

Een fase 2 multicentrische studie om de doeltreffendheid en veiligheid te beoordelen van het gebruik van autologe tumor infiltrerende lymfocyten (LN-145) bij patiënten met terugkerende, gemetastaseerde of persistente baarmoederhalscarcinoom

Gepubliceerd: 31-08-2017 Laatste bijgewerkt: 08-02-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510634-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Cohort 1 - LN-145 monotherapie bij patiënten die progressie hadden tijdens of na systemische therapie voor terugkerende,...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Voortplantingsstelselinfecties en -ontstekingen, vrouwelijk
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53011

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

C-145-04

Aandoening

- Voortplantingsstelselinfecties en -ontstekingen, vrouwelijk

Synoniemen aandoening

Gevorderd baarmoederhalscarcinoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Iovance Biotherapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: Iovance Biotherapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: gemetastaseerde of persistente baarmoederhalscarcinoom, LN-145, terugkerende

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Cohort 1 en 2: Berekend vanaf dag 0 (bezoek 11; LK-145-infusie). De statistische analyse van ORR, DOR, DCR en PFS wordt gegeven voor de patiënten die een infusie met gecryopreserveerd TIL hebben ontvangen om de mogelijke doeltreffendheid van LN-145 te bepalen, zoals beoordeeld door zowel de IRC als de onderzoeker volgens RECIST v1.1. Schatting van de OS zal afhangen van de datum van overlijden of de laatst bekende levende status.

Cohort 3: In dit cohort worden enkel patiënten uit de Verenigde Staten ingeschreven.

Cohort 4 en 5: Omwille van de kleine steekproefgrootte worden resultaten waar van toepassing gerapporteerd als beschrijvende statistieken.

Secundaire uitkomstmaten

Bij elk gepland bezoek aan het klinisch centrum worden AE*s/ernstige AE*s (SAE*s) verzameld en gegradeerd aan de hand van de CTCAE v5.0, vanaf het

ondertekenen van het ICF tot het eind van het onderzoek. Analyses omvatten alle onderzoeksperioden.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Cervical cancer is a common malignancy in women worldwide and is a leading cause of cancer-related death in women. In the United States (US) in 2017, approximately 12,800 new cases of invasive cervical cancer were predicted to be diagnosed and about 4210 women were expected to die from this disease. In the European Union (EU), an estimated 58,345 new cases were diagnosed and 24,397 deaths from invasive cervical cancer occurred in 2012.

As noted by Piersma, previous studies have shown that virtually all cervical tumors are positive for human papillomavirus (HPV) and that HPV infection is necessary and sufficient to cause cervical tumors. High-risk HPV types 16 and 18 account for approximately 65% of cervical cancers, and the E6 and E7 oncoproteins encoded by the HPV genome are thought to drive cervical cancer formation.

Early stage cervical cancer is treated successfully with surgery, radiation, chemoradiation, or a combination thereof with cure rates of approximately 90%. Those patients with persistent or recurrent disease following platinum-containing therapy, as well as those with metastatic disease, have historically had poor outcomes with modest response rates. The addition of bevacizumab to first-line chemotherapy doublets (cisplatin + paclitaxel or topotecan + paclitaxel) was investigated in the phase 3 Gynecologic Oncology Group (GOG) 240 study and demonstrated an objective response rate (ORR) of 48%, a median progression-free survival (PFS) of 8.2 months, and a median overall survival (OS) of 16.8 months. Patients who fail first-line therapy, however, continue to have dismal outcomes with OS less than 9 months and PFS between 2 and 5 months.

