

Een [18F]FB-IL2 PET-scan van tumorinfiltrerende T-cellen als ondersteuning voor behandelbeslissingen bij patiënten met een uitgezaaid melanoom

Gepubliceerd: 31-10-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Als cytotoxische T cellen worden geactiveerd, gaan ze receptoren produceren, waaraan het geneesmiddel Proleukin (interleukine-2; IL2) kan binden. Wij hebben een kortlevend radioactief label aan Proleukin gekoppeld, waardoor de speurstof [18F]FB-IL2...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metastasen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44731

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IL2 beeldvorming van het gemetastaseerd melanoom

Aandoening

- Metastasen

Synoniemen aandoening

Gemetastaseerd melanoom, vergevorderd melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Groningen

Overige ondersteuning: Genentech (Roche), Genentech (Roche) en ZonMw

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immune checkpoint inhibitors, PET-scan, T-cel respons

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

*Bepalen van de kinetiek van de [18F]FB-IL2 PET tracer.

*Bepalen of een [18F]FB-IL2 PET in staat is om een door immunotherapie geïnduceerde immuunrespons in melanoom tumoren aan te tonen.

*Het correleren van de opname van de radioactieve speurstof [18F]FB-IL2 in tumoren met het aantal IL2 receptor positieve cellen.

Secundaire uitkomstmaten

*Het correleren van de opname van [18F]FB-IL2 met de respons op behandeling met immunotherapie.

*Het analyseren van heterogeniteit in de immuunrespons tussen verschillende tumor laesies, zoals kan worden vastgesteld op een [18F]FB-IL2 PET-scan.

*Het aantonen van een door immunotherapie geïnduceerde immuunrespons in gezonde weefsels en indien mogelijk deze PET bevindingen te correleren aan orgaan- of weefselspecifieke bijwerkingen.

*Het opstellen van een veiligheidsprofiel en het verrichten van een dosimetrie studie van de [18F]FB-IL2 PET.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Immunotherapie beoogt het immuunsysteem van de kankerpatiënt te stimuleren om zelf de tumoren te bestrijden. Cytotoxische T-cellen spelen hierbij een belangrijke rol, aangezien deze cellen de vernietiging van tumorcellen in gang kunnen zetten.

Tumorcellen kunnen zich echter verdedigen door de T-cellen te inactiveren. Immunotherapie beoogt om T cellen te activeren onder andere door de remming van de T-cellen door tumorcellen op te heffen. Ipilimumab is een standaard behandeling voor patiënten met een uitgezaaid melanoom sinds 2012 en wordt nu ook getest bij andere tumortypen. Helaas reageert maar 10-20% van de melanoompatiënten op ipilimumab en kunnen potentieel levensbedreigende bijwerkingen optreden. De behandeling is ook erg duur: €80.000,- voor 4 infusen per patiënt. Na ipilimumab, zijn ook andere vormen van immunotherapie, namelijk pembrolizumab, nivolumab en de combinatie behandeling van ipilimumab en nivolumab goedgekeurd als behandeling van het gemetastaseerd melanoom. Indien in een vroeg stadium kan worden bepaald welke patiënten op de behandeling reageren, kunnen ineffectieve behandelingen tijdig worden gestopt, bijwerkingen worden voorkomen en onnodige kosten worden bespaard. In dit project willen we hiervoor een PET scan ontwikkelen, waarmee de infiltrerende T-cellen in het hele lichaam kunnen worden afgebeeld. Aanwezigheid van T-cel infiltratie in de tumor is een indicatie voor een effectieve behandeling, maar T-cel infiltratie in normale weefsels kan leiden tot (ernstige) bijwerkingen. Er zijn toenemend aanwijzingen dat de effectiviteit van deze therapieën afhankelijk is van het succesvol infiltreren van de tumor door geactiveerde T cellen.

Doel van het onderzoek

Als cytotoxische T cellen worden geactiveerd, gaan ze receptoren produceren, waaraan het geneesmiddel Proleukin (interleukine-2; IL2) kan binden. Wij hebben een kortlevend radioactief label aan Proleukin gekoppeld, waardoor de speurstof [18F]FB-IL2 ontstaat. We hebben in muizen en ratten laten zien dat [18F]FB-IL2 bindt aan de IL2 receptoren op geactiveerde T-cellen en dat dit met een PET scan kan worden afgebeeld. In dit project willen we [18F]FB-IL2 PET beschikbaar maken voor gebruik in patiënten en aantonen dat deze techniek ook in patiënten T-cel infiltratie in de tumor kan detecteren. Hiertoe zullen we het PET signaal correleren met het aantal geactiveerde T-cellen in tumorbiopten. De [18F]FB-IL2 opname in gezonde weefsels zal worden gerelateerd aan bijwerkingen.

