

Immuuntherapie door gecombineerd gebruik van monobenzon- en Imiquimod crème voor patiënten met cutane melanoom metastasen (MI studie)

Gepubliceerd: 11-10-2010 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

1. het bestuderen van het klinisch effect van lokale behandeling met monobenzon en imiquimod crème op cutane melanoom metastasen in stadium III-IV melanoma
2. het bestuderen van de inductie van tumor specifieke immuniteit door MI therapie via het...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON34176

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MI trial

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

huidkanker, melanoom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Overige ondersteuning: KWF Kankerbestrijding

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: cutane metastasen, immuuntherapie, melanoom, monobenzone

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

klinische effectiviteit van de behandeling

Secundaire uitkomstmaten

parameters van lokale (op de behandelde plaats) inductie van
anti-melanocyt/melanoom immuniteit

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Melanoom is een agressieve vorm van huidkanker waarbij nog onvoldoende effectieve behandelingen bestaan voor gemetastaseerde ziekte. Sommigen patiënten ontwikkelen ook cutane metastasen die bij voorkeur chirurgisch worden verwijderd. Bij patiënten met zeer grote aantallen cutane laesies is chirurgie echter niet meer mogelijk. In dit geval worden verschillende andere strategieën toegepast, zoals radiotherapie, 'isolated limb perfusion', ablatieve CO2 laser, topicale immunomodulatoren en intralesionale therapie. Dit vindt echter meestal plaats in een experimentele en palliatieve setting. De klinische resultaten variëren; de meeste van deze behandelingen bereiken slechts een tijdelijk effect en schieten tekort om ziekte uitbreiding te controleren.

Melanoom is vanwege het immunogene karakter zeer geschikt voor immuuntherapie. Het optreden van vitiligo tijdens immuuntherapie is daarbij geassocieerd met gunstige klinische respons en overleving. Onlangs hebben wij een nieuwe immuuntherapie ontwikkeld op basis van de sterke depigmenterende creme monobenzone gecombineerd met imiquimod (Aldara 5%) als adjuvant (MI therapie). Studies in muizen met al aanwezig melanoom hebben aangetoond dat MI therapie effectief anti-melanoom immuniteit kan induceren. De topicale immunostimulerende stof imiquimod is al eerder toegepast als lokale therapie voor cutane melanoom metastasen in meerdere experimentele trials, met als resultaat een efficiënte anti-tumor respons en blijvende tumor regressie na lokale behandeling.

In deze studie beogen wij immuniteit tegen melanocyten te induceren door gebruik van de depigmenterende creme monobenzone gecombineerd met de adjuvant imiquimod als lokale immuuntherapie voor cutaan melanoom. De

monobenzon/imi-quimod (MI) combinatie is een relatief goedkope, eenvoudige therapie die bestaat uit twee crèmes. Het is een niet-invasieve behandeling waarbij wij behalve lokale huidirritatie en huidbleking, geen systemische bijwerkingen verwachten. MI therapie is toepasbaar in een brede melanoom patiëntenpopulatie aangezien het geen selectie van HLA haplotypes behoeft. Gebaseerd op onze pre-klinische data verwachten wij dat MI een goed alternatief of adjuvante behandeling kan zijn voor huidige bestaande therapieën. De MI geneesmiddelen zijn geregistreerd (geweest) en toegepast voor huidaandoeningen in de internationale dermatologische praktijk. Deze ervaring maakt de nieuwe gecombineerde behandeling makkelijker toepasbaar in de kliniek. Melanoompatiënten met stadium III-IV melanoom en cutane metastasen die niet chirurgisch te verwijderen zijn, worden gevraagd aan deze studie deel te nemen. Behandeling bestaat uit dagelijkse lokale applicatie van de bleekcrème monobenzon 20% Lanette en daarnaast 5x per week Aldara 5% crème op aangewezen cutane melanoom metastasen. De behandeling zal 12 weken duren.

Doel van het onderzoek

1. het bestuderen van het klinisch effect van lokale behandeling met monobenzon en imiquimod crème op cutane melanoom metastasen in stadium III-IV melanoma
2. het bestuderen van de inductie van tumor specifieke immuniteit door MI therapie via het meten van de accumulatie van melanoom/melanocyt specifieke T-cellen in het behandelde huidgebied. Ook zal naar mogelijk geïnduceerde systemische immuniteit worden gekeken in het bloed.

Onderzoeksopzet

Het betreft een open label, monocenter, fase 2 pilot studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

behandeling met dagelijks monobenzon 20 % Lanette- en 5 keer per week imiquimod 5% crème (Aldara) op aangewezen cutane melanoom metastasen.

Inschatting van belasting en risico

Patiënten die in aanmerking komen voor de studie zullen dagelijks monobenzon- en 5x per week imiquimod aanbrengen op cutane metastasen en omringende huid. Patiënten zullen tweewekelijks gezien worden op de polikliniek voor klinische evaluatie van de MI behandeling. Voor, tijdens en na behandeling (t=0,6,12) zal een uitgebreid lichamelijk onderzoek plaatsvinden door een senior dermatoloog (L. Nieuweboer-Krobotova) om eventuele ziekte progressie te evalueren. Ook zal tijdens deze uitgebreide evaluatie bloed worden afgenomen voor diagnostiek (hematologie en klinische chemie) en immunomonitoring. Daarnaast zullen ook

huidbiopten worden afgenomen om de immuunrespons in de huid te meten. Een 4 mm biopt zal worden genomen van onbehandelde huid en een 6 mm biopt van een te behandelde melanoom metastase op $t=0$. Op $t=6$ en $t=12$ zal dit herhaald worden maar nu van behandelde huid (4mm) en behandelde cutane melanoom metastase (6mm). In totaal zullen dus 6 biopten worden genomen voor immunomonitoring doeleinden. Indien er tijdens de behandeling vitiligo ontstaat, zal er nog een extra biopt (4mm) worden genomen van de gedepigmenteerde huid.

