

Een gerandomiseerd, open-label Fase II/III onderzoek met dendritische cellen geladen met allogeen tumorcellysaat (PheraLys) bij proefpersonen met mesotheliom als onderhoudsbehandeling (MesoPher) na chemotherapie.

Gepubliceerd: 21-08-2017 Laatste bijgewerkt: 15-04-2024

De primaire doelstelling van deze studie is het evalueren van de totale overleving (OS) ratio (bepaald vanaf het moment van randomisatie voor deze studie) van proefpersonen die dendritische cel immunotherapie met MesoPher met de beste ondersteunende...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55474

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

DENIM (DENdritische cel Immunotherapie voor Mesotheliom)

Aandoening

- Mesotheliomen

Synoniemen aandoening

asbestkanker, maligne pleuraal mesotheliom

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Amphera B.V.

Overige ondersteuning: European Committee

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: allogene tumorcellysaat, dendritische cel immunotherapie, mesothelioom, onderhoudsbehandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primair eindpunt van de studie is totale overleving, bepaald door de tijd van randomisatie in de studie tot overlijden. Voor proefpersonen die in leven zijn aan het einde van de studie of die verloren zijn gegaan voor follow-up wordt de totale overleving bepaald als de laatste datum waarop bekend was dat de proefpersoon in leven is.

Secundaire uitkomstmaten

- geschatte overleving 12 en 18 maanden na randomisatie zal worden bepaald door Kaplan-Meier analyse.

- Progressie-vrije overleving, inclusief symptomatische progressie vrije overleving (PFS). Het moment waarop een CT scan voor het eerst progressie laat zien is het einde van de PFS,

- totale respons ratio en duur van de respons. Totale respons ratio is gedefinieerd als het deel van de proefpersonen met bevestigde CR (Complete Response) or PR (Partial Respons), zo mogelijk gemeten volgens 'modified RECIST' criteria. De tijd van de eerste CT scan die progressie laat zien is het

einde van de progressie vrije periode.

-Wijziging in kwaliteit van leven. Dit wordt bepaald door de European

Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life

Questionnaire (QLQ)-C30 en de specifieke module voor long kanker (LC)-specific

module EORTC QLQ - LC13. De uitslagen worden vergeleken met de uitslagen bij de start van de studie en worden ook onderling vergeleken.

-veiligheid en tolerantie voor MesoPher wordt bepaald door het bijhouden van ongewenste voorvallen en ernstige ongewenste voorvallen inclusief lokale en

systemische reacties op de injectie, laboratorium uitslagen, ECG, bepaling van vitale functies, lichamelijk onderzoek en ECOG prestaties schaal.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Maligne mesotheliom is een dodelijke ziekte. De gemiddelde overlevingsduur na de eerste tekenen van ziekte is ongeveer 12 maanden. De standard behandeling voor deze patiënten is chemotherapie, bestaande uit een combinatie van pemetrexed en cisplatine of carboplatine. In vergelijking met cisplatine alleen wordt de overleving zo met ongeveer 3 maanden verlengd. Er is dus behoefte aan een betere behandeling.

Het immuunsysteem speelt een belangrijke rol in alle maligne ziekten. Met name in mesotheliom is de immunosuppressie door de tumor groot.

Dendritische cellen kunnen ofwel worden geladen met een lysaat van tumor materiaal van de patiënt (autologe dendritische celtherapie), met synthetische eiwitten die coderen voor delen van de tumor specifieke antigenen, of met andere bronnen van tumor specifieke antigenen (allogene dendritische celtherapie).

MesoPher:

Amphera heeft 5 goed gekarakteriseerde klinisch gegradeerde humane maligne mesotheliom cellijnen als allogene bron voor de bereiding van tumor-cel-lysaat. Deze 5 cellijnen werden geselecteerd op basis van

verschillende tumor- en immuun-profielen in patiënten en vertegenwoordigen cellijnen afkomstig van tumor materiaal met tegengestelde immunologische eigenschappen. Daardoor is er een grote variatie in tumor gerelateerde antigenen aanwezig.

