

Ontwikkeling van een laboratorium methode om een nieuwe anti-kanker behandeling met behulp van een patiënt zijn eigen witte bloedcellen mogelijk te maken

Gepubliceerd: 03-08-2016 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

Het primaire doel van de studie is het ontwikkelen van een celtherapie productie protocol, dat in overeenstemming is met GMP (good manufacturing practice) regels, waarmee een autoloog T-cel product gericht tegen tumor-specifieke neoantigen gemaakt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Overige aandoening
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON47022

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Protocol ontwikkeling voor gepersonaliseerde adoptieve T-cel therapie

Aandoening

- Overige aandoening
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

blaaskanker, eierstokkanker, hoofd/halskanker, Longkanker, melanoom

Aandoening

Immuuntherapie ontwikkeling

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Vergoeding door het bedrijf NEON Therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Immunotherapie, neoantigenen, T-cellen, therapie protocol ontwikkeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoek variabele per patiënt zal het aantal en de proportie T-cel responsen zijn die opgewekt kunnen worden tegen de neoantigen die voorspelt zijn op basis van het autologe tumor mutanoom van de patiënt.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksvariabelen zullen de proportie, fenotype, en functionaliteit van de geïnduceerde T-cellen zijn, zoals gekarakteriseerd met behulp van functionele assays en flow cytometrie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Recente onderzoeksresultaten hebben laten zien dat herkenning door het immuunsysteem van neoantigenen (antigenen afgeleid van gemuteerde kankereiwitten) een grote rol spelen in de anti-tumor T-cel responsen. Bewijs hiervoor is gezien tijdens checkpoint blokkade therapie (bv anti-PD-1, anti-PD-L1, en anti-CTLA-4 behandelingen) en adoptieve T-cel therapie waar volledige en duurzame klinische responsen werden geobserveerd.

In het merendeel van de gevallen zijn neoantigenen uniek per tumor, wat leidt tot de noodzaak om therapeutische strategieën die gericht zijn op neoantigenen te ontwikkelen op een patiënt-individuele basis. Ook zijn neoantigen unieke therapeutische targets aangezien zij alleen tot expressie komen in de tumor en

niet in normaal weefsel. Van dit principe kan gebruik worden gemaakt in de ontwikkeling van nieuwe immuuntherapieën, waaronder gepersonaliseerde adoptieve T-cel therapie. Bij de strategie die wordt voorgesteld in deze studie, zullen autologe T cellen die gericht zijn tegen een panel van neoantigenen die specifiek zijn voor de patiënt zijn tumor ex vivo geactiveerd en geëxpandeerd worden. Na het opgroeien van deze T-cellen tot grote aantallen, zullen de cellen teruggegeven worden aan de patiënt als een adoptieve cel therapie. De huidige studie heeft als doel een protocol te ontwikkelen waarmee dit bereikt kan worden, in voorbereiding op een klinische studie die de veiligheid en effectiviteit van deze behandeling zal gaan testen.

Doel van het onderzoek

Het primaire doel van de studie is het ontwikkelen van een celtherapie productie protocol, dat in overeenstemming is met GMP (good manufacturing practice) regels, waarmee een autoloog T-cel product gericht tegen tumor-specifieke neoantigenen gemaakt kan worden. Het secundaire doel van de studie is om deze tumor-actieve T-cellen verder te karakteriseren en hun aantal, fenotype, en functionaliteit te verbeteren.

Onderzoeksopzet

Dit is een non-therapeutische interventie studie die gebruik maakt van patiënten materiaal om een protocol voor gepersonaliseerde adoptieve T-cel therapie te optimaliseren. Dit protocol behelst het gebruik van autologe antigeen-presenterende cellen (bv monocyte-afgeleide dendritische cellen) die de tumor-specifieke neoantigenen kunnen presenteren om de lymfocyten te stimuleren. Alle cellen die in dit protocol gebruikt worden zullen worden geïsoleerd uit het aferese product of een 200 ml bloedmonster van de patiënt.

