

Een fase 2-onderzoek in meerdere centra naar autologe tumor-infiltrerende lymfocyten (LN-145) bij patiënten met gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker

Gepubliceerd: 05-01-2021 Laatste bijgewerkt: 24-12-2024

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510778-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doelstelling: Om de werkzaamheid van LN-145 te evalueren, gemeten aan de hand van het objectieve responspercentage (ORR...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52190

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IOV-LUN-202

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

longkanker, Niet-kleincellige longkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Iovance Biotherapeutics, Inc.

Overige ondersteuning: farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Celtherapie, Gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker, Tumor-infiltrerende lymfocyten

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

ORR wordt gedefinieerd als het percentage patiënten met een bevestigde CR of PR zoals beoordeeld volgens RECIST v1.1 door de IRC (cohorten 1 en 2) of door de onderzoeker (cohort 3, 4 en herbehandelingscohort) vanaf de datum van LN-145-infusie tot ziekteprogressie of start van een nieuwe antikankertherapie.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

- ORR wordt gedefinieerd als het percentage patiënten met een bevestigde CR of PR zoals beoordeeld volgens RECIST v1.1 door de onderzoeker (Cohort 1 en 2) vanaf de datum van LN-145-infusie tot ziekteprogressie of start van een nieuwe antikankertherapie .
- CR-percentage wordt gedefinieerd als het percentage patiënten met een bevestigde CR volgens RECIST v1.1, zoals beoordeeld door de IRC (Cohort 1 en 2) of door de onderzoeker (alle cohorten) vanaf de datum van LN-145-infusie tot ziekteprogressie of start van een nieuwe antikankertherapie.
- DOR wordt gemeten vanaf het moment dat wordt voldaan aan de criteria voor CR of PR per RECIST v1.1 zoals beoordeeld door IRC (Cohorts 1 en 2) of door de onderzoeker

(alle cohorten) tot ziekteprogressie of overlijden door welke oorzaak dan ook.

- DCR wordt gemeten door het percentage patiënten met de beste algehele bevestigde respons van CR of PR op enig moment plus stabiele ziekte (SD) ≥ 6 weken per RECIST v1.1 zoals beoordeeld door IRC (cohorten 1 en 2) of door de onderzoeker (alle cohorten) vanaf de datum van LN-145-infusie tot ziekteprogressie of de start van een nieuwe antikankertherapie.

- PFS wordt gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van LN-145-infusie tot ziekteprogressie, volgens RECIST v1.1 zoals beoordeeld door IRC (cohorten 1 en 2) of door de onderzoeker (alle cohorten) of overlijden door welke oorzaak dan ook.

- OS is de tijd vanaf de datum van infusie met LN-145 tot overlijden door welke oorzaak dan ook.

- Incidentie van graad ≥ 3 TEAE's en SAE's per CTCAE v5.0 bij alle patiënten • Percentage succesvol LN-145-product gegenereerd uit kernbipten in cohort 3

Verkennde eindpunten:

- In vivo persistentie van de T-cellen waaruit het TIL-product bestaat, te beoordelen door het controleren van de aanwezigheid van sequenties van TIL-productspecifieke T-celreceptor bèta complementariteit bepalend voor regio 3 (CDR3) in het bloed van elke patiënt in de loop van de tijd; CDR3-sequenties aanwezig in het product en perifere bloedstalen die geïdentificeerd moeten worden met behulp van diepe sequencing

- Verkennde eindpunten gericht op het identificeren van voorspellende en farmacodynamische klinische biomarkers van de activiteit van LN-145:

- o fenotypische en functionele kenmerken van LN 145
- o immuunprofiel van het tumorweefsel
- o genexpressieprofielen van het TIL-product, tumorweefsel en/of PBMC*s
- o mutatielandschap van de tumoren
- o circulerende immuunfactoren
- o immuunsamenstelling van PBMC*s
- HRQoL zoals beoordeeld met de vragenlijst over kwaliteit van leven (quality of life questionnaire, QLQ) van de EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) C30 en QLQ LC13