Dit lysaat 'PheraLys' wordt gebruikt om dendritische cellen van een patiënt ex vivo te laden. Zo wordt een dendritische celtherapie middel gemaakt met de eigen dendritische cellen van de patiënt, blootgesteld aan een allogene bron van aan de tumor gerelateerde antigenen, buiten de immunosuppressieve omgeving van de patiënt. Het lysaat met deze 5 cellijnen, *PheraLys', is daarbij onontbeerlijk. De rijpe dendritische cellen geladen met PheraLys is het geneesmiddel 'MesoPher'.

De voordelen van PheraLys ten opzichte van het laden van dendritische cellen met autologe tumor bronnen zijn:

- onbeperkte toegang tot tumor-gerelateerde antigenen
- geen stressvolle, pijnlijke en risicovolle procedures om tumor materiaal uit de patiënt te verkrijgen
- directe beschikbaarheid, betere kwaliteit en betrouwbare vergelijkende analyse van klinische uitkomsten is mogelijk gemaakt

Eerdere studies hebben laten zien dat PheraLys goed verdragen wordt. Deze studie heeft tot doel het effect op algehele overlevingskansen te bepalen.

Doel van het onderzoek

De primaire doelstelling van deze studie is het evalueren van de totale overleving (OS) ratio (bepaald vanaf het moment van randomisatie voor deze studie) van proefpersonen die dendritische cel immunotherapie met MesoPher met de beste ondersteunende zorg (BSC) krijgen, vergeleken met hen die alleen de beste ondersteunende zorg krijgen.

Secundaire doelstellingen:

- evalueren van de totale overleving ratio na 12 en 18 maanden na randomisatie in leven was na behandeling met dendritische cel immunotherapie met MesoPher en BSC in vergelijking met alleen BSC.
- evalueren van progressie vrije overleving in proefpersonen na behandeling met dendritische cel immunotherapie met MesoPher en BSC in vergelijking met alleen BSC.
- evalueren van de totale respons ratio en duur van de respons in proefpersonen na behandeling met dendritische cel immunotherapie met MesoPher en BSC in vergelijking met alleen BSC.
- evalueren van kwaliteit van leven in proefpersonen na behandeling met dendritische cel immunotherapie met MesoPher en BSC in vergelijking met alleen BSC.
- evalueren van veiligheid en verdraagbaarheid in proefpersonen na behandeling van dendritische cel immunotherapie met MesoPher en BSC in vergelijking met alleen BSC.

Verkennde doelstellingen:

- evalueren van het immunogene effect van dendritische cel immunotherapie met MesoPher
- evalueren van het effect van dendritische cel immunotherapie met MesoPher op immuun gerelateerde cytokinen in serum
- bepalen van de epithelioid reactie van T-cellen op van tevoren gespecificeerde tumorantigenen in proefpersonen die dendritische cel immunotherapie met MesoPher ontvingen
- bepalen van de reactie van T-cellen op de tumor cellen van de cellijnen in proefpersonen die dendritische cel immunotherapie met MesoPher ontvingen
- bepalen van de reactie van T-cellen op Keyhole Limpet Hemacyanine (KLH) van de cellijnen in proefpersonen die dendritische cel immunotherapie met MesoPher ontvingen
- evalueren van geschatte totale overlevingsratio 6 en 24 maanden na randomisatie in proefpersonen die dendritische cel immunotherapie met MesoPher met BSC ontvingen vergeleken met alleen BSC.

Onderzoeksopzet

Dit is een open label, gerandomiseerde fase II/III studie in volwassen proefpersonen met mesothelioom. The studie bestaat uit een screening fase, een 7-maanden durende open-label behandelfase en follow-up evaluaties.

Screening:

Voordat er studie procedures plaatsvinden moet er een getekend toestemmingsformulier zijn. Gedurende de screening fase worden de geschiktheidscriteria gecontroleerd en wordt een volledige klinische evaluatie gedaan zoals beschreven in het *Schedule of Assessments*.

