

Veiligheid van stamceltransplantatie met een combinatie van bloedstamcellen van een halfidentieke familiedonor met die van een onverwante navelstrengbloeddonor, als alternatief voor patiënten met een hoog recidief risico

Gepubliceerd: 22-02-2011 Laatste bijgewerkt: 03-05-2024

Aantonen van veiligheid van deze gecombineerde stamcelbronnen voor een hoog risico patiëntengroep omdat we verwachten dat deze therapie bepaalde voordelen heeft ten opzichte van conventionele HSCT met een enkele stamcelbron. Deze voordelen zouden...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON34968

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Navelstrengbloed + haplodonor HSCT

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

hematologische maligniteiten

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: antitumor-activiteit, immuunherstel, navelstrengbloed hematopoietische stamcel-transplantatie, veiligheid

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1) transplantatiegerelateerde mortaliteit (alle sterfte < 100 dagen, behalve "oncologisch recidief"- gerelateerde sterfte)2) acute GVHD

Secundaire uitkomstmaten

- 1) Snelheid van opkomen nieuwe donorcellen (engraftment)
- 2) Chimerisme (% patient/% CB donor/%haplodonor). De snelheid van het ontstaan van 100% navelstrengbloed donor chimerisme
- 3) immuunrestitutie
- 4) aantal virale infecties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Hoewel allogene hematologische stamceltransplantatie veiliger is geworden de afgelopen jaren, blijven de belangrijkste struikelblokken:

Transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM, door virale reactivaties/transplantatieziekte) en recidieven in het geval van een maligniteit als onderliggende aandoening.

er is voor bepaalde hoogrisicogroepen behoefte aan een stamceltransplantatie die eigenlijk de goede eigenschappen van verschillende stamcelbronnen

combineert.

Navelstrengbloed (CB) heeft veel voordelen en wordt daarom steeds meer gebruikt. Nadelen zijn echter het beperkte cel aantal beschikbaar en het wat tragere afweer herstel. Stamcellen van halfidentieke familiedonoren slaan juist heel snel aan maar zijn geassocieerd met een hoger risico op resectie/niet aanslaan van de cellen in de patiënt en hebben een nog slechter afweerherstel voor de lange termijn.

Het combineren van beide stamcelbronnen heeft daarom bepaalde voordelen die gunstig kunnen zijn voor hoog risicopatiënten met ofwel maligne of niet maligne aandoeningen door:

- 1) een snelle neutrofiel herstel (gunstig voor patiënten met voortschrijdende infectie)
- 2) voor korte periode snel herstel van afweer van vanuit de haplo-donor en een latere zekerdere langdurige engraftment vanuit het navelstrengbloed (van belang voor patiënten met een ziekte waarbij het laten aanslaan van de donorcellen moeilijk is en voor patiënten voor wie er geen enkele stamcelbron met voldoende cellen en matching aanwezig is)
- 3) Multi-modale cellulaire therapie: Sterke vroege (eerste 2-4 weken) NK + **T-cel activiteit (anti-tumor/ antiviraal) vanuit de haplo-graft en NK + **T-cellulaire activiteit (> 4 weken na HSCT) vanuit de CB-stamcellen zonder toename van het risico op transplantatieziekte (voor patiënten met maligniteiten of met veel virale infecties).

Doel van het onderzoek

Aantonen van veiligheid van deze gecombineerde stamcelbronnen voor een hoog risico patientengroep omdat we verwachten dat deze therapie bepaalde voordelen heeft ten opzichte van conventionele HSCT met een enkele stamcelbron. Deze voordelen zouden ertoe moeten leiden dat er een betere outcome is van prteinten met een hoog risico profiel.