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Longkanker is wereldwijd de belangrijkste doodsoorzaak door kanker, met ongeveer 1,7 miljoen sterfgevallen in 2015. Van de sterfgevallen door longkanker werd >80% toegeschreven aan niet-kleincellige longkanker (NSCLC). In 2020 zullen er naar schatting 228.820 nieuwe gevallen en 135.720 sterfgevallen zijn die worden toegeschreven aan long- en bronchuskanker in de Verenigde Staten. Dus ondanks de goedkeuring van checkpoint-remmers (CPI's), die een revolutie teweegbrachten in de behandeling en resultaten van NSCLC, blijft er een aanzienlijke onvervulde medische behoefte in NSCLC voor patiënten die vooruitgang boeken op CPI's.

Als een patiënt eenmaal ziekteprogressie heeft met CPI + chemotherapie, zijn de behandelingsopties beperkt en hebben ze een lage werkzaamheid (ORR ~ 10% en korte responsduur [DOR] en hoge toxiciteit). Het meest gebruikte middel is docetaxol, hoewel soms andere cytotoxische geneesmiddelen of cytotoxische geneesmiddelen met één enkel middel in combinatie met vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) -remmers worden gebruikt, maar ze hebben allemaal even slechte resultaten. Er is dus een dringende behoefte aan betere therapeutische opties voor patiënten met NSCLC in tweedelijnsbehandeling na CPI + chemotherapie.

Vanuit een veiligheidsperspectief bleek TIL-therapie een beheersbaar toxiciteitsprofiel te hebben dat bestaat uit verwachte bijwerkingen (AE's),

waaronder cytopenie, hypofosfatemie, hypoalbuminemie en misselijkheid. De bijwerkingen traden vroeg op, binnen de eerste 14 dagen van het lymfodepletingsregime, en waren grotendeels verdwenen binnen 2 weken na aanvang. Er werden geen onverwachte ernstige bijwerkingen gemeld. TIL-clonotypen hielden aan tot dag 100 en correleerden met klinisch voordeel, en CCR7 + CD95 + CD45RA + geheugencellen waren verhoogd op de tijdstippen na de infusie. De frequentie van T-cellen met specificiteit voor tumorantigenen werd beoordeeld op 10% tot 15%. Van de 2 patiënten met CR's bleek dat beide T-cellen hadden die meerdere antigenen herkenden.

Voorlopige gegevens tonen aan dat TIL-therapie klinisch betekenisvolle reacties opwekt bij NSCLC-patiënten die ziekteprogressie hadden op eerdere therapielijnen, waaronder CPI's. Die TIL-behandeling genereerde een objectieve tumorrespons, waaronder CR en / of afname van de tumorgrootte na het niet reageren op een CPI, wat suggereert dat TIL-therapie bij gemetastaseerd NSCLC na CPI een belangrijke aanvulling zou kunnen zijn op de behandelingsopties. Vanwege de hoge onvervulde medische behoefte en klinisch bewijs van voordeel van TIL in de studie van Creelan et al. (2020), is voortdurende evaluatie van TIL in NSCLC gerechtvaardigd.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-510778-26-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doelstelling:

Om de werkzaamheid van LN-145 te evalueren, gemeten aan de hand van het objectieve responspercentage (ORR) met behulp van Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 beoordeeld door de onafhankelijke beoordelingscommissie (IRC) voor cohorten 1 en 2 en door de onderzoeker voor cohorts 3 en 4 en de herbehandeling cohort

Secundaire doelstellingen:

- Om de werkzaamheid van LN-145 te evalueren, gemeten door ORR met behulp van RECIST v1.1, beoordeeld door de onderzoeker voor cohorten 1 en 2.
- Om de werkzaamheid van LN-145 verder te evalueren, gemeten aan de hand van het percentage volledige respons (CR), responsduur (DOR), percentage ziektecontrole (DCR) en progressievrije overleving (PFS) met behulp van RECIST v1.1 beoordeeld door de IRC(Cohorten 1 en 2) en de Onderzoeker (alle cohorten); en algehele overleving (OS)
- Om het veiligheidsprofiel van LN-145 te karakteriseren bij patiënten met niet-kleincellige longkanker (NSCLC), gemeten aan de hand van de incidentie van graad ≥ 3 behandelingsgerelateerde bijwerkingen (TEAE's)
- Alleen cohort 3: Om te bepalen de haalbaarheid van LN-145-productie met

behulp van tumorweefsel verkregen via beeldgeleide kernbiopsie van tumor

Onderzoeksopzet

Een prospectieve, open-label, multi-cohort, niet-gerandomiseerde, multicenter fase 2-studie ter evaluatie van adoptieve celtherapie (ACT) met LN-145.

