

Gerandomiseerd fase III onderzoek van haploidentieke HCT met of zonder ondersteunende strategie van HSV-Tk donorlymfocyten in patiënten met acute leukemie met hoog risico.

Gepubliceerd: 26-07-2011 Laatste bijgewerkt: 28-04-2024

Primaire doelstelling: Het vergelijken van ziektevrije overleving tussen haplo-identieke HCT gevolgd door een ondersteunende strategie met HSV-Tk donor lymfocyten en standaard haplo-identieke HCT bij patiënten met acute leukemie met hoog risico....

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

Samenvatting

ID

NL-OMON35966

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

TK008

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

AML of ALL in complete remissie met hoog risico op terugval; Acute leukemie met hoog risico

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: MolMed S.p.A

Overige ondersteuning: Farmaceutische industrie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - genetisch gemodificeerde HSV-Tk donor lymfocyten, - haploidentieke HCT, - leukemie met hoog risico

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire effectiviteits-parameter:

Ziektevrije overleving wordt gemeten voor alle patiënten vanaf de datum van randomisatie tot de datum van terugval of overlijden door welke oorzaak dan ook, welke eerst voorkomt.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire effectiviteits-parameters:

-Totale overleving zal gemeten worden voor alle patiënten gemeten worden en wordt berekend van de datum van randomisatie tot de datum van overlijden (overlijden om welke reden dan ook)

-Non-relapse mortality (NRM) wordt gedefinieerd als elk overlijden zonder het voorkomen van voorgaande gedocumenteerde relapse (terugval)

-Immuun reconstitutie wordt gedefinieerd als de tijd tot het bereiken van een level circulerende CD3+ stamcellen $\geq 100/\mu\text{l}$

-Engraftment rate wordt gedefinieerd als de persistent bloedcellen telling boven een vooraf gedefinieerd niveau (ANC $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$ per 3 opeenvolgende dagen met bewijs van donor Hematopoëse; bloedplaatjes/ trombocyten $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$, niet

ondersteund door transfusies, voor 7 dagen)

-Cumulatieve incidentie van graad 2, 3 of 4 acute Graft versus Host reactie, gediagnostiseerd en gegradeerd volgens de standaard criteria zal worden berekend van de transplantatie.

-Cumulatieve incidentie van uitgebreide chronische Graft versus Host reactie gediagnosticeerd en gegradeerd volgens de standaard criteria, zal worden berekend van de transplantatie

-Cumulatieve incidentie van de relapse (terugval) zal gedefinieerd worden op basis van morfologisch bewijs of leukemie in beenmerg of andere plekken

Veiligheids- en verdraagzaamheidsvariabelen:

-Adverse Events (AE) en laboratorium waarde afwijkingen volgens CTCAE v 4.02 (Common Terminology Criteria for Averse Events , versie 4.02)

-Laboratorium bepalingen (urine analyse, hematologie, bloed chemie, immuno-fenotypering, PCR-TK analyse, RCR analyse), beenmerg aspiratie

-Lichamelijk onderzoek en vitale functies

-Serious Adverse Events (SAE)

-Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs)

-Lange termijn follow up

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Veel patiënten met acute leukemie met hoog risico die mogelijk te genezen zijn met een transplantatie van hematopoïetische stamcellen komen meestal niet in

aanmerking voor een dergelijke behandeling, omdat een Humaan Leukocyten Antigen (HLA) identieke familiale donor ontbreekt. De enige curatieve optie voor deze patiënten is een transplantatie van cellen verkregen door een haplo-identieke donor (haplo-identieke hematopoïetische cel transplantatie, oftewel haplo-identieke HCT).

T-lymfocyten depletie uit het transplantaat wordt meestal toegepast om het risico op Graft versus Host reactie (GvH) te voorkomen. Ondanks dat dit een succesvolle strategie is leidt het tot een verhoogd risico op een vertraagd immuun herstel, wat weer leidt tot een terugval en post transplantatie infecties.

