

Een open-label, multicenter fase 1/2a-onderzoek voor de beoordeling van de veiligheid en klinische werking van neoantigeen-reactieve T-cellen bij patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker

Gepubliceerd: 26-07-2021 Laatste bijgewerkt: 27-12-2024

Doelstelling(en) en eindpunten De doelstellingen en relevante eindpunten van het onderzoek zijn als volgt: Primair: De veiligheid en verdraagbaarheid beoordelen van ATL001 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab De frequentie en ernst van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Luchtwegaandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON50919

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CHIRON

Aandoening

- Luchtwegaandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

gevorderde niet-kleincellige longkanker, haverscelcarcinoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Achilles therapeutics UK Limited

Overige ondersteuning: Achilles Therapeutics UK Limited

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: klonale neoantigeen-reactieve T-cellen, niet-kleincellige longkanker, TIL-therapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Eindpunt: De frequentie en ernst van bijwerkingen (AE) en ernstige bijwerkingen (SAE) na het verzamelen van weefsel en het toedienen van geneesmiddelen voor lymfodepletie, ATL001 en IL-2.

Secundaire uitkomstmaten

Secundair

Eindpunt(en): De percentsgewijze verandering van de tumorgrootte ten opzichte van baseline na 6 weken, 12 weken en beste verandering ten opzichte van baseline.

- Totaal responspercentage (ORR) (op basis van RECIST v1.1 en imRECIST).
- Tijd tot respons (op basis van RECIST v1.1 en imRECIST).
- Responsduur (op basis van RECIST v1.1 en imRECIST).
- Ziektecontrolepercentage (CR + PR + duurzame SD) (op basis van RECIST v1.1).
- Progressievrije overleving (PFS) (op basis van RECIST v1.1 en imRECIST).
- Totale overleving (OS).

Verkenkend:

1. De aanhoudendheid, het fenotype en de functionaliteit van cNeT beoordelen en

mogelijke verbanden met klinische uitkomsten verkennen

Aantallen, fenotype en functionaliteit meten van immuuncellen in uitgangsmaterialen, tussenproducten en het ATL001-product.

Aanhoudendheid, fenotype en functionaliteit meten van toegediende T-cellen in het perifere bloed.

2. Mogelijke biomarkers beoordelen van klinische werkzaamheid en factoren die de respons beïnvloeden Veranderingen ten opzichte van baseline in aangepaste klonale en subklonale mutatie-/neoantigeen-specifieke circulerende tumor-DNA (ctDNA)-panels.

Mogelijke te verkennen factoren die de respons kunnen beïnvloeden zijn, onder meer: patiëntgebonden factoren, zoals eerdere behandelingen; tumorbiologische factoren, zoals totale mutatielast van de tumor bij baseline, T-celinfiltreet in de tumor, expressie van major histocompatibility complex (MHC) en verlies van heterozygositeit (LOH-HLA), tumorexpressie van PD-L1 en andere immuuncheckpointeiwitten, Lung Immune Prognostic Score en primaire vs. verworven resistentie tegen een PD-1-/PD-L1-remmer; productgebonden factoren, zoals dosis van de cNeT; de engraftment van de cNeT.

3. De productiesnelheid beoordelen alsook factoren die de kwaliteit van ATL001 kunnen beïnvloeden Aantal producten vervaardigd uit de verzamelde monsters.

Redenen voor het niet produceren van producten.

Mogelijke factoren die de kwaliteit van ATL001 beïnvloeden zijn, onder meer: patiëntgebonden factoren, zoals eerdere behandelingen; kwaliteit van het verworven monster; tumorbiologische factoren, zoals expressie van PD-L1 en het TIL-fenotype.

4. Het nut van een aangepaste ctDNA-plasmatest beoordelen Veranderingen ten opzichte van baseline in aangepaste klonale en subklonale mutatie-/neoantigeen-specifieke ctDNA-panels en verbanden met klinische uitkomsten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om te begrijpen of een experimentele behandeling met de naam ATL001 veilig is en voordeel biedt bij volwassen patiënten met NSCLC. Dit is het eerste onderzoek naar ATL001. Experimenteel betekent dat het product nog niet is goedgekeurd door een instantie die nieuwe medicijnen reguleert, en daarom is het niet te koop.