Onderzoeksopzet

In de eerste patienten (maximaal 5) die worden geïncludeerd in de studie wordt een biodistributie onderzoek verricht om de veiligheid van de tracer te

beoordelen. Ook wordt in deze patiënten de optimale scantijd bepaald. In de hoofdstudie (fase 2) worden 25 patiënten met stadium IV gemetastaseerd melanoom 3-wekelijks behandeld met ipilimumab, de combinatie van ipilimumab en nivolumab of pembrolizumab, of 2-wekelijks behandeld met nivolumab conform de standaard patiëntenzorg. Patiënten krijgen een [18F]FB-IL2 PET scan op week 0 (baseline) en week 2 van de behandeling met immunotherapie. In fase 2 van het onderzoek worden twee bipten en 4 bloedmonsters genomen om de scan data te kunnen correleren aan het aantal infiltrerende T-cellen. Bijwerkingen van immunotherapie worden, waar mogelijk, gerelateerd aan de [18F]FB-IL2 opname in normale weefsels en indien bijwerking in huid of dikke darm optreden kan hier, indien patiënt hiervoor toestemming heeft verleend, een biopt van genomen worden. De respons op de behandeling wordt geëvalueerd op basis van reguliere CT scans, die gemaakt worden in week 12 en 16.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie is een [18F]FB-IL2 PET-CT scan die alle patiënten tweemaal zullen ondergaan.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten ontvangen hun standaard behandeling. In het kader van de studie worden 2 extra PET scans gemaakt en zullen in fase 1 van het onderzoek 14 bloedmonsters en in fase 2 van het onderzoek 2 bloedmonsters en 2 bipten worden afgenomen. Deze procedures kunnen meestal worden gecombineerd met de reguliere bezoeken van de patiënt aan het ziekenhuis. De bipten worden genomen van makkelijk toegankelijke metastasen. Bij de PET scans wordt radioactief gelabelde IL2 geïnjecteerd. De stralingsbelasting voor de patiënt is daarbij vergelijkbaar met andere reguliere scans (CT, PET, SPECT) en is verwaarloosbaar t.o.v. de stralingsdosis ten gevolge van radiotherapie. De dosis gelabelde IL2 die wordt toegediend is maximaal 50 *g en is ca. 2,5% van de normale therapeutische dosis Proleukin. Bijwerkingen worden dan ook niet verwacht.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1
Groningen 9713 GZ
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. Schriftelijke geïnformeerde toestemming verleend.
2. Leeftijd van 18 jaar of ouder.
3. Histologisch bevestigd cutaan gemetastaseerd melanoom (stadium IV).
4. Ten minste een, volgens de RECIST 1.1 criteria, meetbare laesie.
5. Ten minste een makkelijk toegankelijke melanoom metastase, die gebiopteerd kan worden.
6. Komt in aanmerking voor behandeling met ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab of de combinatie van ipilimumab en nivolumab.
7. Geen contra-indicatie voor een CT-scan.
8. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status van 0-1.
9. Vruchtbare vrouwen en mannen moeten tijdens de studie betrouwbare anticonceptie methoden gebruiken.
10. Adequate biochemische functie van vitale organen (lever, nier, hart).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Pre-existente auto-immuun ziekte, dat verergerd kan worden door behandeling met immunotherapie.
2. Aanwezigheid van een andere maligniteit dan een gemetastaseerd cutaan melanoom binnen 5 jaar voor start in de studie.
3. Hersenmetastasen die symptomatisch zijn of niet stabiel zijn gedurende 8 weken.
4. Het gebruik van corticosteroiden (aan het begin van de behandeling).
5. Aanwijzingen voor een actieve infectie waarvoor antibiotische behandeling noodzakelijk is..
6. Medicijngebruik dat gecontraïndiceerd is bij immunotherapie.
7. Een bekende acute of vertraagde overgevoeligheidsreactie tegen ipilimumab, nivolumab, of pembrolizumab of hulpstoffen.
8. Onopgeloste toxiciteit vanaf een graad 2 (volgens de NCI CTCAE criteria) van een eerdere antikanker behandeling, met uitzondering van alopecia.
9. Een voorgeschiedenis met een verhoogd cardiovasculair risico.
10. Elke ernstige of onstabiele pre-existente medische, psychologische, familiale, sociologische, of geografische conditie die kan leiden tot niet naleven van het studie protocol, dan wel onwillendheid danwel niet kunnen naleven van studie procedures.
11. Veranderde mentale status, of andere psychiatrische conditie die het begrijpen en interpreteren van geïnformeerde toestemming onmogelijk maken.
12. Zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Diagnostiek

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 20-10-2016

Aantal proefpersonen: 30

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum:	31-10-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-10-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-10-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-12-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Universitair Medisch Centrum Groningen (Groningen)

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	EUCTR2014-003387-20-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02922283

Register

CCMO

ID

NL49939.042.14