

Multicentrisch fase 1/2a-studie met T-celreceptorgentherapie bij gemetastaseerd melanoom

Gepubliceerd: 22-03-2012 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Het bestuderen van de veiligheid van de adoptieve overdracht van autologe gemodificeerde T-cellen in stadium IIIc-IV (oog)melanoompatiënten met progressieve ziekte onder standaard therapie. Daarnaast zal de toxiciteit volgens CTC versie 4.0 en de...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47165

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

T-celreceptorgentherapie bij melanoom

Aandoening

- Oogneoplasmata
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, maligne melanoom, oogmelanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Via een grant van het NKI-AVL via Ton Schumacher.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: immunotherapie, melanoom, TCR-gentherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid (CTCAE 4.0) van de TCR-behandeling

Objectieve respons volgens RECIST 1.1.

Secundaire uitkomstmaten

1 jaar progressievrije overleving (PFS) en totale overleving.

Effectiviteit van inductie van tumorspecifieke T-celrespons (gemeten door middel van de hoeveelheid MART1-specifieke T-cellen in perifeer bloed op verschillende tijdstippen na de adoptieve transfer en in tumorbipten wanneer mogelijk).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Preklinische en klinische studies hebben een gunstig effect van T-lymfocyten in melanomen en andere soorten tumoren bewezen. Preklinische muismodellen hebben aangetoond dat niet-reactieve T-cellen tumorreactiviteit kunnen ontwikkelen door de overdracht van T celreceptor (TCR) genen. Drie fase I-studies, die de toepassing van TCR-specifieke melanoomantigenen hebben getest, hebben aangetoond dat genetisch gemanipuleerde cellen kunnen voortbestaan en dat zij een matig klinisch effect geven.

In deze fase I/IIa studie zullen we de haalbaarheid, de veiligheid en de effectiviteit van TCR-gentherapie bij patiënten met een gevorderd (oog) melanoom onderzoeken.

Doel van het onderzoek

Het bestuderen van de veiligheid van de adoptieve overdracht van autologe gemodificeerde T-cellen in stadium IIIc-IV (oog)melanoompatiënten met progressieve ziekte onder standaard therapie. Daarnaast zal de toxiciteit

volgens CTC versie 4.0 en de respons op basis van RECIST 1.1 worden gedocumenteerd.

Het bepalen van de effectiviteit van het induceren van tumorspecifieke T-cel-immuniteit, door de aanwezigheid van Mart-1 specifieke T-cellen in het perifere bloedmonsters te meten op verschillende tijdstippen na de adoptieve overdracht.

Het bestuderen van de objectieve respons bij deze patiëntenpopulatie.

Om te bepalen of de infusie van MART-1 specifieke TCR (1D3 HMCys) getransduceerde cellen leiden tot de ontwikkeling van cytokines.

Het bepalen van de progressievrije overleving en totale overleving.

Onderzoeksopzet

HLA-A2-positieve patiënten zullen leukaferese ondergaan om T-cellen te verkrijgen voor transductie met een Mart-1-specifieke TCR (1D3 HM Cys). Patiënten krijgen een niet-myeloablatieve lymfocytdepleterende voorbehandeling die bestaat uit cyclofosfamide (30 mg/kg/dag x 2 dagen iv) en fludarabine (25 mg/m²/dag iv x 5 dagen). Vervolgens zullen patiënten een intraveneuze toediening van maximaal $2,5 \times 10^{10}$ getransduceerde T-cellen krijgen. Ondersteunende zorg, bestaande uit bloed- of bloedplaatjestransfusies, wordt gegeven totdat er spontaan hematopoietisch herstel optreedt. Een volledige beoordeling van de evalueerbare laesies zal 4, 8 en 12 weken na celinfusie worden uitgevoerd en elke 3 maanden daarna, om de respons volgens RECIST te bepalen.

Bij de eerste gedocumenteerde respons en/of in het geval van (bewezen) progressie na de behandeling worden nogmaals tumorbipten afgenomen om HLA-expressie en melanoomantigenen te bepalen.