De gepersonaliseerde celtherapie die in dit onderzoek wordt gebruikt, heet ATL001. Het product wordt bereid door een monster van uw kanker te nemen en een unieke set *doelwitten* te identificeren die alleen in de kankercellen en niet in uw normale gezonde cellen voorkomen. Uw immuuncellen worden uit uw tumor gehaald en in grote hoeveelheden in een laboratorium gekweekt. Het eindproduct, ATL001, bestaat uit uw eigen immuuncellen, die deze specifieke kankercellen kunnen herkennen en de kankercellen kunnen doden. Deze cellen worden dan aan u teruggegeven om de kanker te helpen bestrijden.

Doel van het onderzoek

Doelstelling(en) en eindpunten

De doelstellingen en relevante eindpunten van het onderzoek zijn als volgt:

Primair: De veiligheid en verdraagbaarheid beoordelen van ATL001 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab

De frequentie en ernst van bijwerkingen (AE) en ernstige bijwerkingen (SAE) na het verzamelen van weefsel en het toedienen van geneesmiddelen voor lymfodepletie, ATL001 en IL-2.

Secundair: De klinische werkzaamheid beoordelen van behandeling met ATL001 als monotherapie en in combinatie met pembrolizumab

De percentsgewijze verandering van de tumorgrootte ten opzichte van baseline na 6 weken, 12 weken en beste verandering ten opzichte van baseline.

- Totaal responspercentage (ORR) (op basis van RECIST v1.1 en imRECIST).
- Tijd tot respons (op basis van RECIST v1.1 en imRECIST).
- Responsduur (op basis van RECIST v1.1 en imRECIST).

- Ziektecontrolepercentage (CR + PR + duurzame SD) (op basis van RECIST v1.1).
- Progressievrije overleving (PFS) (op basis van RECIST v1.1 en imRECIST).
- Totale overleving (OS).

Verkendend:

1. De aanhoudendheid, het fenotype en de functionaliteit van cNeT beoordelen en mogelijke verbanden met klinische uitkomsten verkennen

Aantallen, fenotype en functionaliteit meten van immuuncellen in uitgangsmaterialen, tussenproducten en het ATL001-product.

Aanhoudendheid, fenotype en functionaliteit meten van toegediende T-cellen in het perifere bloed.

2. Mogelijke biomarkers beoordelen van klinische werkzaamheid en factoren die de respons beïnvloeden Veranderingen ten opzichte van baseline in aangepaste klonale en subklonale mutatie-/neoantigeen-specifieke circulerende tumor-DNA (ctDNA)-panels.

Mogelijke te verkennen factoren die de respons kunnen beïnvloeden zijn, onder meer: patiëntgebonden factoren, zoals eerdere behandelingen; tumorbiologische factoren, zoals totale mutatielast van de tumor bij baseline, T-celinfiltreat in de tumor, expressie van major histocompatibility complex (MHC) en verlies van heterozygositeit (LOH-HLA), tumorexpressie van PD-L1 en andere immuuncheckpointeiwitten, Lung Immune Prognostic Score en primaire vs. verworven resistentie tegen een PD-1-/PD-L1-remmer; productgebonden factoren, zoals dosis van de cNeT; de engraftment van de cNeT.

3. De productiesnelheid beoordelen alsook factoren die de kwaliteit van ATL001 kunnen beïnvloeden Aantal producten vervaardigd uit de verzamelde monsters. Redenen voor het niet produceren van producten.

Mogelijke factoren die de kwaliteit van ATL001 beïnvloeden zijn, onder meer: patiëntgebonden factoren, zoals eerdere behandelingen; kwaliteit van het verworven monster; tumorbiologische factoren, zoals expressie van PD-L1 en het TIL-fenotype.

4. Het nut van een aangepaste ctDNA-plasmatest beoordelen Veranderingen ten opzichte van baseline in aangepaste klonale en subklonale mutatie-/neoantigeen-specifieke ctDNA-panels en verbanden met klinische uitkomsten.

Onderzoeksopzet

Onderzoeksopzet

Dit is een first-in-human, open-label, multicenter fase 1/2a-onderzoek voor het kenmerken van de veiligheid en klinische werking van ATL001, intraveneus toegediend aan tot 50 volwassen patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC).

In cohort A wordt ATL001 toegediend als een enkele dosis met lymfodepletie en een lage dosis IL-2. Het wordt eerst als monotherapie toegediend (d.w.z. er zullen geen andere behandelingen worden gegeven in combinatie met of na het infuus tot het moment van ziekteprogressie).

