

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

Gepubliceerd: 12-10-2017 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Primair: • Evaluatie van de veiligheid van TIL, alleen of in combinatie met IFN α , in patiënten met een recidief platinum gevoelig ovarium carcinoom gedurende de behandeling met standaard chemotherapie (carboplatin en paclitaxel). Secundair: •...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON46501

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OVACURE

Aandoening

- Voortplantingsorgaanneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

eierstok kanker, Epitheliaal Ovarium Carcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: OVACURE

Onderzoeksproduct en/of interventie

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

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

TIL (plus $\text{INF}\alpha$) gerelateerde toxiciteit volgens NCI CTCAE v4.03 richtlijn.

Secundaire uitkomstmaten

Tekenen van klinische activiteit:

- o Response rate volgens RECIST 1.1 en irRC
- o Disease control rate (DCR: CR+PR+SD) bij 6 maanden
- o Progressie vrije overleving en overleving
- o Analyse van de onderliggende mechanismen (immuun modulatie door chemotherapie, TIL en $\text{IFN}\alpha$ en T-cel reactiviteit).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De 5-jaars overleving van patiënten met een epitheliaal ovarium carcinoom (EOC) is ondanks standaard behandeling met chirurgie en zo nodig perioperatieve chemotherapie slechts 35%. Derhalve is er een erg sterke behoefte aan een betere behandeling voor patiënten met een recidief EOC. De duidelijke correlatie tussen T-cel infiltratie en ziekte progressie bij patiënten met ovarium kanker suggereert dat ovarium kanker ook gevoelig kan zijn voor tumor infiltrerende T-cel (TIL) therapie [Zhang et al, NEJM, 2003, Hwang, WT Gynecol Oncol 2012].

Wij en andere onderzoeksgroepen hebben reeds aangetoond dat het goed mogelijk is om TIL te verkrijgen van patiënten met EOC [IM Svane ESMO 2017, John Haanen persoonlijke communicatie; Verdegaal ongepubliceerde data].

Van onze klinische studies in patiënten met een recidief cervix carcinoom weten we dat het aantal circulerende myeloïde cellen (macrofagen en MDSC) is toegenomen, maar dat na carboplatin en paclitaxel bevattende chemotherapie het myeloïde cel compartiment normaliseert tot waardes verkregen in gezonde personen. Dit zagen we ook in patiënten met een recidief ovarium carcinoom die

werden behandeld met chemotherapie. Essentieel is ook dat we hebben aangetoond dat chemotherapie en immuuntherapie een excellente combinatie vormen. Het voorkeurs tijdsframe voor start van de immuuntherapie, gebaseerd op daling van myeloïde cellen en stijging van lymfocyten en T-cel functie, was 2 weken na de 2e chemokuur [Welters, Sci Transl Med, 2016]. We verwachten op dat tijds punt een door chemotherapie geïnduceerde normalisatie van de myeloïde cel populatie en daarmee een betere respons op de immuuntherapie.

In de huidige studie willen we daarom de haalbaarheid en veiligheid van TIL infusie tijdens chemotherapie testen. Indien veilig wordt bij het 2e patiënten cohort IFN α toegevoegd aan de TIL infusies. Omdat van IFN α is beschreven dat het activatie en proliferatie van CD8+ T-cellen en remming van regulatoire T-cellen kan geven, plus herkenning van tumorcellen door TIL kan verhogen, hopen we zo het effect van TIL therapie verder te verbeteren. In een eerdere klinische studie, bij een kleine groep patiënten met een gemetastaseerd melanoom, heeft deze TIL en IFN α combinatie klinisch effect laten zien bij de helft van de patiënten [Verdegaal et al Canc.Immunol. Immunoth. 2011].

Doel van het onderzoek

Primair:

- Evaluatie van de veiligheid van TIL, alleen of in combinatie met IFN α , in patiënten met een recidief platinum gevoelig ovarium carcinoom gedurende de behandeling met standaard chemotherapie (carboplatin en paclitaxel).

