

Gerandomiseerde fase II-studie waarbij melanoompatiënten behandeld worden met niet-myeloablatieve chemotherapie, gevolgd door een infuus met tumorinfiltrerende lymfocyten en behandeling met interleukine-2

Gepubliceerd: 06-10-2010 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Een haalbaarheidsstudie (n=5) zal eerst worden uitgevoerd om de haalbaarheid (logistiek, timing) in het NKI-AVL en de veiligheid te bepalen van het toedienen van autologe tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) in combinatie met hoge dosis bolus...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Huidneoplasma maligne en niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34085

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Lymfodepletie, TIL en Interleukine 2

Aandoening

- Huidneoplasma maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, maligne melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Nederlands Kanker Instituut

Overige ondersteuning: Giften; waaronder een onvoorwaardelijke eenmalige gift van Novartis., Novartis

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Interleukine 2, lymfodepletie, melanoom, TIL-behandeling

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel I: pilot haalbaarheidsstudie

Er wordt onderzocht of de logistiek en de timing van deze complexe behandeling goed kan worden gecoördineerd zonder vertragingen of andere lasten voor de patiënten. Indien nodig zal dit worden geoptimaliseerd voordat de gerandomiseerde studie start. Bovendien wordt de toxiciteit volgens CTC en de respons volgens RECIST 1.1 gedocumenteerd.

Deel II: gerandomiseerde, gecontroleerde fase II studie

Het primaire eindpunt: verbetering van de mediane progressievrije overleving van 2 tot 6 maanden

Secundaire uitkomstmaten

Deel II: gerandomiseerde, gecontroleerde fase II-studie

Secundair eindpunt: objectieve response rate (RECIST), 1 jaar progressievrije overleving, mediane algehele overleving, toxiciteit.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

De vijfjaarsoverleving van patiënten met een gemetastaseerd melanoom is ongeveer 5%. Combinatiechemotherapie kan regressie van melanoom induceren, maar dit is niet langdurig en deze behandeling is zelden of nooit curatief. Ongeveer 15% van melanoompatiënten behandeld met hoge dosis interleukine-2 (Proleukin, standaardbehandeling in de VS) ervaart objectieve regressie, ongeveer een derde van deze patiënten geneest volledig en langdurig. Er is geen enkele andere standaardbehandeling beschikbaar voor patiënten die niet reageren op of recidief ontwikkelen na chemotherapie of interleukine-2.

Preklinische en klinische studies hebben aangetoond dat tumoren van patiënten met een gevorderd melanoom, tumor infiltrerende lymfocyten (TILs) bevatten met anti-tumorreactiviteit gericht op een verscheidenheid aan melanoomgeassocieerde antigenen. De klinische studies hebben aangetoond dat deze TILs kunnen worden geëxpandeerd met behulp van in vitro interleukine-2 met OKT-3 antilichaamstimulatie en dat ze regressie van het melanoom kunnen veroorzaken wanneer de cellen aan de patiënt teruggegeven worden.

Preklinische en klinische studies met muismodellen hebben aangetoond dat immuunsuppressie voorafgaande aan de teruggave van tumor-actieve lymfocyten het anti-tumoreffect versterkt.

Een monocenter fase II-studie met 43 patiënten liet zien dat 51% van de patiënten goed reageerden op de behandeling met TIL-cellen en interleukine 2. Er werden complete en langdurige responsen gezien in een patiëntenpopulatie die zwaar was voorbehandeld met fludarabine en cyclofosfamide.

In deze gerandomiseerde fase II-studie zullen we dus onderzoeken of de TIL-behandeling de progressievrije overleving verbetert, in vergelijking met de huidige standaardbehandeling (dacarbazine chemotherapie). Als de progressievrije overleving inderdaad significant verbetert, dan moeten we deze benadering voor patiënten met gevorderd melanoom zeker nastreven.

Doel van het onderzoek

Een haalbaarheidsstudie (n=5) zal eerst worden uitgevoerd om de haalbaarheid (logistiek, timing) in het NKI-AVL en de veiligheid te bepalen van het toedienen van autologe tumor infiltrerende lymfocyten (TIL) in combinatie met hoge dosis bolus interleukine-2 na niet-myeloablatieve chemotherapie bij patiënten met een gemetastaseerd melanoom.