In cohort B krijgen patiënten die in aanmerking komen één dosis pembrolizumab

tussen dag -13 en -7 voordat deze ATL001 toegediend krijgen, en beginnen dan opnieuw met een behandeling met pembrolizumab 3 weken nadat ze ATL001 hebben gekregen (op voorwaarde dat alle immuungerelateerde bijwerkingen op dat moment zijn verdwenen). De patiënten blijven dan pembrolizumab krijgen, indien ze dit verdragen, gedurende maximaal 12 maanden, tot maximaal 6 maanden na een totale respons (CR) of tot een door RECIST v1.1 bevestigde ziekteprogressie, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Dosis, doseringsschema en toediening van het onderzoeksproduct Patiënten die hiervoor in aanmerking komen, krijgen een enkel intraveneus infuus van ATL001 na een voorconditioneringsbehandeling. Het infuus moet zo snel mogelijk na het ontdooien en binnen 30 minuten worden toegediend. De dosering van de toe te dienen actieve cellen zal variëren tussen $1,0 \times 10^7$ en $1,0 \times 10^9$ CD3+-cellen en er zullen minimaal 20 patiënten met de doelceldosis worden behandeld in cohort A. Als een product voor een patiënt wordt geproduceerd, maar niet voldoet aan de vrijgavespecificaties van het onderzoeksmiddel voor totaal aantal CD45+- of CD3+-cellen en/of autologe celgebaseerde onzuiverheden, zou de behandelend onderzoeker kunnen aanvragen dat het product wordt vrijgegeven voor gebruik door een individuele patiënt onder zijn/haar rechtstreekse verantwoordelijkheid na een passende beoordeling van de mogelijke voordelen en risico's voor de patiënt. In dergelijke gevallen worden de patiënten behandeld en opgevolgd binnen dit protocol volgens de geplande bezoeken en beoordelingen.

Inschatting van belasting en risico

ATL001 kan bijwerkingen veroorzaken:

- lichte tot matige koorts, koude rillingen, hoofdpijn
- lichte tot matige lage bloeddruk
- ICANS

Een aandoening die immuuncel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) heet, wordt vaak gemeld bij patiënten die een andere vorm van celtherapie kregen waarbij de immuuncellen van een patiënt genetisch worden gemodificeerd voordat ze aan de patiënt worden teruggegeven. ICANS kan diverse symptomen veroorzaken, waaronder verwarring, agitatie, slaperigheid, moeite met het verwerken van informatie, moeite met het schrijven en benoemen van voorwerpen, zenuwfunctieafwijkingen, hallucinaties, toevallen en in ernstige gevallen zwelling van de hersenen. Het kan nodig zijn om patiënten naar de afdeling Intensive Care over te brengen voor nauwgezette controle en behandeling. De symptomen verdwijnen over het algemeen in een periode van 2 tot 10 dagen, maar sommige verdwijnen pas na weken.

De volgende bijwerkingen komen weinig voor en kunnen ernstig zijn:

- hoge koorts ($> 38,5$ °C)
- koude rillingen
- zwelling van slijmvliezen

- kortademigheid
- CRS

Een aandoening met de naam cytokineafgiftesyndroom (cytokine release syndrome, CRS) is zelden gemeld bij patiënten die een andere vorm van celtherapie kregen waarbij de immuuncellen van een patiënt genetisch worden gemodificeerd voordat ze aan de patiënt worden teruggegeven. CRS is een ernstige aandoening en sommige patiënten moesten op de afdeling Intensive Care worden opgenomen. Het wordt onwaarschijnlijk geacht dat behandeling met ATL001 ernstige CRS zal veroorzaken, omdat het niet genetisch is gemodificeerd.

Bijwerkingen in verband met DMSO (een onderdeel van de ATL001-behandeling) komen zeer zelden voor, maar kunnen onder meer zijn: verhoging of verlaging van de bloeddruk, epileptische aanval of ademhalingsstilstand. De meest voorkomende reactie is hoge bloeddruk.

ATL001 kan ook bijwerkingen hebben die we op dit moment niet kennen.

Vanwege deze mogelijke risico's wordt de patient gedurende 2 weken na ontvangst van de cellen zeer zorgvuldig gecontroleerd en moet de patient gedurende deze periode in het ziekenhuis blijven.

Pembrolizumab kan ook bijwerkingen hebben. De belangrijkste zijn:

- ontstekingsaandoeningen van longen, huid, maag-darmstelsel
- aandoeningen van endocriene klieren (bijvoorbeeld schildklier, bijnier en hypofyse)
- bloedarmoede
- pijnlijke gewrichten
- zich zwak voelen
- hoesten
- cytokineafgiftesyndroom
- duizeligheid
- griepachtige ziekteverschijnselen
- infuusgerelateerde reactie
- misselijkheid
- vasthouden van vocht.