Open-label behandelfase:

Na screening worden proefpersonen 1:1 gerandomiseerd en zo toegewezen aan onderhoudsbehandeling met dendritische cel immunotherapie met MesoPher plus beste ondersteunende zorg of beste ondersteunende zorg alleen (115 proefpersonen per groep). Randomisatie wordt gestratificeerd naar histologie (epitheliaal versus overige) en naar studie centrum. De behandelfase kan 30 weken duren. Zie bij *interventie* voor de details van de behandeling.

Voor proefpersonen in arm A worden vanaf Week 6 na de start van de behandeling computertomografie (CT) scans van de thorax en bovenbuik gemaakt om de reactie op de behandeling vast te stellen. Dit betekent dat de eerste CT ongeveer 17 weken na de laatste dosis chemotherapie gemaakt wordt. Voor proefpersonen in arm B zal daarom ook ongeveer 17 weken na de laatste dosis chemo therapie een eerste controle CT scan gemaakt worden. In beide armen worden CT scans iedere 12 weken herhaald. Van alle proefpersonen zullen bloedmonsters voor immuno-monitoring en biomarkers worden verzameld. Er worden vragenlijsten gebruikt voor het vaststellen van de kwaliteit van leven. Proefpersonen worden gemonitord voor ongewenste voorvallen door lichamelijk onderzoek en

laboratorium bepalingen. Het functioneren van organen wordt nauwkeurig gemonitord. Er zal speciale aandacht zijn voor immuun gerelateerde toxiciteit. Proefpersonen in Arm A ondergaan 1 week na de derde injectie een test voor vertraagde overgevoeligheidsreactie (DTH) op MesoPher.

Follow-up:

Follow-up evaluaties vinden iedere 6 weken plaats na de laatste dosis in week 30, met iedere 6 weken een bloedafname voor veiligheid en iedere 12 weken een CT scan van de thorax en de bovenbuik tot aan het einde van de studie of ziekte progressie. De laatste studie visite wordt in week 102 gedaan, dan wordt ook een bloedmonster afgenomen voor immuno-monitoring en biomarkers. Daarna worden proefpersonen met regelmatige tussenpozen gevolgd volgens de standaard zorg om informatie te verzamelen ten aanzien van de overleving. Deze contacten zijn geen onderdeel van dit studie protocol.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Proefpersonen in arm A krijgen een onderhoudstherapie. Na randomisatie ondergaan patiënten in arm A leukaferese om monocytten te verkrijgen waarvan dendritische cellen zullen worden ontwikkeld. Deze dendritische cellen zullen worden geladen met allogeen tumor lysaat (PheraLys). De behandeling van proefpersonen die gerandomiseerd zijn naar arm A zal ongeveer 5 weken na de leukaferese en 9 tot 13 weken na de laatste dosis chemotherapie starten. Zij krijgen 3 twee-wekelijkse injecties met MesoPher naast de 'Best supportive care'(BSC), beste ondersteunende zorg. Indien ze niet progressief zijn en in goede klinische conditie, krijgen ze nog twee injecties bij 3 en 6 maanden na de 3e injectie. De progressie wordt bepaald in vergelijking met de start van de injecties. De proefpersonen krijgen maximaal 5 doses Mesopher (Dag 1, Dag 15, Dag 29, Week 18 en Week 30) Proefpersonen in arm B zullen worden behandeld naar goeddunken van de lokale onderzoeker. Onderhoudstherapie is echter niet toegestaan.

Inschatting van belasting en risico

De studie is opgedeeld in 3 fases: screening, behandeling en follow-up

De screening visite duurt maximaal 4 uur. Tijdens deze visite worden geschiktheid, demografische gegevens en andere uitgangswaarden vastgesteld. De potentiële proefpersonen ondergaan een lichamelijk onderzoek, hun medische geschiedenis wordt bekeken, hun rook gewoonten en ECOG prestatie status wordt vastgesteld. Zij zullen vragenlijsten naar hun kwaliteit van leven invullen. Er wordt bloed afgenomen voor serologie, hematologie en klinische chemie. Urine-onderzoek wordt gedaan en indien van toepassing ook een zwangerschapstest. Vitale functies (bloeddruk, polsslag, ademhalingsfrequentie, lichaamstemperatuur en saturatie van het bloed) worden gemeten, een ECG gemaakt.

