

Gerandomiseerde fase III-studie waarin een behandeling met afweerremmende chemotherapie, waarna een infuus met tumorinfiltrerende lymfocyten gevolgd door behandeling met interleukine-2 wordt vergeleken met de standaard ipilimumabbehandeling bij patiënten met gemetastaseerd melanoom

Gepubliceerd: 03-04-2014 Laatste bijgewerkt: 30-11-2024

In deze gerandomiseerde, gecontroleerde fase III studie zal beoordeeld worden of TIL infusie voorafgegaan door niet-myeloablatieve chemotherapie en gevolgd door hoge dosis bolus interleukine-2 kan resulteren in een verbeterde totale overleving in...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53098

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De TIL-behandeling wordt vergeleken met ipilimumab bij melanoompatiënten

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, maligne melanoom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, De studie wordt voor het Nederlandse aandeel gefinancierd uit 3e geldstroom (KWF Kankerbestrijding subsidie) en 1e geldstroom (Academische Budget component). We zijn nog in afwachting van beoordeling van een CVZ aanvraag voor voorlopige toelating tot het basispakket. Besluit valt in juni 2014 en indien positief zal dat per 1 jan 2015 ingaan voor een periode van 4 jaar.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: interleukine 2, ipilimumab, melanoom, TIL behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Om te beoordelen of de TIL-infusie voorafgegaan door niet-myeloablatieve chemotherapie en gevolgd door hoge dosis bolus interleukine-2 kan resulteren in een hogere progressievrije overleving in vergelijking met de standaard ipilimumab in irresectabele stadium IIIc en IV melanoompatiënten (obv RECIST 1.1)

Secundaire uitkomstmaten

Secundair eindpunt: PFS na 6 maanden (volgens RECIST 1.1) en PFS volgens irRC. Overall response rate (RECIST 1.1 en irRC), complete response rate, overall survival en safety.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Eerdere preklinische en klinische studies hebben aangetoond dat tumoren van

patiënten met gevorderd melanoom tumor-infiltrerende lymfocyten (TIL) bevatten met anti-tumorreactiviteit gericht tegen verschillende melanoma-geassocieerde antigenen. Klinische studies hebben aangetoond dat deze TIL in vitro kunnen worden gekweekt met interleukine-2 met OKT-3 antilichaamstimulatie, en dat zij vervolgens regressie van het melanoom kunnen veroorzaken na toediening aan de patiënt.

Preklinische muismodellen en klinische studies hebben aangetoond dat immunosuppressie vooraf aan de adoptieve overdracht van tumorreactieve lymfocyten het anti-tumoreffect versterkt. Een monocenter fase II studie waarbij een niet-myeloablatief regime van cyclofosfamide en fludarabine werd toegediend vooraf aan de behandeling, toonde bij 43 patiënten en objectieve respons rate van 49% na TIL en interleukine-2, met complete en duurzame respons in een patiëntenpopulatie die zwaar was voorbehandeld.

In deze gerandomiseerde fase III studie zullen we onderzoeken of TIL behandeling de progressievrije overleving (PFS) verbetert vergeleken met de huidige standaard van zorg (ipilimumab). Als PFS inderdaad significant is verbeterd, dan zullen we de toepassing van deze benadering voor patiënten met vergevorderde melanomen moeten nastreven.

Doel van het onderzoek

In deze gerandomiseerd, gecontroleerde fase III studie zal beoordeeld worden of TIL infusie voorafgegaan door niet-myeloablatieve chemotherapie en gevolgd door hoge dosis bolus interleukine-2 kan resulteren in een verbeterde totale overleving in vergelijking met de standaardbehandeling ipilimumab in irresectabele stadium IIIC en IV melanoompatiënten.

Tijdens de studie zal een health technology assessment (HTA) worden uitgevoerd om het effect van de TIL behandeling op de patiënten, de organisatorische processen en de kosten-effectiviteit te evalueren.

Onderzoeksopzet

Patienten met een irresectabel of gemetastaseerd (stadium IIIC of IV) melanoom, die niet eerder systemisch behandeld zijn, zullen gerandomiseerd worden tussen arm A en arm B.

Arm A: standaardbehandeling met ipilimumab

Arm B: de TIL-behandeling. Allereerst ondergaan zij een chirurgische verwijdering van een melanoommetastase van ongeveer 3 cm (dm), waaruit in vitro tumor infiltrerende lymfocyten (TILs) worden gekweekt. Vooraf aan de teruggave van de TIL krijgen zij niet-myeloablatieve chemotherapie (cyclofosfamide 60 mg/kg/dag x 2 dagen iv. fludarabine mg/m²/dag 25x5 dagen iv), gevolgd door intraveneuze adoptieve overdracht van ten minste 5×10^9 TILs, gevolgd door hoge dosis interleukine-2 (Proleukin) (600.000 IE/kg/dosis om de 8 uur tot max 15 doses).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten (n=168) gerandomiseerd voor standaardbehandeling krijgen ipilimumab, q 3 weken. Voor patiënten die gerandomiseerd zijn voor de TIL behandeling zullen TILs worden gekweekt uit een operatief verwijderde metastase van ongeveer 3 cm (dm), waarna ze de hierboven omschreven (onderzoeksopzet) interventies zullen ondergaan. De patiënten voor wie geen TILs kunnen worden gekweekt, zullen off-study gaan. Zij krijgen dan de standaardbehandeling ipilimumab.