Alle patiënten krijgen een autoloog TIL-regime, bestaande uit de volgende stappen, ongeacht het tijdstip van de tumorooft (pre-progressie of post-progressie):

1. Tumorooft door chirurgische resectie of beeldgeleide kernbiopsie om het autologe weefsel te verkrijgen dat de bron is van het cellulaire TIL-product.
2. TIL-productie in een Good Manufacturing Practice (GMP)-faciliteit
3. Optionele voortzetting van eerder lopende klinische behandeling (geen nieuwe therapie) in het interval vanaf de tumorooft tot het begin van niet-myeloablatieve lymfodepletie (NMA-LD).
4. Basisbeoordeling inclusief beeldvorming binnen 28 dagen voorafgaand aan NMA-LD om te bevestigen dat de gezondheidstoestand van de patiënt aanvaardbaar is voor het ontvangen van autologe TIL-therapie.
5. Een vijfdaags NMA-LD-voorconditioneringsregime
4. TIL-infusie (dag 0)
5. Toediening van interleukine-2 (IL-2) (maximaal 6 doses)

In alle cohorten komen de volgende algemene opeenvolgende perioden voor, tenzij anders aangegeven:

1. Screeningperiode: Tot 28 dagen nadat de patiënt het geïnformeerde toestemmingsformulier (ICF) heeft ondertekend en vóór het oogsten van de tumor (d.w.z. inschrijving)
2. Periode vóór de behandeling: vanaf de inschrijving (d.w.z. de tumorooft) tot de start van het preconditionerende NMA-LD-regime.
3. Behandelingsperiode: vanaf het begin van de preconditionering van NMA-LD (dag -5) tot het bezoek aan het einde van de behandeling (EOT).
 - NMA-LD: dagen -5 tot -1
 - TIL-infusie: Dag 0
 - IL-2: dagen 0 tot 3 (mogelijk dagen 1 tot 4)
 - EOT-bezoek: Dag 30 $\pm$ 3 dagen
4. Periode na de behandeling
 - Beoordelingsperiode: vanaf voltooiing van het EOT-bezoek (dag 30 $\pm$ 3 dagen) tot het einde van de beoordeling (EOA)-bezoek
 - EOA-bezoek: vindt plaats na volledige of gedeeltelijke intrekking van de toestemming, bij ziekteprogressie, voorafgaand aan de start van een nieuwe behandeling tegen kanker (indien mogelijk), nadat er om welke reden dan ook geen TIL-infusie is ontvangen, of na 5 jaar (maand 60/dag 1680).) vanaf dag 0, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.
 - Lange termijn follow-up (LTFU) periode: van EOA-bezoek tot einde studie (EOS)
 - EOS: treedt op als gevolg van overlijden, patiënt verloren voor follow-up, intrekking van toestemming, beëindiging van het onderzoek door de sponsor, of 4

jaar (maand 60/dag 1680) na dag 0, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ondergaan een 5 dagen durende voorbehandeling met NMA-LD die wordt gestart voorafgaand aan het geplande infuus met LN-145 op dag 0 (d.w.z. dag -5 t/m dag -1). De behandeling met NMA-LD bestaat uit 2 dagen intraveneuze (IV) cyclofosfamide (60 mg/kg) met mesna (volgens de standaardzorg van het centrum of de USPI/SmPC) op dag -5 en -4, en 5 dagen IV fludarabine (25 mg/m², dag -5 tot -1). De intraveneuze toedieningen van IL-2 in doses van 600.000 IE/kg mogen beginnen zodra er na voltooiing van de infusie met LN-145 op dag 0 minimaal 3 uur verstreken zijn, maar niet meer dan 24 uur. De aanvullende IL-2-doses worden elke 8 tot 12 uur toegediend, tot maximaal 6 doses in totaal.