For these patients, a variety of palliative therapies have been studied and include single agent bevacizumab, docetaxel, pemetrexed, and vinorelbine to name a few. It is in this setting of previously treated persistent, metastatic, or recurrent cervical cancer that exemplifies a significant unmet medical need. Keytruda has received accelerated approval in the second-line setting in recurrent or metastatic cervical cancer. The ORR for the full patient population (across levels of programmed death-ligand 1 was 11.2% and 14.3% for the 77 patients who were PD-L1 positive. Ninety-one percent of the patients had a duration of response (DOR) $\geq$ 6 months.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510634-41-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Cohort 1 - LN-145 monotherapie bij patiënten die progressie hadden tijdens of na systemische therapie voor terugkerende, gemetastaseerde, of persistente ziekte en Cohort 2 - LN-145 monotherapie bij patiënten die eerder behandeld zijn met een anti-geprogrammeerde celdood eiwit-1 (PD-1) of anti-geprogrammeerde death-ligand 1 (PD-L1) checkpointremmer:

Primaire doelstelling

- Het beoordelen van de doeltreffendheid van LN-145 bij patiënten met terugkerende, gemetastaseerde of persistente baarmoederhalscarcinoom op basis van de objectieve responsratio (ORR) zoals beoordeeld door de onafhankelijke beoordelingscommissie (Independent Review Committee, IRC) volgens de respons evaluatiecriteria in solide tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1.

Secundaire doelstellingen

- Het beoordelen van de doeltreffendheidsparameters van LN-145 bij patiënten met terugkerende, gemetastaseerde of persistente baarmoederhalscarcinoom door het beoordelen van duur van respons (DOR), ziektecontrolepercentage (DCR), en progressievrije overleving (PFS) zoals beoordeeld door de IRC volgens RECIST v1.1.
- Het evalueren van ORR, DOR, DCR, and PFS zoals beoordeeld door de onderzoeker volgens RECIST v1.1 bij patiënten met terugkerende, gemetastaseerde of persistente baarmoederhalscarcinoom.
- Het evalueren van totale overleving (OS) bij patiënten met terugkerende, gemetastaseerde of persistente baarmoederhalscarcinoom.
- Het karakteriseren van het veiligheidsprofiel van LN-145 bij patiënten met terugkerende, gemetastaseerde of persistente baarmoederhalscarcinoom.

Verkennde doelstellingen

- Het verkennen van de persistentie van LN-145 en immuuncorrelaties van respons, overleving, toxiciteit van de behandeling, en humaan papillomavirus (HPV)-status.
- Het verkennen van de doeltreffendheid op basis van de criteria van immuungerelateerde RECIST (irRECIST) - zoals beoordeeld door de onderzoeker.
- Het beoordelen van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQoL).
- Het beoordelen van de aan kwaliteit aangepaste tijd zonder symptomen van ziekte of toxiciteit van de behandeling (Q-TwiST)

Cohort 3 - In dit cohort worden enkel patiënten uit de Verenigde Staten ingeschreven.

Cohort 4 - patiënten die al ingeschreven waren voor LN-145:

Primaire doelstelling

- Het verkennen van het doeltreffendheids- en veiligheidsprofiel voor reeds ingeschreven patiënten met terugkerende, gemetastaseerde, of persistente baarmoederhalscarcinoom behandeld met LN-145

Cohort 5 - patiënten herbehandeld met LN-145:

Primaire doelstelling

- Het verkennen van het doeltreffendheids- en veiligheidsprofiel voor herbehandelde patiënten met terugkerende, gemetastaseerde, of persistente baarmoederhalscarcinoom behandeld met LN-145 in cohort 1 en 2

