

OVACURE Adoptieve T cell therapie in patienten met een recidief ovarium carcinoom

Gepubliceerd: 08-11-2016 Laatste bijgewerkt: 17-04-2024

1. Primair doel: Evaluatie van de veiligheid (toxiciteit) en het immuunmodulerend effect van TIL plus IFN* in patienten met een recidief epithelial ovarium carcinoom (EOC) en bepalen van de optimale dosering IFN* die samen met chemotherapie kan...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasma maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46179

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OVACURE

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasma maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

Epitheliaal Ovarium Carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Grant Ovacure

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: chemotherapie, recidief ovarium carcinoom, T cel therapie, TILs

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

het primaire eindpunt van deze fase I studie is evalueren van toxiciteit van Adoptive T cell therapie in combinatie met IFN* volgens CTCAE versie 4.0 criteria.

Voor symptomatische platinum gevoelige patienten zal dit worden bestudeerd in 3 cohorten met een gereduceerde INF* dosering.

Voor deze 3 cohorten zal een fase I design worden gevolgd:

Bij het optreden van een dosis -limiterende toxiciteit (DLT) in 1/3 patienten binnen een cohort, dan zullen 3 additionele patienten binnen dat cohort worden behandeld. Als een DLT gebeurt in 2/3 of 2/6 patienten, zal het vorige dosis cohort worden uitgebreid tot minimaal 6 patienten.

DLT is als volg gedefinieerd:

Elke DLT moet een toxiciteit zijn rereleerd aan de bestudeerde interventie (ACT plus IFNa)

Hematologisch

* Absolute neutrophil count (ANC) < $0.5 \times 10^9/L$ minimaal 7 dagen

* Febriele Neutropenie (ANC < $1.0 \times 10^9/L$, fever > 38.5oC)

* Thrombocyten < $25 \times 10^9/L$

* Bloeding tgv thrombocytopenie

Niet-Hematologisch:

* Diarree > Graad 3 ondanks loperamide gebruik * 2 weeks

* Misselijk / braken > graad 3 ondanks optimaal gebruik van anti-emetica, * 2 weeks.

* Andere graad 3 / 4 behandeling gerelateerde effecten

Secundaire uitkomstmaten

Klinische response volgens RECIST 1.1 en immune response criteria (irRC)

progression free survival (PFS) en overall survival (OS).

Clinical benefit is gedefinieerd als Stable Disease (SD), Partial Response (PR), or Complete response (CR).

Analyse van CA125, (geïnduceerde) immuun parameters in bloed, serum en in de T cellen die worden gebruikt voor infusie en de primaire tumor.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De 5 jaars overleving van patienten met en epitheliaal ovarium carcinoom is ondanks standaard behandeling met chirurgie en zo nodig perioperatief chemotherapie 35% en er is behoefte aan een verbeterde behandeling. Het succesvolle gebruik van TIL therapie bij melanoom en de duidelijke correlatie tussen T-cel infiltratie en ziekte progressie bij patienten met ovarium kanker suggereert dat ovarium kanker ook gevoelig kan zijn voor TIL therapie. Om optimale en vitale TIL te verkrijgen combineren we TIL infusies met lage dosering interferon-alpha (IFN*). deze combinatie heeft een zogenaamd 'clinical benefit' bij 50% van de melanoom patienten die werden behandeld met ACT gebruik makend van PBMC-verkregen tumor-specifieke T cellen [Verdegaal et al Canc.Immunol. Immunoth. 2011]. Tevens werd ook 'clinical benefit' behaald in patienten die werden behandeld met uit de tumor-verkregen TIL plus IFN* [Verdegaal in press]. Aangekomen in de tumor wordt het antitumor effect van T-cellen beïnvloed door de aanwezigheid van immunosuppressieve myeloïde cellen in de tumor-microenvironment. Van onze klinische studies in patienten met recidief cervix carcnoom weten we dat het aantal circulerende myeloïde cellen (macrophagen en MDSC) is toegenomen in deze patienten, maar dat na carboplatin en paclitaxel bevattende chemotherapie het myeloïde cell compartment

normaliseert tot waardes verkregen in gezonde personen. Dit zagen we ook in patiënten met een recidief ovarium carcinoom die werden behandeld met gemcitabine. Essentieel, we toonden dat chemotherapie en immuuntherapie een excellente combinatie vormden. Deze verandering in myeloïde cellen zien we ook in patiënten met een recidief ovarium carcinoom. Daar deze patiënten ook worden behandeld met carboplatin+paclitaxel of gemcitabine, verwachten we een betere chemotherapie geïnduceerde normalisatie van de myeloïde cel populatie en daarmee een betere response op de immuuntherapie. Derhalve bestuderen we of de combinatie TIL + lage dosering IFN* en chemotherapy een 'clinical benefit' kan geven in patiënten met een recidief epitheliaal ovarium carcinoom.