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

- Tot 28 bezoeken bij de onderzoeker + een ziekenhuisopname van 12 dagen
- Lichamelijk onderzoek (bij de meeste bezoeken)
- Bloedafnames (bij elk onderzoek)
- Afname urinemonsters (2x of op indicatie van de onderzoeker)
- ECHO of MUGA-scan (1x)
- Hartstresstest & Longfunctietests (1x)
- Huidtest (1x)
- CT/MRI scans (19x)
- Beoordeling van dagelijkse activiteiten (tijdens screening, baseline en dagelijks gedurende de behandelingsperiode)
- Vragenlijsten, inclusief vragen over de kwaliteit van leven (15x)
- Operatie en afname van tumormonster (1x en eventueel 2 optionele bipten).
- Lange termijn follow up waarbij voor maximaal 5 jaar elke 3 maanden telefonisch of via andere middelen (bijv. e-mail) contact opgenomen wordt om de status van de ziekte te bevestigen en of een andere antikankerbehandeling is gestart.

Risico's van LN-145:

LN-145 is een nieuw onderzoeksmiddel waarvan we weten dat er mogelijk ernstige of levensbedreigende bijwerkingen kunnen optreden. Proefpersonen wordt gevraagd hun onderzoeksarts en/of het studiepersoneel direct in te lichten indien zij last krijgen van:

- Koorts, koude rillingen, hoesten
- Uitslag
- Verhoogde hartslag
- Lage bloeddruk waardoor u zich duizelig of flauw kunt voelen
- Beklemmend gevoel op de borst en/of piepende ademhaling, kortademigheid
- Zwelling in het gezicht of opgezette keel

De risico's die aan TIL-therapie zijn verbonden, omvatten een vertraging van de

behandeling vanwege de noodzaak om de cellen te oogsten en te laten groeien (dit productieproces duurt ongeveer 16 tot 22 dagen); een interventionele oogstprocedure om **tumorweefsel voor het celproduct te verkrijgen; de mogelijkheid dat een celproduct niet kan worden gegenereerd; en de toxiciteiten waarvan bekend is dat ze met het voorbereidende regime van NMA-LD en toediening van IL-2 verband houden.

Risico's in verband met de goedgekeurde middelen IL-2, cyclofosfamide, fludarabine en mesna zijn toegelicht in de proefpersoneninformatie, sectie 6 en in de meegeleverde SPC's.

Contactpersonen

Publiek

Iovance Biotherapeutics, Inc.

825 Industrial Road Suite 400
San Carlos, California 94070
US

Wetenschappelijk

Iovance Biotherapeutics, Inc.