Onderzoeksopzet

Dit is een fase 2, multicentrisch, prospectief, open-label, interventioneel multicohort-onderzoek van autologe TIL-infusie (LN-145) met of zonder pembrolizumab, gevolgd door interleukine-2 (IL-2) na een voorbereiding met niet-myeloablatieve lymfodepletie (NMA-LD).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Cohort 1, 2, 4 en 5 (Zie tabel in protocol synopsis) De adoptieve celtherapie (ACT) die in dit onderzoek wordt gebruikt heeft betrekking op patiënten die een voorbereidende behandeling ondergaan met NMA-LD die bestaat uit dagelijks intraveneus (IV) cyclofosfamide (60 mg/kg [30 mg/kg met goedkeuring van de medische monitor]; IV x 2 doses) gevolgd door dagelijks fludarabine IV (25 mg/m²; IV x 5 doses). Infusie van LN-145 wordt gegeven op dag 0 (bezoek 11) en wordt gevolgd door toediening van IL-2 (met 600.000 IE/kg) ongeveer om de 8-12 uur tot maximaal 6 doses, beginnende ongeveer 3 - 24 uur na voltooiën van het LN-145-infuus. Patiënten in cohort 5 (herbehandelingscohort) kunnen indien nodig een tweede tumorresectie ondergaan, vooral wanneer er nieuwe laesies zijn die geresecteerd kunnen worden. De beslissing voor inschrijving in cohort 5 wordt genomen op basis van een gesprek tussen de onderzoeker en de medische monitor. Cohort 3: In dit cohort worden enkel patiënten uit de Verenigde Staten ingeschreven.

Inschatting van belasting en risico

Overwegingen voor de steekproefgrootte

Het totale aantal patiënten gepland voor infusie met LN-145 in dit onderzoek bedraagt ongeveer 189. Patiënten worden eenmaal geteld, ook als ze herbehandeling krijgen.

Cohort 1: Naar verwachting zullen ongeveer 75 patiënten een infusie krijgen en gecryopreserveerd LN-145-product ontvangen. Het onderzoek zal de prospectief gedefinieerde hypothese testen voor het primair eindpunt van ORR zoals beoordeeld door de IRC volgens RECIST v1.1 op basis van de nulhypothese van ORR $\leq 7\%$ en de alternatieve hypothese van ORR $>7\%$ zal worden getest. De steekproefgrootte van 75 patiënten zal resulteren in meer dan 90% onderscheidingsvermogen om superioriteit aan te tonen voor de ORR van 7% bij gebruik van een conservatieve aanname voor TIL-behandeling van 20% en een tweezijdig significantieniveau van 0,05 op basis van de exacttoets. Cohort 1 is niet langer open voor inschrijving.

Cohort 2: Volgens de planning zullen ongeveer 75 patiënten infusie krijgen met cryogeconserveerd LN-145. De prospectief gedefinieerde hypothese voor het primaire eindpunt ORR, beoordeeld door de IRC volgens RECIST v1.1 op basis van de nulhypothese van $ORR \leq 10\%$ en alternatieve hypothese van $ORR > 10\%$, zal worden getest. De steekproefgrootte van 75 patiënten zal resulteren in meer dan 90% power om 10% superioriteit van ORR aan te tonen aan de hand van een aanname van 25% TIL-behandeling en een tweezijdig significantieniveau van 0,05 op basis van de exacte test.

Cohort 3: In dit cohort worden enkel patiënten uit de Verenigde Staten ingeschreven.

Cohort 4: Naar planning zullen ongeveer 15 patiënten ingeschreven zijn en behandeld met LN-145 op zich, maar ze voldoen niet aan de inclusievereisten voor de andere onderzoekscohorten. Cohort 4 is niet open voor enrollment..

Cohort 5: Ongeveer 10 patiënten die reeds behandeld zijn in cohort 1 of 2 van dit onderzoek kunnen nogmaals gescreend worden voor een tweede toediening van het TIL-product. Deze patiënten kunnen indien nodig een tweede tumorresectie ondergaan; vooral wanneer er nieuwe laesies zijn die gereseceerd kunnen worden.

Contactpersonen

Publiek

Iovance Biotherapeutics, Inc.

Industrial Road Suite 400
San Carlos CA 94070
US

Wetenschappelijk

Iovance Biotherapeutics, Inc.

