiviteit van de normaal voorkomende tumor infiltrerende cellen als die van de adoptieve geïnfundeerde T-cellen zal verhogen. Daarnaast is er al klinische effectiviteit van anti-PD1 gerapporteerd bij ipilimumab-refractaire stadium IV melanoom patiënten. Dit indiceert dat dit antilichaam een andere vorm van tumor-reactieve T cellen kan activeren en dat tevens ipilimumab-refractaire patiënten baat kunnen hebben van behandeling middels ACT met interferon-alpha en nivolumab.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling is het evalueren van veiligheid en toxiciteit van ACT met interferon-alpha en nivolumab volgens de CTCAE 4.0 criteria.

Secundaire doelstellingen omvatten de evaluatie van klinische respons volgens RECIST 1.1 criteria en immuun gerelateerde respons criteria (irRC). Tevens de algehele overleving (OS) en progressie vrije overleving (PFS).

De kwaliteit van leven van gemetastaseerde melanoompatienten wordt reeds gemonitord door de DMTR, deze data zullen wij ook evalueren.

Aanvullend zal/zullen:

- Hypothese gerelateerde immuun parameters worden geanalyseerd in het bloed, de tumor en de T-cellen van de patiënten.
- Er onderzoek worden gedaan naar de mogelijke werkingsmechanismen van de verschillende behandelingen.
- Er immuunmonitoring worden gedaan op de toegediende T cellen.
- Een prognostische biomarker profiel zal worden onderzocht.
- Eventuele verbanden tussen de klinische respons en de eerder genoemde hypothese gerelateerde immuun parameters worden onderzocht.

Onderzoeksopzet

ACTME is een door de onderzoekers geïnitieerde fase I/II klinische studie, die in één behandelcentrum plaats zal vinden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Een metastase zal worden verwijderd om tumor infiltrerende lymfocyten te kweken en eventueel ook een autologe tumorcellijn. Zeven dagen voor de eerste TIL infusie start de patiënt met injecties met interferon-alpha die worden voorgezet gedurende in totaal 11 weken. T-cellen worden toegediend als drie opeenvolgende infusies met elk een interval van drie weken. Als de patiënt geen progressieve ziekte heeft bij de evaluatie na de eerste cyclus van drie T-cel infusies plus interferon-alpha, dan kan een tweede cyclus van T-cel infusies met interferon-alpha worden toegediend, deze cyclus zal precies zo worden toegediend als de eerste cyclus. Twee weken na de operatieve ingreep (vier weken voor de start van de eerste T-cel infusie) zal worden gestart met anti-PD1 (nivolumab) infusies, deze zullen gedurende de gehele periode om de 2 weken gegeven worden. Indien de patiënt hier klinisch voordeel van ondervindt kan er in samenspraak met de behandelend arts voor gekozen worden om de behandeling met nivolumab ook na de T-cel infusies nog te continueren voor maximaal 2 jaar (standaard behandeling).

Inschatting van belasting en risico

Ondanks de recente ontwikkelingen met betrekking tot nieuwe behandelopties waaronder BRAF-remmers (vemurafenib) en anti-CTLA4 en PD-1 antilichamen (ipilimumab, nivolumab) hebben patiënten met uitgezaaid melanoom nog steeds een slechte prognose. Uit resultaten van studies in melanoompatienten behandeld met tumor infiltrerende lymfocyt (TIL) infusies tonen aan dat Adoptieve T-celtherapie (ACT) een veelbelovende behandeloptie is. Deze studies zijn uitgevoerd in drie onafhankelijke centra in het buitenland (NIH, Bethesda, USA, Sheba Hospital, Israël en Herlev Hospital, Copenhagen, Denemarken), in het NKI te Amsterdam en door ons in het LUMC, waarbij tumorreactieve T-cellen worden geïnfundeerd. Afhankelijk van de voorbehandeling (lymfopenie inducerende conditionering) kan in de helft van de behandelde patiënten een respons worden

verkregen. Belangrijk is dat de verkregen respons na ACT vaak duurzaam is en de belasting en bijwerkingen beperkt zijn. De meerderheid van de gemelde bijwerkingen in de eerder genoemde studies kunnen worden toegeschreven aan de uitgebreide lymfodepleterende voorbehandeling en/of hoge doseringen IL-2, chemotherapie en/of bestraling die worden toegepast in deze protocollen. Deze conditionering en behandeling met IL-2, chemotherapie of bestraling worden niet toegepast in ons protocol, waardoor de gerelateerde risico's na behandeling minimaal zijn. Melanoom-reactieve T-cellen kunnen ook reactief zijn tegen specifieke antigenen aanwezig op goedaardige melanocyten en andere niet-kwaadaardige cellen wat kan resulteren in auto-immuun verschijnselen zoals vitiligo (depigmentatie van de huid). Overige bijwerkingen na behandeling met melanoom-reactieve T-cellen zijn echter niet waargenomen in onze fase I/II trial en ook niet gerapporteerd voor de patiënten die met een vergelijkbaar protocol zijn behandeld in de VS, Israël en Denemarken. Uit contact met andere centra in het buitenland weten we dat de combinatie van T-cellen (met het meer toxische schema van lymphodepleterende chemotherapie en IL-2) in combinatie anti-PD1 niet leidt tot substantieel andere bijwerkingen dan van de T-cel therapie of anti-PD1 apart. Ook weten we van contact met onderzoekers in Pittsburgh dat de combinatie van anti-PD1 met hogere doseringen Peginterferon alpha goed wordt verdragen door 32 patiënten met gemetastaseerd melanoom. Graad 3-4 bijwerkingen door behandeling met Nivolumab zijn relatief zeldzaam. De meeste bijwerkingen die optreden zijn immuungerelateerde bijwerkingen aan de huid, lever, nieren, darmstelsel, longen en endocriene organen.