Huidbleking is een bekende behandeling in de dermatologische praktijk voor patiënten met ernstige vitiligo vulgaris. Monobenzone 20% creme is door de Food en Drug administration (FDA) geregistreerd geweest in de Verenigde Staten voor deze toepassing. Het wordt ook door de American Academy for Dermatology erkend als officieel geneesmiddel voor depigmentatie doeleinden. In Nederland echter is monobenzone 20% niet officieel geregistreerd. Het staat wel in het Formularium Dermatologica zodat apothekers het kunnen bereiden. Patiënten met uitgebreide vitiligo vulgaris zijn de afgelopen jaren met monobenzone 20% creme behandeld bij het Nederlands Instituut voor Pigmentstoornissen (SNIP) voor totale depigmentatie. Dit centrum is gespecialiseerd in pigmentstoornissen en behandeling van vitiligo en is geaffilieerd aan de Afdeling Huidziekten van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam. Ook in het UZ Gent (Dermatoloog N. van Geel) worden op dit moment patiënten met monobenzone 20% creme behandeld. Monobenzone 20% creme induceert huidirritatie tijdens behandeling. Ook kan een branderig gevoel van de huid ontstaan tijdens behandeling. Deze huidirritatie en huidbleking is echter nodig om een lokale immuunrespons op te wekken. Echter, de meeste patiënten die op de SNIP behandeld zijn met monobenzone 20% creme konden dagelijkse behandeling goed verdragen zonder ernstige huid toxiciteit gedurende 6 maanden of langer. Pre-klinische data in muizen heeft laten zien dat MI therapie lichte roodheid en huidirritatie induceerde, met name de eerste 2 weken van behandeling. Andere bijwerkingen zijn niet gevonden.

Aldara 5% imiquimod creme is officieel geregistreerd voor actinische keratose, genitale wratten, superficieel basaalcell carcinoom. Bijwerkingen zijn huidirritatie en branderige gevoel van de huid, die tijdelijk van aard zijn.

Wij zullen het behandelingschema voor basaalcel carcinoom gebruiken, wat inhoudt dat Aldara 5x per week op de te behandelen huid aangebracht wordt. In andere experimentele studies, werd geen toxiciteit waargenomen wanneer Aldara dagelijks of zelfs 2x per dag werd toegepast voor cutane melanoom metastasen gedurende een lange behandelingsduur (3 maanden).

Zoals hierboven beschreven zijn beide cremes van de MI therapie afzonderlijk reeds gebruikt in de dagelijkse dermatologische klinische praktijk als in experimentele studies. De combinatie is echter nog nooit toegepast als therapie. We beginnen de MI trial met een behandelingschema dat gebaseerd is op doseringen die goed verdragen zijn in eerdere studies. (zie ook de Investigator Brochure)

Gezien de ernst van de ziekte en de beperkte behandelingsopties voor patiënten met grote aantallen cutane metastasen, zijn wij van mening dat deze lokale immuuntherapie met reeds bestaande middelen een goede optie zou kunnen zijn voor deze groep van melanoompatiënten en derhalve gestest zou moeten worden.

Contactpersonen

Publiek

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
1066 CX
NL

Wetenschappelijk

Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis

Plesmanlaan 121
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)

1. Patient is 18 jaar of ouder bij inclusie studie: M/V
2. Diagnose van melanoom is pathologische bevestigd
3. De patient heeft cutane melanoom metastasen die niet chirurgische verwijderd kunnen worden
4. Peformance status WHO 0-1
5. Patient heeft zijn laatste systemische behandeling (chemotherapie, immuuntherapie) op zijn minst 1 maand voorafgaand aan inclusie gehad.

6. Patient heeft vrijwillig het informed consent formulier getekend en gedateerd en is bereid mee te werken aan de doelstellingen van dit studie protocol wat is goedgekeurd door de lokale Medisch Ethische Commissie (PTC)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van primair amelanotisch melanoom
2. Symptomatische hersenmetastasen
3. gelijktijdige behandeling met systemische immuunsuppressieve therapie
4. actieve infecties die behandeling met antibiotica vereisen
5. patient wordt om welke reden dan ook ongeschikt bevonden door de onderzoeker om deel te nemen aan deze studie.

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:	01-03-2011
Aantal proefpersonen:	20
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	aldara 5%
Generieke naam:	imiquimod
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	monobenzone 20% Lanette creme
Generieke naam:	Monobenzone-Imiquimod (MI) therapy

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-01-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	PTC Stichting het Nederlands Kanker Instituut - Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis (Amsterdam)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 25340

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-022703-22-NL
CCMO	NL33849.031.10
OMON	NL-OMON25340