Industrial Road Suite 400
San Carlos CA 94070
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patiënten dienen aan ALLE onderstaande inclusiecriteria te voldoen om geschikt te zijn voor deelname:

1. Moet ≥ 18 jaar oud zijn ten tijde van de toestemming.
Inschrijving van patiënten > 70 jaar kan toegelaten worden na overleg met de medische monitor.
2. Patiënten (of wettelijke vertegenwoordiger) moet in staat zijn om de vereisten van het onderzoek te begrijpen, schriftelijk geïnformeerde toestemming hebben gegeven hetgeen blijkt uit de handtekening op een informatie- en toestemmingsformulier (ICF), dat is goedgekeurd door een institutionele beoordelingscommissie of onafhankelijke ethische commissie (IRB/IEC), en instemmen zich te houden aan de beperkingen van het onderzoek en voor de vereiste beoordelingen naar het centrum terug te komen, waaronder de opvolgingsperiode voor algemene overleving.
3. Moet in staat en bereid zijn zich te houden aan het schema van de onderzoeksbezoeken en de vereisten van het protocol.
4. Moet terugkerende, gemetastaseerde, of persistente plaveiselcelcarcinoom (persistent squamous cell carcinoma, SCC), adenosquameus carcinoom (ASC) of adenocarcinoom (AC) van de cervix hebben die niet vatbaar is voor curatieve behandeling met chirurgie en/of bestralingstherapie
5. Ten minste één laesie die reseceerbaar is (of aggregaat van geresecteerde laesies) van ten minste 1,5 cm in diameter na de resectie voor het maken van de TIL; chirurgische verwijdering met minimale comorbiditeit (gedefinieerd als een procedure waarvoor ≤ 3 dagen ziekenhuisopname wordt verwacht).
6. Ten minste één meetbare doellaesie zoals gedefinieerd door RECIST v1.1.
o Laesies in eerder bestraalde gebieden (of andere lokale behandeling) moeten niet worden gekozen als doellaesies, tenzij de behandeling ≥ 3 maanden vóór de inschrijving was en er ziekteprogressie is aangetoond in de betreffende laesie.
o Als een laesie gedeeltelijk geresecteerd is om TIL te maken en na chirurgie zichtbaar blijft op de scan bij de baseline, dan kan de gedeeltelijk geresecteerde laesie worden gebruikt voor responsbeoordeling volgens RECIST v1.1, maar alleen als een niet-doellaesie.
7. Cohort 1 en cohort 2: Vooruitgang tijdens of na ten minste één, maar niet

meer dan drie eerdere systemische chemotherapeutische behandelingen voor recidiverend, gemetastaseerd of aanhoudend baarmoederhalscarcinoom
o Een systemische chemotherapielij is gedefinieerd als chemotherapie of chemotherapie met meerdere middelen die werd toegediend voor recidiverende, of gemetastaseerde of persistente SCC, ASC, of AC van de baarmoederhals.

o Een combinatie van bevacizumab en chemotherapie wordt aangemoedigd als voorafgaande behandelingslijn.

o Noch chemoradiatie, noch chemotherapie in de neoadjuvante of adjuvante instellingen worden beschouwd als een eerdere lijn van systemische therapie.

Cohort 2: moet ook al behandeling gekregen hebben met een checkpointremmer (d.w.z. PD-1, PD-L1) in het kader van recidiverende, gemetastaseerde of persisterende ziekte als monotherapie of in combinatie (bijv. in combinatie met chemotherapie of een ander immuunmiddel)

Cohort 3: In dit cohort worden enkel patiënten uit de Verenigde Staten ingeschreven.

8. Alle eerdere behandeling die gericht is op de maligniteit, waaronder chemotherapie, biologische/gerichte middelen, en immunologische middelen moet ten minste 28 dagen vóór de tumorresectie zijn stopgezet. Bestralingstherapie kan tot 28 dagen voorafgaand aan tumorresectie zijn toegestaan zolang is toegestaan zolang de bestraalde laesies naar verwachting niet worden gebruikt voor het genereren van TIL of als doellaesies en eventuele toxiciteiten ten minste 2 weken voorafgaand aan NMA-LD zijn afgenomen tot graad ≤ 1 .

