

BEHANDELING MET CMV PP 65 SPECIFIEKE T CELLEN GEGENEREERD MET BEHULP VAN EEN CMV PP65 PEPTIDEN VERZAMELING BIJ PATIENTEN MET CMV REACTIVATIE OF CMV ZIEKTE NA ALLOGENE STAMCELTRANSPLANTATIE

Gepubliceerd: 26-09-2011 Laatste bijgewerkt: 27-04-2024

- Vaststellen van de uitvoerbaarheid, verdraagbaarheid en veiligheid van de toediening van donor of patiënt afkomstige CMV pp65-specifieke T-cellen bij patiënten met CMV reactivatie of CMV ziekte na alloSCT.- Vaststellen van de aanwezigheid van CMV...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Virale infectieziekten
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON36436

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CMV pp65 specifieke T cellen

Aandoening

- Virale infectieziekten

Synoniemen aandoening

CMV reactivatie; virus reactivatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: AlloSCT, CMV, T cellen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het aantal gevallen van acute GvHD, overlijden en alle andere adverse events.

Secundaire uitkomstmaten

- Het aantal CMV pp65-specifieke T-cellen op verschillende momenten na infusie van CMV pp65-specifieke T-cellen.
- Het aantal complete responsen of partiële responsen na infusie van CMV pp65-specifieke T-cellen.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Bij immuungecompromitteerde ontvangers van een allogene stamcel transplantatie (alloSCT), kan cytomegalovirus (CMV) reactivatie ernstige complicaties veroorzaken (CMV ziekte) als gevolg van de afwezigheid van CMV-specifieke T-cellen. Patiënten waarbij CMV aantoonbaar is (positieve CMV DNA load) in het bloed na alloSCT worden preëemptief behandeld met antivirale middelen ter preventie van CMV ziekte. Echter, de farmacologische behandeling van CMV reactivatie is gelimiteerd door de toxiciteit en is onvoldoende om het virus op lange termijn onder controle te houden. Het is aangetoond dat adoptieve toediening van geselecteerde CMV pp65-specifieke T-cellen veilig is en kan resulteren in een klaring van CMV DNA load. Echter, de huidige selectiemethode voor CMV pp65-specifieke T-cellen is beperkt tot een specifiek humaan leukocyten antigeen (HLA)-type van de patiënt/donor (HLA-A02 of HLA-B07), selecteert alleen CD8+ T-cellen en duurt lang. In deze studie zullen we gebruik maken van een nieuwe methode waarbij om zowel CMV pp65-specifieke CD4+ en CD8+ T-cellen geactiveerd worden met een pool van overlappende 15-mer peptiden van

het CMV pp65 eiwit, ongeacht het HLA-type van patiënt/donor, waardoor de behandeling beschikbaar is voor alle patiënten met een CMV seropositieve donor.

Doel van het onderzoek

- Vaststellen van de uitvoerbaarheid, verdraagbaarheid en veiligheid van de toediening van donor of patiënt afkomstige CMV pp65-specifieke T-cellen bij patiënten met CMV reactivatie of CMV ziekte na alloSCT.
- Vaststellen van de aanwezigheid van CMV pp65-specifieke T-cellen na de infusie van CMV pp65-specifieke T-cellen.
- Evalueren of de toediening van CMV pp65-specifieke T-cellen bij patiënten met persisterende CMV reactivatie of CMV ziekte na alloSCT leidt tot een complete of partiële respons.

Onderzoeksopzet

Dit is een open-label niet gerandomiseerde fase I/II feasibility studie om patiënten met een persistente CMV reactivatie of CMV ziekte na alloSCT te behandelen met CMV pp65-specifieke T-cellen.

Na de stamceltransplantatie worden patiënten met een CMV seropositieve donor wekelijks gecontroleerd op CMV reactivatie met gebruikmaking van PCR voor detectie van CMV DNA. In het geval van een CMV reactivatie (gedefinieerd als CMV DNA load van >1000 cp/ml) worden patiënten behandeld met antivirale therapie volgens het standaard protocol.