Naast veiligheid en effectiviteit, zal de aandacht worden gevestigd op logistiek en timing: planning van leukaferese, opname in het ziekenhuis voor de start van de chemotherapie, timing van getransduceerde T-celinfusie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De patiënten ondergaan leukaferese om autologe T-cellen te isoleren. Deze T-cellen worden getransduceerd met een retrovirale vector die codeert voor het 1D3 HM Cys TCR, en vervolgens worden ze vermeerderd in korte termijn in een ex vivo cultuur. Na voorbehandeling met niet-myeloablatieve chemotherapie, zullen patiënten de autologe TCR getransduceerde T-cellen ontvangen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten met gemetastaseerd (stadium IIIc-IV) melanoom hebben een zeer slechte prognose met een mediane overleving van 9 maanden. In de afgelopen 30 jaar is er tot zeer recent geen of nauwelijks verbetering van de overleving geweest, ondanks de ontwikkeling van vele nieuwe geneesmiddelen en/of behandelopties. Recent werden 2 nieuwe geneesmiddelen voor melanoom goedgekeurd (FDA), te weten

vemurafenib, een orale remmer van een gemuteerd BRAF eiwit, en ipilimumab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen CTLA4 op geactiveerde T-lymfocyten. Beide middelen geven verbetering van de overleving. De responskans op vemurafenib is 50%, maar de duur van de respons is slechts 5-6 maanden wegens resistentie tegen vemurafenib. Complete remissies zijn zeldzaam. Voor ipilimumab bedraagt de responskans 10%. Twintig procent van de patiënten zijn na 2 jaar nog in leven. Ondanks deze belangrijke vooruitgang is er echter nog veel behoefte aan verbetering van de behandeling van deze patiëntengroep.

Adoptieve overdracht van TCR-gengemodificeerde cellen is veelbelovende nieuwe behandeling en een effectieve strategie om een grote hoeveelheid tumorreactieve T-cellen te creëren. Drie recente studies hebben met deze behandeling een klinische respons laten zien (13-45%). Hoewel is aangetoond dat deze behandeling en de toxiciteit goed beheersbaar zijn, kan gemeenschappelijke toxiciteit van niet-myeloablatieve chemotherapie plaatsvinden (beenmergsuppressie waar rode bloedcellen en bloedplaatjes transfusie voor nodig is, verhoogde kans op bacteriële, virale en schimmelinfecties, waarvoor antibiotica gegeven wordt). Als gevolg van de infusie van Mart-1-specifieke T-cellen, kunnen patiënten tekenen van melanoomgeassocieerde auto-immuunziekten zoals vitiligo, gehoorverlies en uveïtis ontwikkelen. Van de laatste twee meer ernstige bijwerkingen, is aangetoond dat ze goed reageren op lokale behandeling met corticosteroïden. Echter, het feit dat deze patiënten een aanzienlijke kans hebben op een duurzame objectieve respons, rechtvaardigt de last en de mogelijke toxiciteit.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

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)

Patiënten moeten ouder zijn dan 18 jaar.

Patiënten moeten inoperabel gemetastaseerd melanoom hebben, inclusief oculair of mucosaal melanoom, die progressief is na standaard behandeling.

Patiënten moeten HLA-A2 positief zijn

De primaire tumor en/of metastase moet positief zijn voor MART-1

Patiënten moeten een klinische performance status hebben van ECOG 0 of 1.

Patiënten van beide geslachten moeten bereid zijn een zeer effectieve methode van anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na ontvangst van de voorbereidende behandeling.

Patiënten moeten in staat zijn het Informed Consent document te begrijpen en te ondertekenen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Levensverwachting van minder dan drie maanden.

Patienten die systemische therapie met corticosteroïden nodig hebben.

Patiënten met een medische geschiedenis van uitzaaiingen in het CZS.

Patienten met vochtophoping in de pleuraholten of ascites.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	13-09-2012
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-03-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-04-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-09-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2017
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-02-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-04-2018
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	EUCTR2011-002941-36-NL
CCMO	NL37327.000.11