825 Industrial Road Suite 400
San Carlos, California 94070
US

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. Schriftelijke geïnformeerde toestemming en schriftelijke toestemming voor het gebruik en de openbaarmaking van beschermde gezondheidsinformatie moet gegeven zijn.
2. Op het moment van het tekenen van het toestemmings formulier 18 tot 70 jaar oud zijn. Patiënten ouder dan 70 jaar kunnen na overleg met de Medische Monitor toegelaten worden.
3. Histologisch of pathologisch bevestigde diagnose hebben van gemetastaseerd stadium IV NSCLC (plaveisel-, niet-plaveiselcel-, adenocarcinoom-, grootcellige of gemengde histologieën) zonder EGFR-, ALK- of ROS-genoomveranderingen.
4. Voldoen aan eerdere therapiecriteria:
 - tumorooft na progressie: patiënt moet de progressie van de radiografische ziekte hebben gedocumenteerd op of na de eerstelijns therapie, inclusief eerdere ICI en op platina gebaseerde chemotherapie ± bevacizumab of gerichte therapie.
 - pre-progressie tumorooft: patiënt moet een resterende reseceerbare ziekte hebben na voltooiing van de op platina gebaseerde chemotherapie-component van gelijktijdige of opeenvolgende ICI en op platina gebaseerde chemotherapie, voldoen aan alle geschiktheidscriteria behalve gedocumenteerde ziekteprogressie, en van plan zijn om TIL-therapie te ontvangen na ziekte progressie van de huidige therapie.
5. Een ECOG-prestatiestatus van 0 of 1 hebben en een geschatte levensverwachting van > 6 maanden, naar het oordeel van de Onderzoeker.
6. Cohorten 1, 2 en 4: Hebben ten minste 1 reseceerbare laesie (of aggregaatlaesies) met een verwachte diameter van minimaal 1,5 cm voor TIL-productie. Cohort 3: Een enkele, meetbare laesie hebben (RECIST v1.1) en/of geen chirurgische tumorresectie kunnen ondergaan, maar wel tumorooft kunnen ondergaan voor TIL-generatie via beeldgeleide kernbiopsie.
Herbehandelingscohort: Voldoe aan alle hierboven vermelde tumorvereisten. Alle cohorten: als de laesie die voor oogst in aanmerking komt zich binnen een eerder bestraald veld bevindt, moet de laesie vóór de oogst radiografische progressie hebben aangetoond en moet de bestraling ten minste 3 maanden voorafgaand aan inschrijving zijn voltooid. Patiënten moeten beschikken over een geschikt histopathologisch monster voor de volgens het protocol vereiste testen
7. Tenminste 1 resterende meetbare laesie hebben zoals gedefinieerd door RECIST v1.1 na tumorooft voor TIL-productie, zoals gedocumenteerd bij Screening op tumorooft na ziekteprogressie en bij Basislijn voor tumorooft vóór en na progressie
8. Vereiste hematologische parameters:
 - Absoluut aantal neutrofielen $\geq 1000/\text{mm}^3$.
 - Hemoglobine $\geq 8,0 \text{ g/dl}$.
 - Aantal bloedplaatjes $\geq 100.000/\text{mm}^3$
9. Een adequate orgaanfunctie hebben met de volgende laboratoriumtestwaarden:
 - ALT en AST ≤ 3 maal de bovengrens van normaal ($\leq 3 \times \text{ULN}$); voor patiënten met

levermetastasen $\leq 5 \times \text{ULN}$.

- Totaal bilirubine $\leq 2 \text{ mg/dl}$; patiënten met het Gilbert-syndroom $\leq 3 \text{ mg/dl}$.
- Geschatte creatinineklaring $\geq 40 \text{ ml/min}$ met behulp van de

Cockcroft-Gault-formule bij screening

10. Een linkerventrieklejectiefraction (LVEF) $>45\%$ hebben en een New York Heart Association (NYHA)-klasse 1 hebben. Een cardiale stresstest is vereist voor patiënten ouder dan 60 jaar of die een voorgeschiedenis hebben van ischemische hartziekte, hartpijn op de borst, of klinisch significante atriale en/of ventriculaire aritmieën; de cardiale stresstest mag geen onomkeerbare abnormaliteit van de wandbeweging aantonen. Patiënten met een abnormale cardiale stresstest kunnen worden geïnccludeerd als zij na overleg met de Medische Monitor een adequate ejectiefraction en cardiologische klaring hebben.

11. Een adequate longfunctie hebben.

Als een patiënt geen betrouwbare spirometrie kan uitvoeren vanwege een abnormale anatomie van de bovenste luchtwegen, kan een looptest van 6 minuten worden gebruikt om de longfunctie te beoordelen. Patiënten moeten in staat zijn een afstand af te leggen die ten minste 80% bedraagt **van de voorspelde afstand voor leeftijd en geslacht, zonder dat er op enig moment tijdens de test aanwijzingen zijn voor hypoxie (dat wil zeggen dat de verzadiging van perifere zuurstof $[\text{SpO}_2] \geq 90\%$) moet blijven.

12. De chemotherapie ≥ 21 dagen voorafgaand aan de tumorogst heeft voltooid/gestopt.

13. Moet hersteld zijn van alle eerdere bijwerkingen die verband houden met de behandeling van kanker tot graad ≤ 1 (volgens CTCAE v5.0). Patiënten met onomkeerbare toxiciteit (bijv. alopecia, vitiligo) na eerdere behandelingen tegen kanker die door de onderzoeker niet als een waarschijnlijk veiligheidsrisico worden beschouwd, kunnen in aanmerking komen voor het onderzoek na overleg met de Medical Monitor.