Patiënten die niet reageren op antivirale farmacotherapie (gedefinieerd als persisterende CMV DNA load van meer dan 1000cp/ml of CMV ziekte na behandeling met antivirale middelen gedurende twee weken of relapse van CMV DNA load van meer dan 1000 cp/ml binnen 4 weken na adequate behandeling met antivirale therapie of een contra-indicatie voor behandeling met antivirale therapie naar het oordeel van de behandelaar) of CMV ziekte (orgaan falen door CMV infectie (pneumonitis, retinitis, encephalitis, hepatitis en beenmerg suppressie) zullen worden behandeld met CMV pp65-specifieke CD8+ en CD4+ T-cellen afkomstig van de CMV seropositieve donor. Perifeer bloed mononucleaire cellen (PBMC) van de donor worden verkregen middels leukaferese en zullen in vitro gestimuleerd worden met de pp65 CMV peptiden pool. Interferon-gamma (IFNg) secreterende cellen zullen worden geïsoleerd en vervolgens worden toegediend aan de patiënt direct na de kwaliteitscontroles. Als de transplantatie heeft plaatsgevonden met gebruikmaking van CD34-positieve cel selectie en de CD34-negatieve subfractie is gecryopreserveerd op een GMP-faciliteit, dan kan deze fractie ook worden gebruikt voor de selectie van CMV pp65-specifieke T-cellen.

Antivirale behandeling kan worden gecontinueerd als er volgens de behandelaar geen sprake is van een contra-indicatie. In het geval van een voortdurende CMV reactivatie of CMV ziekte kan de infusie van CMV pp65-specifieke T-cellen tot twee keer worden herhaald met een interval van tenminste vier weken. De patiënten worden gecontroleerd op het optreden van adverse events en op het effect op de CMV DNA load. Follow-up van patiënten wordt uitgevoerd tot 6

maanden na de infusie van CMV pp65-specifieke T-cellen of tot DLI, afhankelijk van wat als eerste optreedt.

Onderzoeksproduct en/of interventie

toediening van CMV pp65-specifieke T-cellen

Inschatting van belasting en risico

Tijdens het toedienen van de T-cellen wordt de patiënt kortdurend opgenomen. Tijdens de infusie van de CMV pp65-specifieke T-cellen of kort daarna kunnen geringe bijwerkingen zoals koorts en rillingen optreden. Deze symptomen zijn met paracetamol goed te onderdrukken.

Indien er geen bijwerkingen optreden kan de patiënt dezelfde dag weer naar huis. Normaalgesproken wordt er één tot twee keer per week een bloedafname gedaan. In deze studie zal in de week van toediening van de CMV pp65-specifieke T-cellen twee keer extra bloed worden afgenomen. Vervolgens zal gedurende acht weken één keer per week bloed worden afgenomen en daarna gedurende vier maanden één keer per maand. De bloedafnames worden gecombineerd met de standaard bloedafnames zoals die normaalgesproken na een allogene stamceltransplantatie worden gedaan.

Enkele weken na de infusie van de cellen kan Graft versus Host ziekte optreden. De kans op deze bijwerking is kleiner dan na het toedienen van niet specifiek gekweekte donor lymfocyten.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600
2300 RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Postbus 9600
2300 RC
NL

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)

- leeftijd 0-75 jaar
- Mogelijkheid tot het verkrijgen van leukoferese product van de CMV seropositieve donor of beschikbaarheid van een perifeer bloed cell transplantaat (PBSCT) of van een GMP cryogepreserveerd CD34-negative subfractie van een CD34-positief geselecteerd PBSCT-product van de donor.
- Falen van antivirale therapie, gedefinieerd als persistente CMV DNA load van meer dan 1000 cp/ml of CMV ziekte na 2 weken met adequate behandeling met antivirale middelen.
- Getekend informed consent formulier van de patient en/of de ouders of voogd

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- levensverwachting van < 3 maanden
- Eind stadium irreversibel multi-systeem orgaan falen.
- zwangere of lacterende vrouwen
- ernstige psychologische afwijkingen
- HIV positiviteit patient
- HIV positiviteit donor

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-04-2012
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2011
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-11-2011
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	EUCTR2010-024307-27-NL
CCMO	NL35080.000.11

Resultaten

Einddatum onderzoek:	01-01-2016
Totaal aantal deelnemers:	16