

Een onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid van MC2 TCR T cellen bij patiënten met een gevorderd stadium van melanoom of hoofd/hals kanker

Gepubliceerd: 29-04-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516922-70-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Met deze studie willen we de veiligheid en effectiviteit van MAGE-C2 TCR T cellen aantonen bij patiënten met een gevorderd (oog...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52657

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MAGE-C2 TCR T cel therapie

Aandoening

- Oogneoplasmata
- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

hoofd/hals kanker, huidkanker, maligne melanoom, oogmelanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hoofd hals kanker, immunotherapie, melanoom, TCR-gentherapie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid (CTCAE v5.0) van de MAGE-C2 TCR T celbehandeling

Vaststellen van de MTD

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 MAGE-C2-specifieke T-cellen in perifeer bloed op verschillende tijdstippen na de adoptieve transfer en in tumorbipten wanneer mogelijk).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Klinische studies hebben een gunstig effect van T cellen in melanomen en andere soorten tumoren bewezen. Niet-reactieve T cellen kunnen door middel van T cel receptor (TCR) overdracht tumorreactiviteit ontwikkelen. Om de effectiviteit van deze immunotherapie verbeteren en de kans op bijwerkingen te verkleinen hebben we: (i) een specifieke TCR gericht tegen een veilig doelwit (MAGE-C2, dat alleen aanwezig is op kanker cellen) uit een patiënt geïsoleerd en (ii) een methode ontwikkeld om optimaal fitte T cellen te maken.

In deze fase I/IIa studie zullen we de haalbaarheid, de veiligheid en de effectiviteit van MAGE-C2 TCR T celtherapie bij patiënten met een gevorderd

(oog) melanoom of kanker van het hoofd/hals gebied onderzoeken. Door behandeling met MAGE-C2 TCR T cellen wordt een levenslange bescherming tegen maligniteiten beoogd, zonder dat dit leidt tot schade aan gezonde weefsels. Het doel is om in de toekomst behandeling met MAGE-C2 TCR T cellen in te zetten als curatieve therapie bij zowel MAGE-C2 positieve solide als hematologische tumoren.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-516922-70-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Met deze studie willen we de veiligheid en effectiviteit van MAGE-C2 TCR T cellen aantonen bij patiënten met een gevorderd (oog) melanoom of kanker van het hoofd/hals gebied onderzoeken

Daarnaast zal de toxiciteit volgens CTCAE versie 5.0 (inclusief het ontwikkelen van cytokines) en de respons op basis van RECIST 1.1 worden gedocumenteerd. Het bepalen van de effectiviteit van het induceren van tumor specifieke T-cel-immuniteit van MAGE-C2 TCR T cellen in het perifere bloedmonsters en, indien mogelijk, tumorbipten te meten op verschillende tijdstippen na de adoptieve overdracht.

Onderzoeksopzet

Het betreft een fase I/II studie.

HLA-A2-positieve patiënten zullen een leukaferese ondergaan om T-cellen te verkrijgen voor transductie met een MAGE-C2 specifieke TCR (TCR16).

Patiënten krijgen voorbehandeling met epigenetische medicijnen om de MAGE-C2 expressie in de tumor te verhogen die bestaat uit 5-azacitidine (75 mg/m²/dag sc x 7 dagen) en valproïne zuur (50 mg/kg/dag po x 7 dagen).

In een fase I/II studie opzet krijgen de patiënten eenmalig een intraveneuze toediening met MAGE-C2 TCR T cellen.

Het fase I deel start met een versnelde dosis escalatie (1 patiënt per dosis niveau, zijnde 5x10⁷, 5x10⁸, 5x10⁹, 1x10¹⁰ en totaal aantal gekweekte (1-5x10¹⁰) MAGE-C2 TCR T cellen). Bij 1 DLT op een bepaald dosis niveau gaat de studie verder als een conventionele 3x3 fase I studie met semilogaritmische dosis escalatie tot de hoogste dosis of MTD is bepaald. Fase II, Simon-2 stage opzet, start met 6 patiënten op MTD (of hoogste dosis) en wordt bij 1 of meer klinische responsen uitgebreid met 6 extra patiënten.

Een volledige beoordeling van de evalueerbare laesies zal 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 voor onderzoeksvraagstellingen.

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 de MAGE-C2 TCR16 en vervolgens worden ze vermeerderd in een ex vivo cultuur. Na voorbehandeling met epigenetische medicijnen, zullen patiënten de autologe TCR getransduceerde T-cellen ontvangen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting van de behandeling:

- poliebezoeken, onderzoeken, bloedafnames, leukaferese, epigenetische medicatie en ziekenhuisopname voor de MAGE-C2 TCR T celinfusie.

Mogelijke bijwerkingen:

- Epigenetische medicijnen: algemene voorbijgaande en behandelbare bijwerkingen.
- MAGE-C2 TCR T cellen: omdat MAGE-C2 alleen op tumor cellen voorkomt en niet op normale cellen is de kans op zogenaamde 'on target' toxiciteit gering;
- De MAGE-C2-specifieke TCR (TCR16) heeft een stringent bindings motief, waardoor de kans op zogenaamde 'off-target' toxiciteit ook gering is.
Mochten er zich toch MAGE-C2 TCR T cel gerelateerde toxiciteiten voordoen, zoals b.v. een cytokine release syndroom, dan zijn deze verschijnselen behandelbaar (corticosteroiden, tocilizumab, alemtuzumab).

Het feit dat deze (uitbehandelde) patiënten een kans hebben op een response op de MAGE-C2 TCR T cel behandeling, rechtvaardigt de last en mogelijke toxiciteit

Contactpersonen

Publiek

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterweg 40
Rotterdam 3015 GD
NL

Wetenschappelijk

Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Dr. Molewaterweg 40
Rotterdam 3015 GD
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 of hebben inoperable lokaal uitgebreide of gemetastaseerde kanker van in het hoofd/hals gebied

Patiënten moeten HLA-A2 positief zijn

De primaire tumor en/of metastase moet positief zijn voor MAGE-C2

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 corticosteroiden nodig hebben.

Patiënten met een aanwezigheid van actieve/symptomatische uitzaaiingen in het CZS.

Patienten met vochtophoping in de pleuraholten of ascites

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 20-10-2020

Aantal proefpersonen: 20

Type: Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-04-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-09-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-06-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-06-2024

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
CTIS	CTIS2024-516922-70-00
EudraCT	EUCTR2019-000657-31-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04729543
CCMO	NL69911.000.19