Deze symptomen kunnen worden behandeld door geneesmiddelen te geven om de ontwikkeling van de bijwerkingen te voorkomen en zo nodig door tijdelijk te stoppen met de behandeling en/of korte kuren met corticosteroiden te gebruiken.

Andere geneesmiddelen die bijwerkingen kunnen veroorzaken

Fludarabine: de vaak voorkomende bijwerkingen van dit geneesmiddel zijn verminderde eetlust, misselijkheid en braken, vermoeidheid en diarree.

Cyclofosfamide: de vaak voorkomende bijwerkingen van dit geneesmiddel zijn verminderde eetlust, misselijkheid en braken, vermoeidheid en diarree. Het komt minder vaak voor dat cyclofosfamide irritatie van de blaas veroorzaakt.

Beide geneesmiddelen richten zich op uw bestaande immuuncellen en verminderen tijdelijk hun aantal. Het lage aantal bloedcellen kan 14-21 dagen aanhouden en in deze periode kunnen de patient vatbaar maken voor infecties, die misschien ernstig zijn en intraveneuze antibiotica vereisen. Daarom mag de patient tijdens het onderzoek gedurende 4 maanden geen levende vaccins krijgen - één maand vóór en drie maanden na toediening van fludarabine en cyclofosfamide.

IL-2: IL-2 is een geneesmiddel dat gewoonlijk wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met melanoomhuidkanker en nierkanker bij doses die 9 of 18 keer hoger zijn dan in dit onderzoek. In dit onderzoek is het doel ervan om de ATL001-cellen te helpen overleven nadat ze in het lichaam van de patient zijn geïnjecteerd.

De hoge doses IL-2 die gedurende lange perioden worden gebruikt om melanoom en nierkanker te behandelen, gaan gepaard met een verhoogd risico op hartproblemen, waaronder hartaanval en hartfalen. Een zeldzame bijwerking van hoge doses IL-2, *capillair leksyndroom* geheten, kan zwelling van armen en benen, lage bloeddruk, onregelmatige hartslag, kortademigheid en lage eiwitgehalten in het bloed veroorzaken. Deze bijwerkingen worden niet verwacht bij de lage dosis IL-2 die in dit onderzoek wordt gebruikt - de meest voorkomende bijwerkingen die zijn gemeld in andere celtherapieonderzoeken met lage doses IL-2, zijn verlaagde bloeddruk, diarree, koude rillingen, misselijkheid, braken en huiduitslag, die snel herstellen na stopzetting van IL-2.

De patient wordt elke dag in het ziekenhuis gecontroleerd terwijl hij/zij IL-2 krijgt, dus als er problemen zijn, kan het worden gestopt.

Contactpersonen

Publiek

Achilles therapeutics UK Limited

Hammersmith Road 245
London W6 8PW
GB

Wetenschappelijk

Achilles therapeutics UK Limited

Hammersmith Road 245
London W6 8PW
GB

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Om in aanmerking te komen voor deelname aan dit onderzoek zullen op twee tijdstippen inclusiecriteria worden toegepast: bij inschrijving voor het onderzoek voordat tumorweefsel of bloed wordt afgenomen voor de productie van ATL001 en vervolgens voorafgaand aan lymfodepletie voor de behandeling met ATL001.

Inclusiecriteria:

1. De patiënt moet bij het screeningbezoek ten minste 18 jaar oud zijn.
2. De patiënt moet schriftelijk geïnformeerde toestemming hebben verleend om deel te nemen aan het onderzoek.
3. Patiënten moeten een histologisch bevestigde diagnose hebben gekregen van niet-kleincellige longkanker, waarvan wordt aangenomen dat deze verband houdt met roken.
4. De patiënt wordt medisch gezien als fit genoeg beschouwd om alle onderzoeksprocedures en -ingrepen te ondergaan: procedures om bloed en tumorweefsel te verwerven, waaronder indien nodig algemene verdoving, en om fludarabine, cyclofosfamide en IL-2 toegediend te krijgen in de doseringen en volgens de schema's aangegeven in het protocol.
5. De onderzoeker is van mening dat de patiënt in staat is zich aan het protocol te houden.
6. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus 0-1.
7. Adequate orgaanfunctie, zoals aangegeven door de volgende laboratoriumparameters:
 - a. Hemoglobine $\geq 10,0$ g/dl.
 - b. Aantal witte bloedcellen (WBC) $\geq 3,0 \times 10^9$ /l.
 - c. Absolute aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9$ /l.
 - d. Bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9$ /l.
 - e. PT en APTT $< 1,5$ x bovengrens van de normaalwaarde (ULN) (tenzij de patiënt een therapeutisch antistollingsmiddel krijgt).

f. ASAT of ALAT $\leq 2,5 \times \text{ULN}$.

g. Bilirubine $< 1,5 \times \text{ULN}$ ($< 3 \times \text{ULN}$ bij het syndroom van Gilbert).

h. Creatinineklaring/geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) $\geq 50 \text{ ml/min}$.

8. Vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen krijgen, moeten ermee instemmen een zeer effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 12 maanden na het infuus met ATL001. Niet gesteriliseerde mannelijke deelnemers die van plan zijn seksueel actief te zijn met een vrouwelijke partner die kinderen kan krijgen, moeten een aanvaardbare anticonceptiemethode gebruiken vanaf de screening, tijdens de hele onderzoeksduur en gedurende ten minste 6 maanden na het infuus met ATL001. Raadpleeg bijlage F voor de vereisten met betrekking tot zwangerschapstesten in Duitsland. Zie rubriek 4.3 voor meer informatie over aanvaardbare anticonceptiemethodes.

Naast 1 - 8 moet ook aan de volgende inclusiecriteria worden voldaan voordat weefsel wordt afgenomen:

9. Om in aanmerking te komen voor weefselafname als onderdeel van dit onderzoek, moet de patiënt tot één van de volgende groepen behoren:

a. Patiënten met NSCLC in een gevorderd stadium (III-IV) die over bereikbare ziektelocaties beschikken die geschikt zijn voor de verzameling van adequaat weefsel voor ATL001-productie voorafgaand aan het begin van de standaardbehandeling (deze patiënten krijgen alleen ATL001 in geval van ziekteprogressie na therapieën in de standaardzorg of als ze therapieën in de standaardzorg niet kunnen verdragen - zie inclusienummer 11).

b. Patiënten met NSCLC in een gevorderd stadium (III-IV) die een standaardbehandeling krijgen of hebben gekregen en die over bereikbare locaties met resterend tumorweefsel beschikken, die geschikt zijn voor de verzameling van adequaat weefsel voor ATL001-productie.

c. Overige patiënten met kanker in een gevorderd stadium, voor wie er geen alternatieve, goedgekeurde behandelingen beschikbaar zijn, kunnen per geval worden overwogen en moeten voorafgaand aan inschrijving met de sponsor worden besproken.

10. Levensverwachting ≥ 6 maanden op het moment van weefselafname.

Naast 1 - 8 moet ook aan de volgende inclusiecriteria worden voldaan voorafgaand aan lymfodepletie voor behandeling met ATL001:

11. Patiënten moeten lokaal gevorderde, inoperabele of metastatische NSCLC hebben, met ziekteprogressie of recidief na standaardzorg, of niet in aanmerking komen voor therapieën in de standaardzorg, zoals op platina gebaseerde chemotherapie en een immuuncheckpointremmer, of deze niet kunnen verdragen.

12. Patiënten moeten een meetbare ziekte hebben volgens de criteria van RECIST v1.1 voorafgaand aan lymfodepletie. (Als patiënten geen meetbare ziekte hebben na standaardtherapie, lymfodepletie en ATL001, kan de behandeling worden uitgesteld tot er bewijs is van meetbare ziekte).

13. De patiënt wordt naar de mening van de onderzoeker goed genoeg bevonden (bijv. ECOG-prestatiestatus 0-1) om behandeling met ATL001 te ontvangen (dit wordt voorafgaand aan lymfodepletie gecontroleerd en dan nog eens voorafgaand aan ontvangst van ATL001).

Naast 1 - 13, moeten patiënten ook aan de volgende inclusiecriteria voldoen om in aanmerking te komen voor behandeling in cohort B:

14. Voorafgaand aan de behandeling met ATL001 moet een PD-1/PD-L1-remmer onderdeel zijn geweest van het meest recente behandelplan en moeten patiënten bij dit behandelplan een radiologisch vastgestelde ziekteprogressie hebben ervaren.