Vervolgens zal met behulp van de gerandomiseerde, gecontroleerde fase II-studie beoordeeld worden of de TIL-behandeling kan resulteren in een verdriedubbeling van de mediane progressievrije overleving in vergelijking met standaard chemotherapie dacarbazine bij stadium IV-melanoompatiënten. Tevens zal worden gekeken of de TIL-behandeling een consistente en langdurige respons in stadium IV-melanoompatiënten teweeg kan brengen. Tijdens de studie zal een constructieve technology assessment (CTA) worden uitgevoerd om het effect van de TIL-behandeling op de patiënten en de organisatorische processen te

evalueren.

Onderzoeksopzet

Deel I: pilot haalbaarheidsstudie (5 patiënten)

Patiënten zullen allereerst een chirurgische verwijdering van een melanoommetastase van ongeveer 3 cm (dm) ondergaan, waaruit in vitro tumor infiltrerende lymfocyten (TILs) worden gekweekt. Als blijkt dat het kweken van de cellen mogelijk is, ondergaan de patiënten een leukaferese om "feeder-cellen" te isoleren waarmee de expansie van TIL-cellen kan plaatsvinden. Na de expansie worden de TIL-cellen via een infuus teruggegeven aan de patiënt.

Patiënten krijgen voorafgaande aan de teruggave van TIL-cellen een niet-myeloablatief regime bestaande uit cyclofosfamide (60 mg / kg / dag x 2 dagen iv) en fludarabine (25 mg/m²/dag iv x 5 dagen). Vervolgens zal de intraveneuze overdracht van ten minste 5×10^9 TIL-cellen plaatsvinden, gevolgd door een hoge dosis intraveneus interleukine-2 (Proleukin) (600.000 IE / kg / dosis om de 8 uur tot 15 doses).

Aanvullende behandeling bestaande uit bloed of bloedplaatjes transfusies wordt gegeven totdat er spontaan hematopoietische herstel optreedt. Een volledige beoordeling van de evalueerbare laesies wordt 6 weken na de cel-infusie uitgevoerd en regelmatig daarna om de beste objectieve respons te verkrijgen, volgens RECIST.

Deze pilotstudie richt zich op logistiek en timing: wachttijd voor metastasectomie, planning van leukaferese, opname in het ziekenhuis vooraf aan het starten van de chemotherapie. Timing van TIL-infusie en het starten van de hoge dosis IL-2-behandeling, gevolgd door ontslag uit het ziekenhuis.

Deel II: gerandomiseerde, gecontroleerde fase II-studie

Patiënten met een gemetastaseerd (stadium IV) melanoom, die niet eerder systemisch behandeld zijn, zullen gerandomiseerd worden voor ofwel de behandeling arm A of behandeling arm B.

Arm A: standaard chemotherapie dacarbazine (800 mg/m² iv x 1 dag, q 3 weken).

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.. Zodra TILs kunnen worden gekweekt uit deze tumor, zullen zij leukaferese ondergaan. 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 25 x 5 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 15 doses).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Pilot haalbaarheidsstudie: Bij de patiënten wordt operatief een metastase van ongeveer 3 cm

(dm) verwijderd, die zal worden gebruikt om de TIL te verkrijgen. Alleen als deze cellen in vitro kunnen worden gekweekt, kunnen de patiënten worden opgenomen voor leukaferese, non-myeloablatieve chemotherapie en intraveneuze infusie van in vitro geëxpandeerde TIL, gevolgd door hoge dosis bolus interleukine 2-behandeling. Gerandomiseerde fase II-studie: Patiënten gerandomiseerd voor standaard behandeling krijgen dacarbazine 800 mg/m², 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 TIL kan worden gekweekt, zullen off study gaan. Zij worden behandeld met de standaardchemotherapie dacarbazine.

Inschatting van belasting en risico

De TIL-behandeling omvat een operatieve verwijdering van een melanoommetastase, een leukaferese, 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 bipten. Hoewel is aangetoond dat deze behandeling en de toxiciteit goed beheersbaar zijn, kan toxiciteit zich voordoen, zoals: gemeenschappelijke 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), en toxiciteit door hoge dosis IL-2 (hoge koorts, huiduitslag, lage bloeddruk en verminderde urineproductie, oedeem, waar een infuus met zoutoplossing gegeven kan worden). Door de infusie van TIL kunnen patiënten tekenen van melanoom geassocieerde auto-immuunziekten ontwikkelen, zoals vitiligo en uveïtis. De laatste, een ernstigere bijwerking, kan snel behandeld worden met corticosteroïden.

