

Een gerandomiseerd, dubbelblind fase III onderzoek met peptide-beladen natuurlijke dendritische cellen in vergelijking met placebo als adjuvante behandeling na operatieve behandeling bij hoog-risico melanoom patiënten (stadium IIIB/C).

Gepubliceerd: 14-01-2016 Laatste bijgewerkt: 18-07-2024

De primaire vraagstelling is het effect van adjuvante natuurlijke dendritische cel (nDC) toediening, bij stadium IIIB en IIIC melanoom patiënten na operatieve behandeling, op de recidievrije overleving ten opzichte van placebo. De secundaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON45943

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Melanoom patiënten gelimmuniseerd met Natuurlijke DenDritische Cellen

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

melanoom, moedervlekkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Tumor Immunology

Overige ondersteuning: NWO ZonMw en daarnaast wordt de studie medegefinancierd door Zorg instituut NL, Miltenyi Biotec GmbH stelt materiaal ter beschikking.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: adjuvante behandeling, immuun therapie, melanoom, natuurlijke dendritische cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat is het bepalen of adjuvante nDC toediening de 2-jaars recidievrije overleving verbetert ten opzichte van placebo in gereseceerde stadium IIIB en IIIC melanoom patiënten. Op basis van onze eerdere onderzoeksresultaten verwachten we dat 70% van de patiënten in arm A (nDC toedieningen) recidievrij is na 2 jaar en 50% in arm B (placebo).

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn totale overleving, de veiligheid, immunologische responsen en factoren waardoor variabiliteit in responsen wordt bepaald, de kwaliteit van leven en kosten van de zorg.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het melanoom is een kwaadaardige vorm van huidkanker uitgaande van melanocyten. De standaard behandeling voor stadium III melanoom patiënten bestaat uit een radicale lymfeklierdissectie of alleen schildwachtklierprocedure in geval van minimale positieve lymfeklieren. Ondanks deze chirurgische behandeling is de

kans op terugkeer van de ziekte groot en is de 5-jaars totale overleving beperkt, 67% voor stadium IIIA, 53% voor stadium IIIB and 26% voor stadium IIIC melanoom. Momenteel is er geen adjuvante behandeling beschikbaar die een klinisch voordeel geeft.

Dendritische celtherapie bestaat uit de toediening van autologe dendritische cellen (DC) met de bedoeling om een antigeen-specifieke immuunrespons te induceren. Uit eerdere studies is gebleken dat DC therapie veilig is en minimale bijwerkingen geeft. Recent hebben we aangetoond dat een functionele anti-melanoom-specifieke immuunrespons kan worden geïnduceerd in ongeveer 30% van de melanoom patiënten met afstandsmetastasen maar in 70% van de stadium III melanoom patiënten, een stadium met minder ziekte-load en daarmee minder onderdrukking van het immuunsysteem. Bovendien zagen een significant langere totale overleving na adjuvante DC vaccinatie ten opzichte van gematchte controles, 63.6 versus 31.0 maanden ($p=0.018$; hazard ratio 0.59; 95%CI 0.42-0.84).

De meeste DC studies tot dusverre zijn uitgevoerd met monocyt-afkomstige DC. Echter, moDC zijn niet de optimale bron van DC voor DC vaccinatie studies, vanwege het langdurige kweken en de producten die nodig zijn om uitgerijpt moDC te verkrijgen. Natuurlijke DC (nDC) zijn een goed alternatief, omdat ze geen uitgebreide kweekperiode nodig hebben. In onze eerdere klinische studies met nDC toediening bij gemetastaseerde melanoom patiënten, zagen we veelbelovende resultaten, zowel qua immunologische responsen als overleving. In deze studies werden subsets van nDC separaat toegediend. Op basis van in vitro gegevens en klinische studies, veronderstellen we dat de combinatie van beide subsets potenter zijn in vergelijking met beide subsets alleen toegediend.

Na jaren van optimalisatie van DC therapie is het tijd om DC toedieningen te onderzoeken in een gerandomiseerde studie om het effect van adjuvante DC toediening op de klinische uitkomst van stadium III melanoom patiënten aan te tonen.

Doel van het onderzoek

De primaire vraagstelling is het effect van adjuvante natuurlijke dendritische cel (nDC) toediening, bij stadium IIIB en IIIC melanoom patiënten na operatieve behandeling, op de recidievrije overleving ten opzichte van placebo. De secundaire vraagstellingen betreffen de effecten van nDC op de totale overleving, de veiligheid, bepalen van immunologische responsen en factoren waardoor variabiliteit in responsen wordt bepaald, de kwaliteit van leven en kosten van de zorg ten opzichte van placebo.

Onderzoeksopzet

Dit is een dubbelblind, placebo gecontroleerd fase III onderzoek met nDC toediening versus placebo. Patiënten worden 2:1 gerandomiseerd en gestratificeerd naar stadium van ziekte, BRAF mutatie status, HLA-A2 status, adjuvante radiotherapie en dendritische cel productie centrum.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten in beide armen ondergaan een leukaferese in ronde 1. Patiënten in arm A ontvangen 3 tweewekelijkse intranodale nDC toedieningen (8×10^6 nDC) en 4 DTH (huidtest) intradermale injecties in de 1e ronde. Patiënten in arm B ontvangen 3 tweewekelijkse intranodale placebo toedieningen en 4 DTH intradermale injecties in de 1e ronde. In beide armen zullen 2 biopten (6 mm) worden genomen van de DTH en 1 biopt van de gezonde huid (3 mm) 48 uur na de huidtest. Als patiënten geen recidief van hun ziekte hebben, zal deze cyclus herhaald worden met een interval van 6 maanden tot een totaal van drie cycli, de eventuele 2e en 3e cyclus bevatten geen leukaferese en DTH.

Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op onze eerdere ervaring met nDC verwachten we dat de nDC toedieningen goed zullen worden verdragen. De toxiciteit van (n)DC vaccinatie beperkt zich tot locale reacties op de injectieplaats, temperatuursverhoging en griepverschijnselen (graad 1-2), verwacht wordt dat deze slechts in 30% van de patiënten voorkomen. Naast de leukapherese, de 3 rondes van 3 intranodale toedieningen en de DTH met huidbiopten, zal bij enkele afspraken ongeveer 100 ml bloed worden afgenomen voor monitoring van de immuunrespons en veiligheid.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Grooteplein 26
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Grooteplein 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)

- Histologisch bewezen, gereseceerd stadium IIIB of IIIC huid melanoom (AJCC 2009).
- Lymfe klierdissectie of schildwachtklierprocedure (in het geval van patiënten zonder lymfeklierdissectie gezien minimale schildwachtklier-positieve ziekte) verricht binnen 12 weken voor start van de studie
- Afwezigheid van afstandsmetastasen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Geen gebruik van immuunonderdrukkende intraveneuze of orale medicatie. Cutane en intranasale steroïden zijn toegestaan.
- Geen ongecontroleerde infectieuze ziekten.
- Geen autoimmuunziekten. Type 1 diabetes mellitus, hypothyreoidie ten gevolge van autoimmuun thyreoiditis en huidafwijkingen zijn geen exclusie criteria.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind

Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	01-12-2016
Aantal proefpersonen:	210
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-01-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-03-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-04-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-03-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-12-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2019
Soort:	Amendement

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	EUCTR2015-005322-19-NL
CCMO	NL55823.000.15