Inschatting van belasting en risico

De TIL-behandeling omvat een operatieve verwijdering van een melanoommetastase, 3 weken opname in het ziekenhuis voor niet-myeloablatieve chemotherapie, infusie van TIL, een intraveneuze hoge dosis bolus IL 2-behandeling en afname van 2 of als mogelijk 3 biopten. Hoewel is aangetoond dat deze behandeling en de toxiciteit goed beheersbaar zijn, kan toxiciteit zich voordoen, zoals: algemene toxiciteit van niet-myeloablatieve chemotherapie (voorbijgaande beenmergsuppressie waarvoor aanvullend rode bloedcellen en bloedplaatjes nodig zijn, en tevens een verhoogde kans op bacteriële, virale en schimmelinfecties, waarvoor antibioticum gegeven kan worden). Door de infusie van TIL kunnen patiënten tekenen van melanoomgeassocieerde auto-immuunziekten ontwikkelen, zoals vitiligo en uveïtis. De laatste, een ernstigere bijwerking, kan snel behandeld worden met corticosteroiden. Eén patiënt heeft langdurige toxiciteit ervaren na TIL-behandeling bestaande uit hart- en nierfalen, anemie en trombocytopenie, mogelijk als gevolg van cyclofosfamide en / of auto-immuuneffecten van de TIL. Het feit dat deze patiënten een goede kans hebben op een langdurige respons op de TIL-behandeling, rechtvaardigt echter de last en de mogelijk toxiciteit.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
Amsterdam 1066 CX
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)

- Histologisch bevestigd irresectabel stadium IIIc of IV melanoom
- Patiënten moeten een gemetastaseerd melanoom met resectabele metastasen van 2-3 cm hebben, en moeten hiervoor een resectie willen ondergaan.
- Patiënten mogen geen eerdere systemische behandeling hebben ondergaan, of een lijn , maar dat mag dan geen ipilimumab geweest zijn.
- Patiënten ouder zijn dan 18 jaar en en jonger dan 75, en moeten een aantoonbaar gemetastaseerd melanoom hebben (naast het resectabele melanoom)
- Patiënten moeten een ECOG performance status hebben van 0-1.
- Patiënten van beide geslachten moeten een anticonceptieve methode willen gebruiken tijdens de behandeling en tot 4 maanden nadat zij chemotherapie hebben gekregen.
- Patiënten moeten de patientenbrief/het informed consent kunnen begrijpen en deze ondertekende hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Levensverwachting van minder dan 3 maanden.
- Patienten met gemetastaseerd oculair/mucosaal of ander non-cutaan melanoom.
- Patienten die behandeld zijn met ipilimumab binnen 6 maanden voor randomisatie.
- Patienten die systemische steroïdebehandeling nodig hebben binnen 3 weken voor randomisatie.
- Patienten die een geschiedenis met meer dan 2 CNS metastasen hebben.
- Patienten die een symptomatisch CNS-laesie hebben groter dan 1 cm in diameter of die een significant oedeem laten zien op de MRI-scan, zijn niet geschikt tot

ze zijn behandeld en vervolgens gedurende 2 maanden geen CNS progressie laten zien.

- Alle toxiciteit door voorgaande niet-systemische behandeling moet opgelost zijn tot graad 1 of minder. Patienten mogen minieme chirurgie of focale palliatieve radiotherapie (voor non-target laesies) gehad hebben binnen de laatste 4 weken, als de toxiciteit maar opgelost is tot graad 1 of minder.
- Vrouwelijke patienten die zwanger zijn of borstvoeding geven door de mogelijk gevaarlijke effecten van de chemotherapie op de foetus of kind.
- Elke actieve systemische infectie, stollingsdisfunctie of andere belangrijke medische problemen, zoals actieve auto-immuunziekte waarvoor anti-TNF behandeling nodig is.
- Auto-immuun ziekte.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	23-09-2014
Aantal proefpersonen:	110
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	TIL behandeling

Generieke naam:	tumor infiltrerende lymfocyten
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Yervoy
Generieke naam:	ipilimumab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-04-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2015
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-08-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-08-2022
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	EUCTR2013-005406-54-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02278887
CCMO	NL47475.000.14