

Bloed dendritische cellen (DC) voor patiënten met een stadium III melanoom

Gepubliceerd: 16-06-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Dit is een interventie-studie en de primaire doelstelling is de immunogeniciteit van de aparte ingespoten en gecombineerde pDC en mDC vaccinaties. De secundaire doelstellingen zijn de biologische verdeling, de veiligheid, de kwaliteit van leven en...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON42306

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

myDC/pDC bij stadium III melanoom patiënten

Aandoening

- Huidneoplasmata maligne en niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

moedervlek kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Tumor Immunologie

Overige ondersteuning: ZonMw, Miltenyi Biotec GmbH

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: beeldvorming, dendritische cellen uit bloed, immuun therapie, moedervlek

kanker

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire doelstelling is de immunogeniciteit van myDC, pDC of gecombineerde toediening van pDC en myDC.

Immunogeniciteit wordt gedefinieerd als de antitumor immuunrespons geïnduceerd in melanoompatiënten:

- de expressie van mRNA coderend voor type I interferonen geïsoleerd uit PBMC zal vergeleken worden tussen de groepen.
- de response tegen het controle eiwit keyhole limpet hemocyanine (KLH) zal vergeleken worden door het analyseren van de T cell proliferatie in PBMC en de antilichamen in het serum van gevaccineerde patiënten
- Met behulp van tetrameer analyse zal de specificiteit van DTH-infiltrerende T-cellen bepaald worden en na stimulatie met tumor peptiden zal de functionele response van deze cellen tegen tumor peptiden geanalyseerd en vergeleken worden tussen de armen van de studie

Secundaire uitkomstmaten

De biologische verdeling, de veiligheid, kwaliteit van leven en algehele overleving zijn secundaire doelstellingen.

Onder biologische verdeling verstaan we het volgende:

- (a) De verplaatsingscapaciteit van bloed DC in vivo.

(b) De lokalisatie van geïnjecteerde bloed DC in lymfeklieren.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor gemetastaseerde melanoom patiënten is er geen standaard therapie, behalve chirurgie, die een positief effect heeft op de overleving van deze patiënten.

Daarom is er in Nederland de consensus dat adjuvante therapie voor melanoom patiënten gegeven moet worden in trial verband. We hebben immunotherapie onderzocht en meer dan 300 patiënten met een dendritische cel (moDC) vaccin gevaccineerd. Het is gebleken dat DC toediening veilig is en minimale bijwerkingen heeft. We zagen dat langdurige tumor specifieke T-cel-gemedieerde immunologische reacties zijn duidelijk gekoppeld aan een verhoogde progressie vrije en totale overleving.

Tot dusver meeste zijn er monocyt-afgeleide DC (moDC) voor DC vaccinatie van kankerpatiënten gebruikt. We zagen een toename van de mediane overleving in stadium III melanoom patiënten gevaccineerd met moDC in een adjuvante setting in vergelijking met zorgvuldig geselecteerde historische controles (64 vs 31 maanden, $p = <0,02$). Echter, moDC zijn niet de optimale bron van DC voor DC vaccinatie studies, vanwege het langdurige kweken en de producten die nodig zijn om uitgerijpt moDC te verkrijgen. Perifeer bloed DC zijn een goed alternatief, omdat ze geen uitgebreide kweek nodig hebben. We hebben onlangs een klinische studie bij stadium IV melanoom patiënten die met pDC gevaccineerd zijn afgerond. De resultaten van zowel immunologische uitkomst als klinisch resultaat zijn veelbelovend. Daarnaast worden momenteel de eerste patiënten gevaccineerd met uit het bloed afkomstige myeloïde DC. Ook bij deze patiënten hebben we al tumor-specifieke T cel reacties waargenomen. Samenvattend hebben we aangetoond dat het haalbaar is om bloed pDC en myDC te gebruiken en dat deze cellen kunnen worden geactiveerd en beladen met peptiden voor injectie in patiënten met kanker. Op basis van in vitro gegevens en klinische studies, veronderstellen we dat de combinatie van bloed myDC en pDC een sterkere anti-tumor immuunrespons induceren. Het doel van deze studie is om de biodistributie van bloed DC te onderzoeken met behulp van een nieuwe imaging-technologie (19F-MRI) en de immunogeniciteit van aparte en gecombineerde pDC en myDC vaccinaties.