Doel van het onderzoek

1. Primair doel: Evaluatie van de veiligheid (toxiciteit) en het immuunmodulerend effect van TIL plus IFN* in patiënten met een recidief epithelial ovarium carcinoom (EOC) en bepalen van de optimale dosering IFN* die samen met chemotherapie kan worden gegeven.
2. Secundair:
 - a. Evaluatie van de klinische respons (volgens RECIST 1.1 criteria) en immune response criteria (irRC)), progression free survival (PFS) en overall survival (OS).
 - b. Immunologische parameters worden geevalueerd en gecorreleerd aan klinische response parameters.

Onderzoeksopzet

Fase I klinische studie interventie studie. de veiligheid, toxiciteit, immunologische en klinische reponse worden geevalueerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

TIL worden gekweekt van tumor materiaal verkregen bij de primaire chirurgie (patiënten met stadium IIC en IV), of biopt (patiënten met stadium IIB-IV bij wie geen materiaal bij primaire chirurgie is afgenomen). Patiënten met platinum gevoelig recidief ovarium carcinoom (n=6-18): Patiënten worden behandeld met TIL infusie + IFN> in combinatie met chemotherapie (carboplatin en paclitaxel). TIL infusie vindt plaats als hierboven beschreven. Met als doel de toxiciteit te verminderen en daar we niet weten of de standaard dosis IFN> plus ACT als gebruikt in patiënten met een melanoom zonder chemotherapie wordt getolereerd met chemotherapie, bestuderen we TIL plus chemotherapie in 3 cohorten: met een gereduceerde dosis IFN> (3×10^6 U om de dag, n=3), met de standaard dosis IFN> (3×10^6 U dagelijks, n=3) en met gepegyleerd- IFN> (PEG-Intron, 0,5 >g/kg (maximum dosis 50 >g), 1x/week, n=3). Patiënten met platinum resistente ziekte (n=6): patiënten worden behandeld met TIL infusie + de optimale IFN> dosering ,zoals vastgesteld in de 3 cohorten patiënten met een platinum gevoelig EOC, gecombineerd met standaard chemotherapie, gemcitabine.

Inschatting van belasting en risico

Risico

Het risico van studie deelname is toxiciteit van de ACT plus IFNa. Voor de meeste patiënten zal weefsel verkregen worden bij de primaire chirurgie en voor een enkele patient zal een extra biopt nodig zijn. Dit kan pijnlijk zijn en resulteert zelden in een bloeding of infectie.

Belasting: Patiënten komen extra naar het ziekenhuis voor de TIL toediening waarbij ze de eerste keer een nacht overblijven.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
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)

Leeftijd * 18 jaar.

2. Histologisch bewezen epitheliaal ovarium carcinoom.

3. Recidief ovarium carcinoom.

4. Meetbare ziekte progressie volgens RECIST versie 1.1 of een verhoogd CA125 > 2 keer de upper normal limit (UNL) binnen 3 maanden en bevestigd.

5. Verwachte overleving van minimaal 3 maanden.

6. WHO performance status 0-2.

7. Twee weken voor studie dag 0, laboratorium parameters moeten binnen de normale range zijn, muv onderstaande parameters die in de volgende range moeten zijn:

Lab Parameter Range

Hemoglobine * 6,0 mmol/l

Granulocyten * 1,500/ μ l

Lymphocyten * 700/ μ l

Trombocyten * 100,000/ μ l

Creatinine klaring * 50 min/ml

Serum bilirubine * 40 μ mol/l

ASAT and ALAT * 5 x the normal upper limit

LDH * 2 x the normal upper limit

8. Virale testen:

Negatief voor HIV type 1/2, HTLV en TPHA

Geen HBV (hepatitis B virus) antigeen of antilichamen tegen HBc in het serum

Geen antilichamen tegen HCV (hepatitis C virus) in het serum

9. In de mogelijkheid en welwillend om een schriftelijk informed consent te geven.

10. eerdere behandeling, inclusief immunotherapie bv met anti-PD(L)1, is toegestaan, maar systeem therapie en radiotherapie moet minimaal 2 weken voor studie entry gestaakt zijn.

11. Patients moeten PD hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patienten met hersen metastasen

2. Klinisch significante hart ziekte (NYHA Class III of IV).

3. Andere serieuze acute of chronische ziekte, bv actieve infectie welke antibiotica behoeft, bloedings ziekten, of andere condities die medicatie vereist welke niet toegestaan is in deze studie.

4. Actieve immunodeficientie of autoimmuun ziekte waarvoor immuunsuppressiva nodig zijn. Vitiligo is geen exclusie criteria.

5. Andere maligniteit binnen 2 jaar voor studie start, muv behandelde niet-melanoom huid kanker en in situ cervix carcinoom.

6. Mentale impairment welke de mogelijkheid van informed consent en de compliance aan de studie kan compromitteren .
7. gebrek aan mogelijkheid voor follow up.
8. Zwanger of borstvoeding.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 24

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Somatische cellen autoloog

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Carboplatin

Generieke naam: Carboplatin

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Gemzar

Generieke naam: Gemcitabine

Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: Roferon A

Generieke naam: Interferon alpha-2

Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Taxol
Generieke naam:	Paclitaxel
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Afgewezen	
Datum:	19-05-2017
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	EUCTR2016-002404-25-NL
CCMO	NL56136.000.16