14. Patiënten die zwanger kunnen worden of patiënten met partners die zwanger kunnen worden, moeten bereid zijn een goedgekeurde methode van zeer effectieve anticonceptie toe te passen tijdens de behandeling en gedurende 12 maanden na ontvangst van alle protocolgerelateerde therapieën. Goedgekeurde methoden voor anticonceptie:

- Gecombineerde (oestrogeen- en progesteronbevattende) hormonale anticonceptie geassocieerd met remming van de ovulatie: oraal, intravaginaal, transdermaal
- Hormonale anticonceptie met alleen progesteron geassocieerd met remming van de ovulatie: oraal, injecteerbaar, implanteerbaar
- Spiraaltje
- Intra-uterien hormoonafgevend systeem
- Bilaterale tubale occlusie
- Vasectomie
- Absolute seksuele onthouding indien in lijn met de gewenste/gebruikelijke levensstijl van de patiënt. Periodieke onthouding (bijvoorbeeld kalender-ovulatie) is onaanvaardbaar.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Een voorgeschiedenis hebben van allogene orgaantransplantatie of enige vorm van celtherapie waarbij een eerdere niet-myeloablatieve of myeloablatieve chemotherapiebehandeling is opgetreden in de afgelopen 20 jaar. Patiënten die opnieuw worden behandeld met LN-145 worden niet uitgesloten vanwege eerdere NMA-LD tijdens deze studie..
2. Beschikken over bruikbare EGFR-, ALK- of ROS-drivermutaties.
3. Symptomatische onbehandelde hersenmetastasen hebben. Patiënten met hersenmetastasen kunnen worden ingeschreven met de volgende overwegingen en alleen na overleg met de Medische Monitor:
 - a. Patiënten met asymptomatische hersenmetastasen die klinisch geen behandeling nodig hebben, kunnen worden ingeschreven.
 - b. Patiënten met historisch behandelde hersenmetastasen (dwz de behandeling van hersenmetastasen was >28 dagen vóór de datum van geïnformeerde toestemming voltooid) komen in aanmerking voor inschrijving als de patiënt klinisch stabiel is gedurende ≥ 2 weken, er geen nieuwe of verslechterende hersenen zijn laesies via screening magnetische resonantie beeldvorming (MRI), en de patiënt heeft geen voortdurende behandeling met corticosteroïden nodig (>10 mg/dag prednison of equivalent).
 - c. Patiënten met recent behandelde hersenmetastasen (d.w.z. de behandeling van hersenmetastasen was ≤ 28 dagen vóór de datum van geïnformeerde toestemming voltooid) kunnen in aanmerking komen voor deelname als de patiënt asymptomatisch is, klinisch stabiel gedurende ≥ 2 weken en geen corticosteroïden nodig heeft (>10 mg/dag prednison of gelijkwaardig)
 - d. Patiënten met progressieve of nieuwe hersenmetastasen die op magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) worden gescreend, moeten de screeningsprocedures opschorten en een passende behandeling van hersenmetastasen krijgen. De screening kan worden hervat na voltooiing van de behandeling van hersenmetastasen, wanneer de patiënt asymptomatisch is, klinisch stabiel gedurende ≥ 2 weken en geen corticosteroïden nodig heeft (>10 mg/dag prednison of equivalent) aan het begin van NMA-LD (dag -5). . Opmerking: Patiënten die op enig moment na ondertekening van de ICF symptomatische hersenmetastasen ontwikkelen totdat ze met NMA-LD beginnen, moeten voorafgaand aan NMA-LD een passende behandeling van hersenmetastasen krijgen. Dergelijke patiënten moeten asymptomatisch en klinisch stabiel zijn gedurende ≥ 2 weken, en geen corticosteroïden nodig hebben (>10 mg/dag prednison of equivalent) aan het begin van NMA-LD (dag -5).
4. Systemische behandeling met steroïden >10 mg/dag prednison of gelijkwaardig vereisen. Patiënten die steroïden krijgen als vervangingstherapie voor bijnierschorsinsufficiëntie bij ≤ 10 mg/dag prednison of equivalent zijn niet uitgesloten.
5. Aanwijzingen hebben voor een actieve virale, bacteriële of schimmelinfectie die voortdurende systemische behandeling of volgens de vereiste screeningtests vereist