Doel van het onderzoek

Dit is een interventie-studie en de primaire doelstelling is de immunogeniciteit van de aparte ingespoten en gecombineerde pDC en mDC vaccinaties. De secundaire doelstellingen zijn de biologische verdeling, de veiligheid, de kwaliteit van leven en de totale overleving.

Onderzoeksopzet

Dit is een interventie studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten met melanoom krijgen een injectie bestaande uit tumor peptide beladen pDC (arm A, n=7), myDC (arm B, n=7) of de combinatie pDC/myDC (arm C, n=7). De vervolg vaccinaties worden uitgevoerd volgens het protocol: 2 tweewekelijkse vaccinaties van intranodal injecties met pDC, myDC of de combinatie van pDC en myDC. Na elke vaccinatie wordt er bloed afgenomen om proliferatieve en humorale reacties te meten tegen KLH en de tumor specifieke immuunrespons zal gemeten worden. Na de vaccinaties wordt een DTH met peptide beladen bloed DC uitgevoerd waaruit biopten worden genomen voor de T-cel-analyse. Als patiënten geen progressie van hun ziekte hebben, zal deze cyclus herhaald worden met een interval van 6 maanden tot een totaal van drie cycli. Als een tumor recidief optreedt zal er een biopsie worden genomen voor laboratorium evaluatie.

Inschatting van belasting en risico

Gebaseerd op de ervaring met de pDC en myDC toedieningen apart, verwachten we dat ook de gecombineerde toediening van beide DC sybtypen goed verdragen zal worden. Gebruikelijke en te verwachten bijwerkingen van toedieningen van dendritische cellen zijn milde griepachtige symptomen, niet groter dan CTCAE graad 1. Bij de huidtest zal een kleine hoeveelheid vaccine in de huid van de rug gespoten worden, dit kan een lokale reactie op de inspuitlek geven met roodheid, zwelling en jeuk. Patiënt materiaal (bloed, lymfeklieren en de huid en tumor biopten) zal worden gevraagd tijdens de huidige studie.

Contactpersonen

Publiek

Selecteer

Geert Grooteplein 26
Nijmegen 6500HB
NL

Wetenschappelijk

Selecteer

Geert Grooteplein 26

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)

- Stadium III melanoom volgens de AJCC criteria van 2009
- Cytologisch of histologisch gedocumenteerd bewijs van stadium III melanoom
- WHO performance status 0-1 (Karnofsky 100-70) (bijlage 1)
- Levensverwachting * 3 maanden
- De leeftijd van 18-75 jaar
- WBC > $3,0 \times 10^9 / l$, lymfocyten > $0,8 \times 10^9 / l$, bloedplaatjes > $100 \times 10^9 / l$, serumcreatinine < 150 micromol / l, serum bilirubine < 25 micromol / l
- Normaal serum LDH (* 250 U / l)
- Follow-up mogelijk
- Geen zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven
- Schriftelijke toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Niet operabele stadium III melanoom of melanoom stadium IV
- gelijktijdige adjuvante therapie
- Een tweede maligniteit in de afgelopen 5 jaar, met uitzondering van adequaat behandeld basaalcelcarcinoom of carcinoma in situ van de baarmoederhals
- Ernstige actieve infecties, bekend HBsAg of HIV positief, of auto-immuunziekten of getransplanteerde organen
- Gelijktijdig gebruik van orale immunosuppressiva

- Bekende allergie voor scheldieren (aangezien deze KLH bevatten)
- Ernstige klinische aandoening die kan interfereren met de veilige toediening van DC of aferese

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	09-10-2015
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	16-06-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-11-2014

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-07-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Afgewezen	
Datum:	24-08-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-12-2015
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	EUCTR2010-023757-11-NL
CCMO	NL49528.000.14