9. Een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) prestatiestatus hebben van 0 of 1.

10. Moeten voldoen aan de volgende laboratoriumcriteria:

- Absolute aantal neutrofielen (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$
 - Hemoglobine (Hb) $\geq 8 \text{ g/dL}$ or $\geq 4.96 \text{ mmol/L}$
 - Aantal bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$
 - Serum alaninetransaminase (ALT) / serum glutaminepyruvaat transaminase (SGPT) en aspartaattransaminase (AST) / serum glutaminezuur oxaalazijnzuur transaminase (SGOT) $< 3,0$ maal de bovenlimiet van normale waarde (ULN)
- o Patiënten met levermetastase moeten leverfunctietests (LFT*s) $< 5,0$ maal ULN hebben

- Totaal bilirubine $\leq 2,0 \text{ mg/dl}$

o Patiënten met het syndroom van Gilbert moeten een totaal bilirubine $\leq 3,0 \text{ mg/dl}$ hebben

- Serumcreatinine moet $\leq 1,5 \text{ mg/dl}$ bedragen
- Gemeten creatinineklaring (creatinine clearance, CrCl) $\geq 40 \text{ ml/min}$ berekend op basis van een 24-uurs urineverzameling

11. De patiënt heeft geen aanwijzingen voor een actieve virale, bacteriële of schimmelinfectie waarvoor actieve systemische behandeling nodig is. Patiënten moeten seronegatief zijn voor het humaan immunodeficiëntievirus (hiv).

Patiënten met acute of chronische hepatitisinfecties kunnen worden ingeschreven als de virale belasting door nucleïnezuuramplificatietest (NAAT) niet detecteerbaar is met/zonder actieve behandeling

12. Patiënten die zwanger kunnen worden, moeten bereid zijn gepaste voorzorgsmaatregelen te nemen om zwangerschap te voorkomen gedurende het

onderzoek en een goedgekeurde, zeer effectieve anticonceptiemethode toe te passen tijdens de behandeling en in de 12 maanden na ontvangst van de laatste protocolgerelateerde behandeling. Goedgekeurde anticonceptiemethoden zijn als volgt:

- Gecombineerde (oestrogeen- en progestageenbevattende) hormonale anticonceptie, gericht op remming van de ovulatie: oraal, intravaginaal, transdermaal
 - Hormonale anticonceptie met alleen progestageen, gericht op remming van de ovulatie: oraal, injecteerbaar, implanteerbaar
 - Spiraaltje
 - Hormoonspiraaltje
 - Bilaterale afbinding van de eileiders
 - Partner heeft vasectomie ondergaan
 - Daadwerkelijke onthouding wanneer dat in overeenstemming is met de gewenste en de gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bijv. kalender-, ovulatie-, symptothermale, postovulatiemethode) is niet aanvaardbaar
13. Voorafgaand aan inschrijving in het onderzoek (tumorresectie) moet de patiënt documentatie hebben van radiologische ziekteprogressie na de meest recente behandeling
14. Patiënten hebben schriftelijke toestemming gegeven voor gebruik en openbaarmaking van beschermde gezondheidsinformatie

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die aan één of meer van de volgende criteria voldoen, zijn niet geschikt voor deelname aan dit onderzoek:

1. Patiënten die eerder een orgaantransplantatie hebben ontvangen of zijn behandeld met celoverdracht, uitgezonderd een eerdere behandeling met LN-145 uitsluitend in de context van herbehandeling
2. Patiënten die systemische behandeling met steroïden nodig hebben (> 10 mg/dag prednison of een andere steroïd-equivalente dosis). Patiënten die steroïden krijgen als vervangingstherapie voor adrenocorticale insufficiëntie, aan ≤ 10 mg/dag prednison of ander steroïd-equivalent, kunnen in aanmerking komen.
3. Patiënten die momenteel met eerdere behandelingen gerelateerde toxiciteit groter dan graad 1 hebben volgens- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 van het National Cancer Institute (NCI) (bijv. uveïtis); met uitzondering van perifere neuropathie, alopecie of vitiligo vóór de deelname/tumorresectie.
 - Bij patiënten met een voorgeschiedenis van uveïtis moet bij de screening door een getrainde oogspecialist een oogonderzoek worden uitgevoerd om actieve uveïtis waarvoor behandeling nodig is uit te sluiten. Patiënten met actieve uveïtis waarvoor actieve behandeling nodig is, worden uitgesloten.
 - Als toxiciteit is verdwenen tot graad ≤ 1 , moet minimaal 2 weken zijn

verlopen vóór de deelname (tumorresectie)