Secondair:

- Bestuderen van tekenen van klinische activiteit (response rate, ziekte controle rate, progressie vrije overleving en overleving) en analyse van de onderliggende mechanismen (immuun modulatie door chemotherapie, TIL en IFN α en T-cel reactiviteit).

Onderzoeksopzet

Prospectieve, single center, open label, fase I, interventie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort 1 (n=3-6): toevoegen van TIL aan chemotherapie (carboplatin+paclitaxel). TIL worden toegediend 2 weken na de 2e, 3e en 4e chemokuur. Cohort 2: (n=3-6) toevoegen van TIL plus interferon-alfa aan chemotherapie (carboplatin+paclitaxel). TIL worden toegediend 2 weken na de 2e, 3e en 4e chemokuur en IFN α ; wordt dagelijks toegediend voor 12 weken gedurende de TIL behandeling.

Inschatting van belasting en risico

Risico:

Het risico van studie deelname is toxiciteit van de TIL, al dan niet in

combinatie met de IFN α , in combinatie met standaard chemotherapie.
Voor de meeste patiënten zal weefsel verkregen worden bij de primaire chirurgie. Voor een enkele patiënt zal een extra biopsie nodig zijn. Dit kan pijnlijk zijn en kan zeer zelden tot een bloeding of infectie leiden.

Belasting:

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

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 $\geq$ 18 jaar.
 - Histologisch bewezen epitheliaal ovarium carcinoom.
 - OVACURE: Recidief ovarium carcinoom. Pre-OVACURE: patiënten met een stadium IIIc of IV EOC die in de eerste lijn worden behandeld kunnen deelnemen aan de pre-ovacure voor TIL preservatie bij standaard chirurgie voor eventueel later (in geval van recidief ziekte) gebruik in OVACURE.
 - Meetbare ziekte progressie volgens RECIST versie 1.1 of een verhoogd CA125 > 2 keer de upper normal limit (UNL) binnen 3 maanden en bevestigd.
 - Verwachte overleving van minimaal 3 maanden.
 - WHO performance status 0-2.
- Twee weken voor studie dag 0, laboratorium parameters moeten binnen de normale range zijn:
- Hemoglobine $\geq 6,0$ mmol/l
 - Granulocyten $\geq 1,500/\mu\text{l}$
 - Lymphocyten $\geq 700/\mu\text{l}$
 - trombocyten $\geq 100,000/\mu\text{l}$
 - Creatinine clearance ≥ 50 ml/min
 - Serum bilirubine ≤ 40 $\mu\text{mol/l}$
 - ASAT en ALAT $\leq 5 \times$ the normal upper limit
 - LDH $\leq 2 \times$ the normal upper limit
- Virale testen: Negatief voor HIV type 1/2, HTLV en TPHA. Geen HBV (hepa66s B virus) antigeen of antilichamen tegen HBc in het serum. Geen antilichamen tegen HCV (hepatitis C virus) in het serum.
 - In de mogelijkheid en welwillend om een schriftelijk informed consent te geven.
 - Eerdere behandeling, inclusief Immunotherapie bv met anfi-PD(I)1, is toegestaan, maar systeem therapieën radiotherapie moet minimaal 2 weken voor studie start gestaakt zijn. Patients moeten progressieve ziekte hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Hersen metastasen
- Klinisch significante cardiale ziekte (NYHA Class III of IV).
- 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.
- Actieve immunodeficientie of autoimmuun ziekte waarvoor immuunsuppressiva nodig zijn. Vitiligo is geen exclusie criteria.
- Andere maligniteit binnen 2 jaar voor studie start, mv behandelde niet-melanoom huid kanker en premaligne ziekte.
- Mentale impairment welke

de mogelijkheid van informed consenten de compliance aan de studie kan compromitteren
-Gebrek aan mogelijkheid voor follow up.
Zwanger of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Beëindigd

(Verwachte) startdatum: 12-11-2018

Aantal proefpersonen: 12

Type: Werkelijke 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: Roferon A

Generieke naam: Interferon alpha-2a

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: 12-10-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2018

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2019

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	EUCTR2016-002404-25-NL
CCMO	NL63434.000.17