6. Zwanger bent of borstvoeding geeft. Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden, moeten bij de screening een negatieve bèta-humaan choriongonadotrofine (β -HCG)-test ondergaan met een minimale gevoeligheid van 25 IE/L β -HCG (of gelijkwaardig).
7. Een actieve medische aandoening(en) heeft die naar het oordeel van de onderzoeker verhoogde risico's met zich meebrengt voor deelname aan het onderzoek, zoals systemische infecties, stollingsstoornissen of andere actieve ernstige medische ziekten van het cardiovasculaire, ademhalings- of immuunsysteem.
8. Binnen 28 dagen vóór aanvang van NMA-LD een levende of verzwakte vaccinatie hebben ontvangen.
9. enige vorm van primaire immuundeficiëntie heeft (bijv. ernstige gecombineerde immuundeficiëntieziekte [SCID] of verworven immuundeficiëntiesyndroom [AIDS]).
10. Een voorgeschiedenis hebben van overgevoeligheid voor een van de bestanddelen van de onderzoeksgeneesmiddelen. LN-145 mag niet worden toegediend aan patiënten met een bekende overgevoeligheid voor een van de componenten van de autologe TIL-productformulering, inclusief, maar niet beperkt tot, een van de volgende:
 - NMA-LD (cyclofosfamide, mesna en fludarabine)
 - Proleukin®, aldesleukine, IL-2
 - Antibiotica uit de aminoglycosidegroep (d.w.z. streptomycine, gentamicine).Deze patiënten kunnen in aanmerking komen als de huidige overgevoeligheid is uitgesloten.
 - Elke component van de TIL-productformulering, inclusief dimethylsulfoxide (DMSO), menselijk serumalbumine (HSA), IL-2 of dextran-40
11. In de voorafgaande drie jaar nog een primaire maligniteit hebben gehad (behalve maligniteiten die geen behandeling behoeven of >1 jaar geleden curatief zijn behandeld en naar het oordeel van de onderzoeker geen significant risico op herhaling vormen, inclusief, maar niet beperkt tot: in situ carcinoom van de baarmoederhals; huidkanker in een vroeg stadium, inclusief niet-melanoom huidkanker; ductaal carcinoom in situ (DCIS) of lobulair carcinoom in situ (LCIS) van de borst; prostaatkanker met een Gleason-score ≤ 6 ; of oppervlakkige blaaskanker).
12. Deelgenomen aan een ander klinisch onderzoek met een onderzoeksproduct binnen 21 dagen vóór inschrijving, met uitzondering van in onderzoek geprogrammeerde geprogrammeerde celdood-1 (PD-1)/PD-L1-remmers of tyrosinekinaseremmers (TKI*s), die mogen worden voortgezet tot 7 dagen vóór aanvang van NMA-LD
13. Een aandoening of kenmerk hebben (bijvoorbeeld een bekende psychiatrische diagnose/symptomen, alcoholmisbruik of middelenmisbruik) die, naar de mening van de onderzoeker, de evaluatie of interpretatie van de onderzoeksbehandeling, de patiëntveiligheid of de onderzoeksresultaten zou kunnen verstoren

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-02-2022
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen autoloog
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cyclofosfamide Injectie
Generieke naam:	Cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Fludarabine Fosfaat
Generieke naam:	Fludarabine
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	LN-145
Generieke naam:	-
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Proleukin®
Generieke naam:	Aldesleukine

Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Uromitexan
Generieke naam:	Mesna
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-01-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-07-2022
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-11-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-12-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-02-2024
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
CTIS	CTIS2024-510778-26-00
EudraCT	EUCTR2020-003629-45-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04614103
CCMO	NL76099.000.20