Recent uitgevoerde klinische studies bevestigen dat immuun herstel bij haplo-identieke HCT verbeterd kan worden door via infuus, toevoegen van een dosis gemanipuleerde T lymfocyten. Deze donorlymfocyten worden gemanipuleerd door de transductie van het HSV-TK-zelfmoordgen, zodat ze gevoelig worden gemaakt voor een antiviraal geneesmiddel, ganciclovir, en daardoor gemakkelijk vernietigd worden in het geval van een Graft versus Host reactie.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

Het vergelijken van ziektevrije overleving tussen haplo-identieke HCT gevolgd door een ondersteunende strategie met HSV-Tk donor lymfocyten en standaard haplo-identieke HCT bij patiënten met acute leukemie met hoog risico.

Secundaire doelstellingen:

- Het vergelijken van het totale overlevingscijfer in beide behandelgroepen
- Het vergelijken van de cumulatieve incidentie van mortaliteit zonder ziekterugval in beide behandelgroepen
- Het vergelijken van de tijd tot immuun herstel in beide behandelgroepen
- Het vergelijken van de engraftment rate in beide behandelgroepen
- Het vergelijken van de cumulatieve incidentie van graad II-IV acute Graft versus Host reactie in beide behandelgroepen
- Het vergelijken van de cumulatieve incidentie van uitgebreide chronische Graft versus Host reactie in beide behandelgroepen
- Het vergelijken van de cumulatieve incidentie van relapse (terugval) in beide behandelgroepen
- Het vergelijken van de incidentie en duur van infectieuze episodes en infectie ziekten mortaliteit in beide behandelgroepen
- Het evalueren van acute- en lange termijn toxiciteit gerelateerd aan de toediening van HSV-Tk in beide behandelgroepen
- Het beoordelen van de kwaliteit van leven (QoL) en het gebruik van medische zorg in beide behandelgroepen

Onderzoekopzet

Deze studie betreft een open label, gerandomiseerd, fase III onderzoek waarin een vergelijking wordt gemaakt tussen een ondersteunende strategie van HSV-Tk donor lymfocyten versus standaard therapie voor patiënten met acute leukemie met hoog risico die haplo-identieke HCT hebben ondergaan.

Onderzoeksproduct en/of interventie

ARM A (experimentele groep): Haplo-identieke HCT transplantatie van CD34+ stamcellen plus een vaste dosis T-lymfocyten (1×10^4 Kg), gevolgd door: Een infusie van 1×10^7 HSV-Tk genetisch gemodificeerde CD3+ stamcellen/Kg tussen dag +21 en dag +49 na haplo-identieke HCT in de afwezigheid van spontane immune reconstitutie. (Immune reconstitutie moet gedocumenteerd worden door middel van/ gedefinieerd worden als twee opeenvolgende bevindingen van circulerende CD3+ stamcellen $\geq 100/\mu\text{l}$) en/of de ontwikkeling van Graft versus Host reactie. In de afwezigheid van immuun reconstitutie en Graft versus Host reactie zullen verdere infusies worden toegediend volgens de volgende dosis en tijdslijnen: -30 dagen na de eerste infusie: In de afwezigheid van Graft versus Host reactie en immuun reconstitutie worden genetisch gemodificeerde lymfocyten toegediend in een dosis van 1×10^7 cellen/ Kg -30 dagen na de tweede infusie: In de afwezigheid van Graft versus Host reactie en immuun reconstitutie worden genetisch gemodificeerde lymfocyten toegediend in een dosis van 1×10^7 cellen/ Kg -30 dagen na de derde infusie: In de afwezigheid van Graft versus Host reactie en immuun reconstitutie worden genetisch gemodificeerde lymfocyten toegediend in een dosis van 1×10^7 cellen/ Kg ARM B (controle groep): Haplo-identieke HCT met een infusie CD34+ stamcellen plus een vaste dosis T-lymfocyten (1×10^4 /Kg).