- Patiënten mogen geen vooraf geplande procedures ondergaan binnen 2 weken vóór de start van de NMA-LD voorbereidende behandeling

Cohort 2: Patiënten met gedocumenteerde diarree of colitis van graad ≥ 2 als gevolg van eerdere behandeling met een PD-1/PD-L1 checkpointremmer, moeten ten minste 6 maanden asymptomatisch zijn geweest of een normale colonoscopie gehad hebben na behandeling met checkpointremmers, via visuele beoordeling, vóór tumorresectie.

Cohort 2: Patiënten met immunotherapie gerelateerde endocrinopathieën die minstens 6 weken stabiel zijn (bijv. hypothyreoïdie, stabiel met hormoonvervanging) en onder controle met hormoonvervanging, worden toegelaten.

4. Niet langer van toepassing

5. Patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid op een bestanddeel of hulpstof van LN-145 en andere onderzoeksmiddelen:

- NMA-LD voorbereidende behandeling (cyclofosfamide, mesna en fludarabine)
- Antibiotica (ABX) uit de aminoglycosidenfamilie (bijv. streptomycine of gentamicine); behalve degenen die negatief zijn voor een huidtest voor overgevoeligheid op gentamicine

- Elk ingrediënt van de formulering van het LN-145-infusieproduct inclusief dimethyl sulfoxide (DMSO), menselijk serumalbumine (HSA), IL-2 en dextran-40

6. Patiënten die actieve systemische infecties, coagulatiestoornissen of andere actieve ernstige medische aandoening(en) hebben van het cardiovasculaire, respiratoire of immuunsysteem, waaronder bewijs in de medische voorgeschiedenis van obstructie van de urineweg, een positieve hartstresstest, myocardinfarct, hartritmestoornissen, obstructieve of restrictieve longziekte, of andere aandoeningen die naar de mening van de onderzoeker het risico bij deelname zouden verhogen

- Patiënten met gecorrigeerde urinewegobstructie (d.w.z. met percutane nefrostomiebuisjes) moeten binnen 7 dagen voorafgaand aan de start van het voorbereidend NMA-LD-regime negatieve bewakingskwaken van uitwendige buisjes hebben. Asymptomatische patiënten met chronische kolonisatie van verblijfsbuisjes voor urineomleiding kunnen in aanmerking komen nadat actieve urineweginfectie is uitgesloten en overleg is gepleegd met de medische monitor.

- Patiënten met bewijs van enige ongecontroleerde of actieve systemische infectie die actieve behandeling vereist, kunnen niet doorgaan naar NMA-LD. Profylactische infectiebehandeling is aanvaardbaar.

7. Patiënten met symptomatische en/of onbehandelde hersenmetastasen (van gelijk welke grootte of aantal)

- Patiënten met definitief behandelde hersenmetastasen kunnen worden overwogen voor deelname en moeten ten minste ≥ 14 dagen lang stabiel zijn vóór de NMA-LD voorbereidende behandeling

8. Patiënten die een vorm van primaire immunodeficiëntie hebben, (zoals ernstige gecombineerde immunodeficiëntie [SCID] of verworven immunodeficiëntiesyndroom [aids])