Voor patiënten in arm A bestaat de behandelfase uit 14 visites. Het begint met leukaferese. Dit kan een dag duren. De behandeling start ongeveer 5 weken

later. De patiënt zal 5 keer komen om MesoPher te krijgen, telkens gevolgd door een visite waar geen behandeling wordt gegeven. Extra visites zijn ingepland in week 6, 12 en 26. Er wordt 6 keer 30 ml bloed afgenomen voor immuno-monitoring en biomarkers en 8 keer 20 ml voor de evaluatie van de veiligheid. De bloedafnames worden gecombineerd om de belasting voor de patiënt zo gering mogelijk te houden. Er worden 3 CT scans gemaakt en 6 ECG's. Vrijwel iedere visite wordt er lichamelijk onderzoek gedaan.

Patiënten in arm B ondergaan geen leukaferese en krijgen geen MesoPher behandeling, maar gaan wel voor de eerste en de laatste 5 visites van de behandel fase naar het ziekenhuis. In deze fase krijgen zij 3 CT scans en 3 ECG's.

De follow-up fase bestaat uit 12 visites. Tijdens iedere visite wordt lichamelijk onderzoek gedaan en bij iedere tweede visite wordt 20 ml bloed afgenomen voor de evaluatie van de veiligheid van MesoPher. Tijdens de laatste visite wordt ook 38,5 ml bloed afgenomen voor immuno-monitoring en biomarkers. In deze fase wordt om de visite een CT scan gemaakt, in totaal 6.

Zowel tijdens behandeling als follow-up visites worden de ECOG prestatie status en kwaliteit van leven vragenlijsten ingevuld.

Alle patiënten zullen tijdens de gehele studie de beste ondersteunende zorg ontvangen.

De grootste last voor de proefpersonen zullen de leukaferese en de injecties met MesoPher zijn. De proefpersonen uit het AvL-NKI moeten hiervoor naar het Erasmus MC, wat meestal extra reistijd zal kosten.

Proefpersonen in arm B zullen geen voordeel hebben van deelname aan de studie, maar zij zullen ook deze procedures niet hoeven te ondergaan.

In de reguliere zorg wordt van deze patiënt ook regelmatig een CT scan gemaakt. Het maken van de CT scans wordt hier daarom niet genoemd als een extra last in verband met de studie.

Contactpersonen

Publiek

Amphera B.V.

Onderwijsboulevard 225
s-Hertogenbosch 5223 DE
NL

Wetenschappelijk

Amphera B.V.

Onderwijsboulevard 225
s-Hertogenbosch 5223 DE
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)

- getekende geïnformeerde toestemmingsverklaring binnen 8 weken na de laatste chemo en de datum van het tekenen moet zodanig zijn dat het mogelijk is de eerste studiebehandeling 9 tot 13 weken na de laatste chemo therapie in te plannen.
- histologische bevestiging van de diagnose maligne mesothelioom, niet-progressief na 4-6 cycli eerstelijns chemotherapie met antifolaten/cisplatine (vastgesteld door middel van CT scans)
- meetbare ziekte op CT scans, volgens aangepaste RECIST criteria of RECIST 1.1. bij afwezigheid van meetbare ziekte is een CT scan nodig om de uitbreiding van de ziekte vast te leggen.
- tenminste 18 jaar oud
- WHO-ECOG prestatie status van 0 of 1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- gelijktijdige medische, psychische of psychiatrische aandoening of ziekte die

studie procedures of uitkomsten zouden beïnvloeden, of die naar de mening van de onderzoeker een risico zouden vormen om deel te nemen aan de studie

- bijkomende ernstige chronische of acute ziekte zoals cardiale of lever ziekten of aandoeningen die volgens de onderzoeker een onverantwoord hoog risico vormen voor de dendritische cel behandeling die onderzocht wordt
- actieve acute of chronische infectie, o.a. humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B of C
- geschiedenis van auto-immuunziekte
- proefpersonen met een allogeen transplantaat

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	18-06-2018
Aantal proefpersonen:	118
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-08-2017

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-04-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	17-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	31-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	28-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-05-2021
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	EUCTR2017-001774-41-NL
CCMO	NL62105.000.17