15. Naast de noodzaak van zeer effectieve anticonceptie, zoals beschreven in Inclusiecriterium 8 hierboven, moeten vrouwelijke patiënten in cohort B die kinderen kunnen krijgen ermee instemmen tijdens de behandeling met pembrolizumab en ten minste 4 maanden na de laatste dosis pembrolizumab effectieve anticonceptie te gebruiken. Patiënten moeten er ook mee akkoord gaan vóór elke toediening van pembrolizumab tijdens de behandelingsperiode in cohort B een urinezwangerschapstest te doen.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria:

1. Patiënten met bekende metastases in het centrale zenuwstelsel op het moment van screening.
2. Patiënten met hepatitis B of C, een infectie met het humane immunodeficiëntievirus (hiv1/2), syfilis of HTLVI/II-infectie (zie rubriek 6.1.1).
3. Patiënten die nooit hebben gerookt (gedefinieerd als < 100 sigaretten gerookt in hun leven, volgens de criteria van de WGO).
4. Patiënten voor wie er gedocumenteerd bewijs is van een op te volgen activerende oncogene mutatie (bijv. EGFR, ALK of ROS-1) op het moment van de eerste screening.
5. Patiënten met een actieve, bekende of een verdenking van een auto-immuunziekte waarvoor een immunosuppressieve behandeling vereist is.
6. Patiënten die een regelmatige behandeling met steroïden nodig hebben bij een dosis hoger dan prednison 10 mg/dag (of equivalent).
7. Patiënten met het vena-cava-superiorsyndroom.
8. Patiënten met een huidige of recente geschiedenis van (vastgesteld door de onderzoeker) klinisch significante, progressieve en/of niet gecontroleerde nier-, lever-, hematologische, endocriene, long-, hart-, maag-darm- of neurologische ziekte.
9. Patiënten met een geschiedenis van immuungemedieerde toxiciteit van het centrale zenuwstelsel, die werd veroorzaakt door (of waarvan wordt gedacht dat deze werd veroorzaakt door) immunotherapie.
10. Patiënten met een geschiedenis van diarree/colitis van $\geq$ graad 2, veroorzaakt door eerdere immunotherapie binnen 6 maanden voorafgaand aan de screening. Patiënten die ten minste 6 maanden asymptomatisch zijn geweest of die na immunotherapie een normale colonoscopie hadden (met een visueel beoordeelde niet ontstoken mucosa), worden niet uitgesloten.

11. Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.
 12. Patiënten die in de afgelopen 3 weken een grote operatie hebben ondergaan.
 13. Patiënten met een actieve gelijktijdige kanker of een geschiedenis van kanker in de afgelopen 3 jaar (behalve voor carcinoemen in situ, prostaatkanker in een vroeg stadium met normaal prostaatspecifiek antigeen (PSA) of niet-melanomateuze huidkanker).
 14. Patiënten met een geschiedenis van orgaantransplantatie.
 15. Patiënten die eerder experimentele cel- of gentherapieën hebben gekregen.
 16. Patiënten met contra-indicaties voor cyclofosfamide, fludarabine en IL-2 bij de doses voorgeschreven door het protocol (raadpleeg de Investigator*s Brochure voor meer informatie).
 17. Patiënten die binnen 3 weken voorafgaand aan de weefsel- en bloedafname een cytotoxische chemotherapie of anti-angiogenetisch middel hebben gekregen.
 18. Patiënten met bewezen ziekteprogressie bij de eerste scan na het begin van standaard eerstelijns therapie (refractaire ziekte).
 19. Patiënten met een bekende geschiedenis van allergische reacties op amfotericine B, penicilline en/of streptomycine.
- Daarnaast zijn de volgende exclusiecriteria van toepassing om in aanmerking te komen voor cohort B:
20. Patiënten met contra-indicaties voor pembrolizumab (raadpleeg de meest recente voorschrijfinformatie (bijv. SPK) voor veiligheidsinformatie voor pembrolizumab).
- Alle exclusiecriteria behalve 2, 3, 4, 17 en 18 zullen opnieuw op alle patiënten van toepassing zijn voorafgaand aan lymfodepletie voor behandeling met ATL001:
- Daarnaast zijn de volgende criteria van toepassing:
21. Patiënten die binnen 28 dagen voorafgaand aan lymfodepletie een levend vaccin hebben gekregen.
 22. Patiënten met een actieve infectie die antibiotica vereist.
 23. Patiënten die binnen 3 weken voorafgaand aan lymfodepletie cytotoxische chemotherapie hebben gekregen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland
Status: Beëindigd
(Verwachte) startdatum: 31-01-2022
Aantal proefpersonen: 8
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-07-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 17-12-2021
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 26-04-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 12-05-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-07-2022
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	EUCTR2018-001005-85-NL
CCMO	NL77802.000.21