Onderzoeksofzet

Fase I-II studie naar de veiligheid en verdraagzaamheid van de gecombineerde stamcelbronnen (navelstrengbloed met haplocordcellen)

Onderzoeksproduct en/of interventie

De interventie betreft het combineren van twee stamcelbronnen en de preparatie van de haplo-donor graft. 1) het combineren van een navelstrengbloeddonor met een minimum van $> 1,5 \times 10^7$ NC/kg met stamcellen van een haplo-identieke familiedonor 2) preferentie van een KIR mismatch tussen haplodonor en ontvanger voor maligne indicaties 3) selectie van de cellen van de haplodonor met een TCR $\gamma\delta$ - and CD19-negative selectiemethode waarna geïnfundeerd worden met het navelstrengbloed: 5×10^6 /kg CD34+ /kg -een maximum aantal T cellen $< 5 \times 10^4$ /kg. -NK cellen and gamma delta T cellen NB: Verder het

gelijktrekken van conditioneringsprotocollen zonder gebruikmaking van ATG. Uitleg hiërover vindt u iop pagina 18 van het protocol onder "Safety of infusion of innate immune cells".

Inschatting van belasting en risico

Als de donorcellen opkomen, kan het zijn dat de actieve cellen uit het nieuwe beenmerg organen aanvallen en daar dan een ontstekingsreactie veroorzaken. We spreken dan van zogenaamde transplantatie ziekte, ofwel graft-versus-host disease (GvHD). Van GvHD bestaat een acute en een chronische vorm. We noemen het acute-GvHD (aGvHD) als het optreedt binnen de eerste 100 dagen na transplantatie. Het kan gebeuren bij elke donor. Het geeft meestal ziekte van de huid, de darmen of de lever. Er worden bij elke stamceltransplantatie extra maatregelen genomen om dit te voorkomen, in de vorm van afweerderdrukkende medicijnen. O.b.v. de bekende literatuur, denken wij niet dat er meer transplantatieziekte zal optreden bij deze studie. Als er desondanks aGVHD ontstaat zal deze behandeld worden met extra afweerderdrukkende medicijnen. Wanneer we zien dat er bij teveel mensen aGVHD optreedt wordt deze studie gestaakt. Van de chronische vorm van transplantatieziekte (cGVHD), die gedefinieerd is als voorkomende >100 dagen na stamceltransplantatie, verwachten we niet dat deze vaker op zal treden behalve mogelijk gerelateerd aan, en in het geval van, vaker voorkomen van aGvHD.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Postbus 85090/ 3508 AB Utrecht
Nederland

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Postbus 85090/ 3508 AB Utrecht
Nederland

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Er moet aan alle 5 criteria voldaan zijn voor inclusie;1) Alle patienten met een maligniteit en een indicatie voor allogene hematopoietische stam cel transplantatie (HSCT) (gebaseerd op nationale of internationale studieprotocollen en waarbij tevens sprake is van (en/of)

- Recidief na 1e transplantie met een conventionele donor (SIB or MUD/UCB)
 - NHL or HD (refractair, *2CR) fvoor welke geen standaard allo-transplantatie protocollen beschikbaar zijn, of ALL *CR2 als niet toelaatbaar tot andere open HSCT-protocollen.
 - Recidief AML/ refractairAML
 - Problemen met het vinden van een geschikte donor: geen volledig gematchte familie- donor of gematchte (9-10/10) unrelated donor beschikbaar en/of geen enkele/dubbele navelstrengbloed unit beschikbaar met voldoende celaantal voor deelname aan lopende open studieprotocollen.
- 2) met wel een enkele navelstrengbloedunit (* 4/6) beschikbaar met een totaal NC aantal > 1,5 E7/kg
- 3) Lansky / Karnofsky score > 40
- 4) Leeftijd 0-65 * (*= inclusief 65 jaar)
- 5) Ondertekende Toestemmingsverklaring (IC)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Lansky Score < 40
- geen enkele navelstrengbloeddonor beschikbaar met een mimnale match van 4/6 en een minimale celdosis van 1,5 NC/10E7/kg
- geen toestemming

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
(Verwachte) startdatum:	31-10-2010
Aantal proefpersonen:	43
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	22-02-2011
Soort:	Eerste indiening
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	EUCTR2010-019529-33-NL
Ander register	ingediend, uitspraak volgt < 4wkn, inlog 8239
CCMO	NL31978.000.10