9. Patiënten met een diagnose van een nieraandoening in het eindstadium die hemodialyse vereist.

10. Patiënten met een linkerventrikel ejectiefractie (LVEF) $< 45\%$, of die New

York Heart Association (NYHA) Klasse 2 of hoger zijn. Patiënten ≥ 60 jaar of met een voorgeschiedenis van een ischemische hartziekte, pijn op de borst of klinisch significante atriale en/of ventriculaire aritmieën hebben, moeten een hartstresstest krijgen (of vergelijkbare lokale standaard stresstest):

- Patiënten met een abnormale hartstresstest kunnen worden ingeschreven als ze voldoende ejectiefractie ($\geq 45\%$) en cardiologische klaring hebben na overleg met de medische monitor

- Patiënten met onomkeerbare afwijkingen in de wandbeweging zijn uitgesloten

11. Patiënten die een gedocumenteerd geforceerd uitademingsvolume in 1 seconde (FEV1) hebben van $\leq 60\%$

12. Patiënten die een andere primaire maligniteit hebben gehad binnen de voorgaande 3 jaar (met uitzondering van curatief behandelde gelokaliseerde maligniteit die geen behandeling vereiste van > 1 jaar, en naar het oordeel van de onderzoeker, geen belangrijk risico vormt voor een recidief, waaronder maar niet beperkt tot niet-melanome huidkanker of blaaskanker)

13. Patiënten die behoren tot de volgende beschermde klassen zijn uitgesloten, waaronder:

- Zwangere en hoogzwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven
- Mensen die zonder toestemming in het ziekenhuis zijn opgenomen of die van hun vrijheid beroofd zijn vanwege een wettelijk of administratief besluit
- Patiënten met een wettelijke beschermingsmaatregel of een persoon die zijn/haar toestemming niet kan uitdrukken
- Patiënten in spoedeisende situaties die geen toestemming kunnen geven voor het onderzoek

14. Patiënten die een levend of verzwakt vaccin hebben gekregen binnen 28 dagen vóór aanvang van de NMA-LD voorbereidende behandeling

15. Patiënten die vanwege kanker onmiddellijke aandacht nodig hebben of die anders een nadeel ervaren door deelname aan dit onderzoek.

16. Cohort 1 en cohort 3: Patiënten die eerdere behandeling hebben ontvangen met immunotherapie (bijv. PD-1-, PD-L1-, of anti- cytotoxisch T-lymfocyt-geassocieerd antigeen [CTLA4]-antilichamen)

17. Patiënten die een graad ≥ 2 bloeding hebben binnen 14 dagen vóór inschrijving (tumorresectie)

18. Cohort 3: Patiënten mogen geen actieve of eerdere gedocumenteerde auto-immuun- of inflammatoire aandoeningen gehad hebben (waaronder pneumonitis, inflammatoire darmziekte [bijv. colitis of de ziekte van Crohn], diverticulitis [met uitzondering van diverticulose], systemische lupus erythematosus, sarcoïdose-syndroom, of syndroom van Wegener [granulomatose met polyangiitis, ziekte van Graves, reumatoïde artritis, hypofysitis, uveïtis, enz.]). De volgende zijn uitzonderingen op dit criterium:

- Patiënten met vitiligo of alopecie
- Patiënten met hypothyreoïdie (bijv. na ziekte van Hashimoto) stabiel met hormoonvervanging
- Patiënten met een chronische huidaandoening waarvoor geen systemische behandeling nodig is
- Patiënten met coeliakie die enkel via voeding onder controle is

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	04-07-2018
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cryopreserved LN-145
Generieke naam:	Cryopreserved LN-145
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cyclophosphamide
Generieke naam:	Cyclophosphamide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fludarabine Phosphate
Generieke naam:	Fludarabine Phosphate
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Proleukin®
Generieke naam:	aldesleukin

Registratie:

Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-08-2017

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-03-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-05-2018

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-07-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-09-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2018

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-03-2019

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-10-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	02-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-11-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-12-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-08-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-09-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-11-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-09-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-11-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-02-2023

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	03-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	09-02-2024
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
CTIS	CTIS2024-510634-41-00
EudraCT	EUCTR2016-003447-11-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03108495
CCMO	NL62470.000.17