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan dit onderzoek kan risico geven op het ontwikkelen van acute en/of chronische Graft versus Host reactie. In een recent uitgevoerd onderzoek met HSV-Tk donor lymfocyten Graft versus Host reactie kwam voor in ongeveer 30% van de behandelde patiënten. In alle gevallen kon de ziekte door middel van een behandeling met ganciclovir worden opgelost/ succesvol worden behandeld. 13% van de patiënten ontwikkelden koorts, die met de juiste medicatie snel kon worden verholpen.

Door het gebruik van gentherapie producten wordt de patiënt behalve aan de genetische manipulatie zelf, ook blootgesteld aan het risico op de ontwikkeling van cel afwijkingen anders dan de genetische manipulatie.

De veiligheid van lymfocyten die gemodificeerd zijn met het HSV-Tk gen is gedocumenteerd in zowel een recente studie (de TK007 studie) als wereldwijd in meer dan 100 patiënten die sinds de jaren 1990 met deze therapie behandeld zijn.

Ganciclovir en valganciclovir zijn middelen die zonodig worden toegediend om de getransduceerde lymfocyten uit te schakelen. Het zijn geneesmiddelen die al vele jaren worden gebruikt ter bestrijding van virale infecties. Zowel ganciclovir als vanganciclovir kunnen teratogeen zijn. Daarom moet er bij

vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd tijdens screening een negatieve zwangerschapstest kunnen worden aangetoond en moet er tot 3 maanden na de laatste infusie effectieve anticonceptie gebruikt worden.

Gebruik van ganciclovir en valganciclovir wordt vaak in verband gebracht met het ontwikkelen van ernstige granulocytopenie en trombocytopenie. Minder vaak wordt het geassocieerd met ernstige allergische huidontstekingen, allergische reacties, anemie, koorts, veranderingen in lever enzymen, verminderde eetlust, mentale en stemmingswisselingen, misselijkheid, flebitis, erytheem (roodverkleuring van de huid), buikpijn en braken.

Contactpersonen

Publiek

MolMed S.p.A

Via Olgettina 58
20132 Milaan
IT

Wetenschappelijk

MolMed S.p.A

Via Olgettina 58
20132 Milaan
IT

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)

- Leeftijd 18 jaar of ouder, met HCT comorbiditeit index < 3
- Een van de volgende aandoeningen:
 - * AML and ALL in eerste complete remissie (CR) met hoog risico of terugval gebaseerd op negatieve prognostische factoren.
 - * AML and ALL in tweede of daarop volgende CR
 - * secundaire AML in CR
- Afwezigheid van een tijdige en volledig passende HLA of één HLA locus mismatched familie of niet-familie donor en afwezigheid van passende alternatieven
- stabiele klinische conditie en levensverwachting > 3 maanden
- PS ECOG < 2
- Serum creatinine < 1.5 x ULN
- Bilirubin < 1.5 x ULN
- Transaminases < 3 x ULN
- linker ventrikel ejectie fractie > 45%
- QTc interval < 450 ms
- DLCO > 50%

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten met levensbedreigende ziekte anders dan hun leukemie
- Contraindicatie voor haploidentieke HCT, gedefinieerd door de onderzoeker
- Patiënten met actieve CNS ziekte; Exclusion criteria voor HSV-Tk infusie:
 - Infecties ten tijde van de infusie waarvoor de toediening van ganciclovir, valganciclovir of acyclovir nodig is: HSV-Tk cellen kunnen na een 24 uur na het stoppen van anti-virale therapy worden toegediend.
- GvHD waarvoor systemische immunosuppressieve therapie nodig is na haploidentieke HCT
- Toediening van G-CSF na haploidentieke HCT
- CD3+ cellen ≥ 100 /ul op de dag van de geplande experimentele infusie na haploidentieke HCT.
- Graad 3-4 adverse events gerelateerd aan de HSV-Tk infusie of een graad 2 adverse event dat niet herstelt naar een graad 1 voor de volgende infusie.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek: 3

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	8
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Genetisch gemodificeerde organisme
Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-07-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-02-2012
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	EUCTR2009-012973-37-NL
CCMO	NL36045.000.11