Belasting voor de patient:

Voor behandeling zal de patient een operatie ondergaan waarbij een makkelijk toegankelijke metastase zal worden verwijderd. Voor het generen van tumorspecifieke T-cellen en voor evaluatie van de immuunrespons zal een aantal bloedafnames worden verricht. Een week voor de eerste T cel infusie start de patient met dagelijkse subcutane injecties van IFN-alpha en deze zullen in totaal gedurende elf weken worden gegeven. In totaal zullen drie T-cel infusies met een tussenpoos van drie weken worden gegeven. Indien erop het moment van evaluatie na de eerste cyclus geen progressieve ziekte wordt waargenomen, kan een tweede cyclus van drie T-cel infusies worden gegeven exact hetzelfde als de eerste cyclus. Tijdens de eerste cyclus van drie T cel infusies zal de patient gedurende de eerste infusie 24 uur worden opgenomen. Indien er geen complicaties optreden volstaat een dagbehandeling voor toediening van de tweede en derde gift van de eerste cyclus en de gehele tweede cyclus.

Twee weken na de operatieve ingreep (vier weken voor de start van de eerste T cel infusie) zal patient starten met een tweewekelijkse nivolumab infusie, bij positief effect kan deze behandeling twee jaar worden voortgezet voor maximaal twee jaar.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
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)

1. Leeftijd * 18 jaar
2. Histologisch of cytologisch bewezen gemetastaseerd huidmelanoom
3. Melanoom moet passen binnen een van de volgende stadia volgens AJCC 2009 stadiering:
 - Niet resectabel regional gemetastaseerd emlanoom, stadium III volgens de AJCC 2009 classificatie
 - Stadium IV melanoom, d.w.z. op afstand gemetastaseerde ziekte en normaal LDH
4. Patienten met hersenmetastasen moeten tenminste 2 maanden neurologisch stabiele zijn en mogen geen dexamethason gebruiken

5. Aanwezigheid van meetbare ziekte volgens RECIST versie 1.1
6. Een verwachte overleving van tenminste 3 maanden
7. WHO prestatie score van *1
8. Binnen de afgelopen twee weken voor de eerste dag van de studie moeten de lab parameters binnen de normale range vallen, behalve de volgende lab warden, deze moeten binnen de hieronder aangegeven grenzen vallen:
 Lab Parameter Range
 Hemoglobine * 6,0 mmol/l
 Granulocyten * 1,500/μl
 Lymphocyten * 700/μl
 Bloedplaatjes * 100,000/μl
 Creatinine klaring * 60 min/ml
 Serum bilirubine * 40 mol/l
 ASAT en ALAT * 5 x the normal upper limit
 LDH * 2 x the normal upper limit
9. Testen op virussen:
 - Negatief voor HIV type *, HTLV en TPHA
 - Geen HBV antigenen of antilichamen tegen HBc in het serum
 - Geen antilichamen tegen HCV in het serum
10. Patient is in staat en bereid om een geschreven toestemming te tekenen
11. Progressieve ziekte onder voorgaande behandelingen met bijvoorbeeld BRAF-remmers, MEK-remmers of immunotherapie, waaronder anti-PD1. Systemische behandelingen moeten echter wel tenminste vier weken voor deelname aan de studie zijn beëindigd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten met hersenmetastasen die neurologisch instabiel en/of dexamethason gebruiken
2. Klinisch significant hartfalen (NYHA klasse III of IV)
3. Andere serieuze of chronische ziekten, bijvoorbeeld actieve infecties die het gebruik van antibiotica behoeven, bloedziekte, of andere condities die behandeling behoeven met medicatie die niet samengaat met de studiemedicatie
4. Actieve immuundeficiente of auto-immuunziekte die behandeling met immuunsuppressiva behoeft. Vitiligo is geen exclusie criterium
5. Andere maligniteit gedurende de 2 jaar voorafgaand aan studiedeelname, behalve de behandeling van niet-huid melanoom en in situ cervixcarcinoom
6. Mentale beperking die de mogelijkheid om geschreven toestemming te geven en te voldoen aan studievereisten vermindert
7. Gebrek aan mogelijkheden om mee te doen aan follow-up
8. Zwangerschap of het geven van borstvoeding
9. Patienten met een ziekte waarvoor zij systemische behandeling met of corticosteroiden (>10mg per dag prednison of equivalent) of een ander immuunsuppressief middel behoeven binnen 14 dagen vanaf start behandeling. Inhalatie of smeerbare steroiden en adrenale steroiden vervanging >10mg per dag prednison equivalent zijn toegestaan in afwezigheid van een actieve auto-immuunziekte

10. Enige serieuze of ongecontroleerde ziekte of actieve infectie die, naar de mening van de onderzoeker, die ervoor kan zorgen dat de patient meer van de onderzochte middelen toegediend zal krijgen of ervoor zorgt dat de patient de onderzochte middelen niet zal kunnen krijgen
11. Bekende allergie voor penicilline of streptomycine (deze worden gebruikt tijdens het opgroeien van de T cellen)

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 25

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Somatische cellen autoloog

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Opdivo

Generieke naam: Nivolumab

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Roferon A

Generieke naam: Interferon alpha-2a

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-10-2017

Soort: Eerste indiening

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

Afgewezen

Datum: 26-10-2017

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

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2016-004426-41-NL
CCMO	NL63381.000.17