Het feit dat deze patiënten een goede kans hebben op een langdurige respons op de TIL-behandeling, rechtvaardigt echter de last en de mogelijke toxiciteit.

Contactpersonen

Publiek

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
1066CX Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Nederlands Kanker Instituut

Plesmanlaan 121
1066CX Amsterdam
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 een gemetastaseerd melanoom met resectabele metastasen van minstens 3 cm hebben, en moeten hiervoor een resectie willen ondergaan.
- Patiënten moeten ouder zijn dan 18 jaar en moeten een aantoonbaar gemetastaseerd melanoom hebben (naast het resectabele melanoom).
- Patiënten moeten een ECOG performance status hebben van 0 of 1.
- Patiënten van beide geslachten moeten een anticonceptieve methode willen gebruiken tijdens de behandeling en tot 4 maanden nadat zij chemotherapie hebben gekregen.
- Patiënten de patiëntenbrief/ het informed consent kunnen begrijpen en deze ondertekend hebben.
- Hematologie: absolute neutrofielen moet hoger zijn dan $1.5 \times 10^9/L$ zonder invloed van filgrastim. De plaatjes moeten hoger zijn dan $100 \times 10^9/L$. Hemoglobine moet hoger zijn dan 5 mmol/L.
- Chemie:
Serum ALAT/ASAT minder dan 3 keer de bovengrens van normaal (ULN), behalve indien de patient levermetastasen heeft (< 5 keer ULN).
Serum creatinine klaring 50 ml/min of hoger.
Totaal bilirubine minder dan of gelijk aan 20 micromol/L, behalve in patienten met Gilbert's Syndrome die een totaal bilirubine moeten hebben van minder dan 50 micromol/L.
- Serologie:
Seronegatief voor hiv antilichaam.
Seronegatief voor hepatitis B antigeen, en hepatitis C antilichaam.
Seronegatief voor lues.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Levensverwachting van minder dan 3 maanden.
- Patiënten met gemetastaseerd oculair of mucosaal melanoom.
- Patiënten die systemische steroid therapie nodig hebben.
- Patiënten die een historie met meer dan 2 CNS metastasen hebben.
- Patiënten die een symptomatische 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.
- Immuunsuppressieve chemotherapie in de afgelopen 3 weken is een exclusie criterium.
- De volgende patiënten zijn niet geschikt, omdat ze geen interleukine 2 toegediend kunnen krijgen:

Geschiedenis van coronaire revascularisatie

Gedocumenteerde LVEF van minder dan 45% in patiënten met:

o Klinisch significante atriaal en of ventriculair aritmie

Gedocumenteerde FEV1 minder dan of gelijk aan 60% voorspeld voor patiënten met:

o Een lange geschiedenis van roken (meer dan 20 pakjes per jaar, gedurende de laatste 2 jaar)

o Symptomen van ademhalingsproblemen

• Alle toxiciteiten door niet-systemische behandeling moeten opgelost zijn tot een graad 1 of minder. De patiënten mogen (voor non-target laesies) een minimale operatie of focale palliatieve radiotherapie hebben ondergaan in de afgelopen 4 weken.

• Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

• Elke actieve systemische infectie, stollingsdisfunctie of andere belangrijke medische problemen, zoals actieve auto-immuunziekte waarvoor anti-TNF behandeling nodig is.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Organisatorisch/zorgonderzoek

Deelname

Nederland
Status: Werving gestopt
(Verwachte) startdatum: 12-05-2011
Aantal proefpersonen: 45
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen autoloog
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: DTIC
Generieke naam: dacarbazine
Registratie: Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort: Geneesmiddel
Merknaam: TIL-behandeling
Generieke naam: tumor infiltrerende lymfocyten

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 06-10-2010
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 24-03-2011
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 01-03-2013
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	EUCTR2010-021885-31-NL
CCMO	NL33250.000.10