Inschatting van belasting en risico

Het bloedmonster dat zal worden afgenomen tijdens de screening fase van de studie en het 10 ml bloedmonster dat zal worden afgenomen aan de start van de studie zal worden gecombineerd met behandelings-gerelateerde bloedafnamen indien mogelijk en zou daarom niet tot een extra belasting van de patiënt moeten leiden. De 15 liter aferese procedure zal ongeveer 2 tot 3 uur in beslag nemen en kan tot wat ongemak leiden wanneer het vereiste infuus wordt ingebracht. De aferese procedure zou niet tot enige toxiciteit moeten leiden, maar patiënten kunnen wat ongemak ervaren zoals een droge mond als gevolg van een kleine hoeveelheid citraat in hun bloed na de procedure. Wanneer een tumorbiopsie wordt afgenomen tijdens een routine onderzoek of therapeutische/palliatieve operatie, dan zou dit geen extra belasting voor de patiënt moeten geven aangezien deze handeling dan onderdeel is van een reeds geplande ingreep. Wanneer een tumorbiopsie wordt afgenomen uitsluitend voor deze studie dan is de verwachting dat dit ongeveer 30 minuten in beslag neemt.

Patiënten kunnen wat ongemak ervaren als gevolg van de bioptafname (bv blauwe plekken of pijn) en er is een kleine kans op complicaties (bv een infectie of bloeding). Daarom wordt het biopt alleen afgenomen van plekken die veilig toegankelijk zijn. Om de veiligheid van de patiënt te waarborgen zullen standaard procedures gevolgd worden in het geval dat complicaties zich voordoen.

De ontwikkeling van het protocol zal zoveel als mogelijk gebeuren met behulp van lichaamsmateriaal van gezonde donoren. Echter, deze studie kan alleen plaatsvinden bij de beschreven studiepopulatie aangezien er bevestigd zal moeten worden dat het ontwikkelde protocol werkt met patiëntmateriaal. Bovendien zullen de resultaten zoals gezien met patiëntmateriaal een verplicht onderdeel zijn van een klinische studie applicatie om de haalbaarheid en veiligheid van deze procedure aan te tonen.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
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)

- a. Leeftijd ≥ 18 jaar
- b. Ondertekend informed consent formulier
- c. Histologisch bewezen niet kleincellig longcarcinoom, melanoom, blaas, eierstok of hoofd/hals kanker
- d. Performance score WHO 0 of 1 bij studie inclusie
- e. Een indicatie en fit genoeg bevonden voor een routine diagnostisch onderzoek of een therapeutische of palliatieve operatie gedurende welke een tumorbipt kan worden afgenomen) of aanwezigheid van een uitzaaiing waarvan veilig een histologisch bipt kan worden afgenomen
- I. Patiënten met een uitzaaiing die veilig toegankelijk is volgens een interventie-radioloog*
- II. Patiënten zonder een bloedziekte (zoals hemofilie) of bloedingscomplicaties van bipten, tandarts handelingen of operaties*
- f. Verwachte tumorbipt maat van minstens 5 kernbipten of 100 mm³;* Alleen van toepassing indien er een bipt wordt afgenomen

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- a. Anemie (Hb < 6.0 mmol/L)
- b. Het gebruik van systemische immunosuppressieve medicatie (> 10 mg) (bv prednison, prednisolon, dexamethason) < 6 weken voorafgaand aan bloedafname of tumorresectie
- c. Chemotherapie of radiotherapie < 6 weken voor de aferese of het tumorbipt
- d. Lokale anti-kankerbehandeling van de plek van het tumorbipt in het verleden
- e. Actieve systemische infecties of stollingsziekten
- f. Aanwezigheid van een contra-indicatie voor aferese (thrombocyten $\leq 100 \times 10^9/L$; absolute neutrofielen aantal $\leq 1.5 \times 10^9/L$)
- h. Positieve serologie voor HIV, hepatitis B, hepatitis C, of syphilis

Onderzoekopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Anders

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2016
Aantal proefpersonen:	40
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC NedMec
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

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
CCMO	NL57848.031.16