

Hematologische stamceltransplantatie met cellen van een halfidentieke familiedonor in combinatie met een onverwant

navelstrengbloedtransplantaat voor patiënten met een hoog risico leukemie/lymfoom:

Een Fase I/II studie om de veiligheid van deze therapie te onderzoeken en daarnaast het biologisch mechanisme van de anti-tumor response te verhelderen.

Gepubliceerd: 12-09-2011 Laatste bijgewerkt: 29-04-2024

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	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON35879

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

hematologische maligniteiten, leukemie

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) Onderzoek naar de cellulair immuunrestitutie/ antitumoractiviteit vanuit beide grafts.

Secundaire uitkomstmaten

- 1) acute GVHD (graad II-IV Gluckberg Criteria)
- 2) Snelheid van opkomen nieuwe donorcellen (engraftment)
- 3) Chimerisme (% patient/% CB donor/%haplodonor). De snelheid van het ontstaan van 100% navelstrengbloed donor chimerisme
- 4) immuunrestitutie

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

celaanbod beschikbaar en het wat tragere afweerherstel. Stamcellen van halfidentieke familiendonoren slaan juist heel snel

aan maar zijn geassocieerd met een hoger risico op rejectie/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 een maligne aandoening: 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.

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 (minder recidief) is van patienten met een hoog risico profiel.

Onderzoeksopzet

Fase I-II studie naar de veiligheid van de gecombineerde stamcelbronnen (navelstrengbloed met haplo-cordcellen). Parellel hieraan een lab-based studie om de antitumor activiteit van de gecombineerde stamceltransplantatie te

onderzoeken aan de hand van de immuunrestitutie vanuit beide grafts in de met haplo-cord getransplanteerde patienten

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 op pagina 20 van het protocol onder "Safety of infusion of innate immune cells".

Inschatting van belasting en risico

Risico's na een allogene stamceltransplantatie zijn infecties en de zogenaamde transplantatie ziekte.

Het infectierisico wordt veroorzaakt door de chemotherapie, eventuele lichaamsbestraling en de immuunsuppressieve therapie ter voorkoming van de zogenaamde transplantatie ziekte.

De zogenaamde transplantatie ziekte wordt veroorzaakt door opkomende donorcellen, hierdoor 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 afweeronderdrukkende medicijnen. O.b.v. de bekende literatuur, denken wij niet dat er meer transplantatieziekte zal optreden bij deze studie (pagina 20 protocol) . Als er desondanks aGVHD ontstaat zal deze behandeld worden met extra afweeronderdrukkende medicijnen.

Indien de infecties onbehandelbaar zijn of de aGVHD dan kan de patient hieraan komende te overlijden dat, wordt transplantatie gerelateerde mortaliteit (TRM) genoemd indien dit < 100 dagen naar de transplantatie plaats vindt.

Wanneer we zien dat er bij teveel mensen TRM optreedt wordt deze studie gestaakt (stopping rules).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Postbus 85090/ 3508 AB Utrecht
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Postbus 85090/ 3508 AB Utrecht
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)

Er moet aan alle 5 criteria voldaan zijn voor inclusie

1) Patiënten (kies van A, B, C):

A) voor wie geen standaard allo-transplantatie beschikbaar is en wel een van de volgende maligne indicaties heeft: NHL of HD (refractair, *2CR), recidief AML, refractaire AML, MDS/SAA ALL *CR2 als niet toelaatbaar tot andere open HSCT-protocollen.

B) Recidief na 1e transplantatie met een conventionele donor (SIB or MUD/UCB)

C) 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.

Leukemie, lymfoom.;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 18-65 * (*= inclusief 65 jaar)

5) Ondertekende Toestemmingsverklaring (IC)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

-geen informed consent

- Lansky Score < 40

- geen enkele navelstrengbloeddonor beschikbaar met een minimale match van 4/6 en een minimale celdosis van > 1,5 x 10E7 NC/kg

-- Kreatinine klaring < 40 ml/min

- cardiale dysfunctie(SF < 30%) (Ejectie fractie < 45%), unstable angina, or unstable cardiac arrhythmias

-Beperkte longfunctie VC, FEV1 en/of DOC < 50%

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	24-10-2011
Aantal proefpersonen:	37
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2011
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
CCMO	NL36740.000.11

Resultaten

Einddatum onderzoek: 27-06-2013

Totaal aantal deelnemers: 5