

Een open-label, ongecontroleerd, multicentrisch, multinationalaal onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van toediening van donorlymfocyten waaruit alloreactieve T-cellen zijn verwijderd (ATIR), door het gebruik van TH9402 en lichtbehandeling in een ex vivo-proces, bij patiënten die een CD34-geselecteerd perifeer bloedstamceltransplantaat van een verwante, haplo-identieke donor ontvangen

Gepubliceerd: 01-06-2010 Laatste bijgewerkt: 30-04-2024

Primaire doelstelling: • Het onderzoeken van de effecten van toediening van een donorlymfocytenpreparaat waaruit selectief alloreactieve T-cellen zijn verwijderd (ATIR) aan patiënten met hematologische maligniteiten op transplantatiegerelateerde...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON36698

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

CR-AIR-004

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

hematologische maligniteiten, kanker van het bloed en immuunsysteem

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kiadis Pharma Netherlands B.V.

Overige ondersteuning: Kiadis Pharma Netherlands BV

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ATIR, Donor Lymfocyten, HSCT

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Incidentie van TRM 6 maanden en 12 maanden na de transplantatie. Alle overlijdens tijdens de studie zullen worden beoordeeld door de centrale eindpunts arbitragecommissie (CEAC). De CEAC zal onderscheid maken tussen TRM en overlijden door andere oorzaken. TRM wordt gedefinieerd als overlijden door oorzaken anders dan ziekterelaps of -progressie, of andere oorzaken die niet gerelateerd zijn aan de transplantatieprocedure (bijv. ongeluk, zelfmoord).

Secundaire uitkomstmaten

N/A

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor veel patiënten met hematologische maligniteiten zoals acute en chronische leukemie, lymfomen en multiple myelomen die zich in het eindstadium van de ziekte bevinden, is bloedstamceltransplantatie (HSCT) de enige behandeloptie. Hoewel stamceltransplantatie de ziekte kan genezen in tegenstelling tot veel andere behandelingen, is het niet de eerste behandeloptie als gevolg van de bijbehorende complicaties en de beperkingen.

De transplantatie heeft de grootste kans van slagen als de donor nauw verwant is aan de ontvanger (broer of zus) en hun witte bloedcellen overeenkomen (HLA-matching). Het is niet altijd mogelijk om tijdig een donor (ofwel een familielid, ofwel een vreemde) te vinden die een exacte match is. Als alternatief kan een familielid dat voor ten minste 50% met de ontvanger overeenkomt als donor optreden. Dit wordt een haplo-identieke donor genoemd.

Een stamceltransplantatie is een gecompliceerde en specialistische behandeling die vele bijwerkingen en mogelijke complicaties kent. In het verleden is gebleken dat de transplantatie van haplo-identieke cellen mogelijk was wanneer specifieke immuuncellen, namelijk de T-cellen van de donor (type cellen die helpen het lichaam tegen infecties te verdedigen), uit het transplantaat werden verwijderd. Er blijft echter altijd een aantal immuuncellen in het transplantaat achter. Wanneer deze naar de ontvanger worden getransplanteerd kunnen ze bepaalde organen van de ontvanger als vreemd herkennen en deze aanvallen. Dit veroorzaakt een aandoening genaamd graft-versus-host-ziekte (GvHD), die ernstig en zelfs levensbedreigend kan zijn.

De transplantatie bij dit onderzoek verschilt van een standaard haplo-identieke transplantatie omdat ongeveer een maand na de transplantatie speciaal behandelde donorimmuuncellen aan de patiënt worden toegediend. Bij een standaard haplo-identieke transplantatie vindt geen extra infusie van immuuncellen plaats. De behandeling van de immuuncellen (T-cellen) gebeurt buiten het lichaam, in een gespecialiseerd laboratorium. Eerst worden de immuuncellen van de donor verzameld en wordt deze gemengd met een aantal van de immuuncellen van de patiënt. De immuuncellen die het lichaam (en niet de ziekte) kunnen aanvallen worden vernietigd door ze bloot te stellen aan een lichtgevoelig middel (TH9402) en aan lichtbehandeling. Op grond hiervan wordt verwacht dat GvHD kan worden voorkomen en dat de overgebleven cellen (ook wel ATIR genoemd) de infecties en mogelijk de kanker kunnen bestrijden.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Het onderzoeken van de effecten van toediening van een donorlymfocytenpreparaat waaruit selectief alloreactieve T-cellen zijn verwijderd (ATIR) aan patiënten met hematologische maligniteiten op transplantatiegerelateerde mortaliteit (TRM) na 6 maanden en 12 maanden.

Secundaire doelstellingen:

- Het onderzoeken van de effecten van ATIR op de totale overleving (overall

survival, OS).

- Het onderzoeken van de effecten van ATIR op de incidentie en ernst van acute GvHD.
- Het onderzoeken van de effecten van ATIR op de incidentie en ernst van chronische GvHD.
- Het onderzoeken van de effecten van ATIR op progressievrije overleving (PFS).
- Het onderzoeken van de effecten van ATIR op de incidentie en ernst van bacterie-, virus- of schimmelinfecties.
- Het onderzoeken van de effecten van ATIR op immuunrestitutie.
- Het onderzoeken van de effecten van ATIR op de gezondheidsstatus van patiënten (inclusief kwaliteit van leven [QoL]).

Onderzoeksopzet

CR-AIR-004 is een open-label, ongecontroleerd, multicentrisch, multinational onderzoek. Patiënten ondergaan een HSCT met een CD34-geselecteerd transplantaat van een verwante, haplo-identieke donor, inclusief bijbehorend conditioneringsregime. Infusie van ATIR zal 35 ± 7 dagen na de HSCT plaatsvinden. De primaire analyses zullen worden uitgevoerd met behulp van follow-up gegevens na 6 en 12 maanden. Patiënten zullen gedurende de eerste 100 dagen na de transplantatie wekelijks worden beoordeeld. Patiënten worden tot 6 maanden na de transplantatie elke maand, tot 12 maanden na de transplantatie elke 2 maanden en vervolgens tot 24 maanden na de transplantatie elke 3 maanden beoordeeld. Patiënten zullen gedurende 24 maanden worden gevolgd om totale overleving te beoordelen. Hoofdstuk 6 van het studieprotocol geeft een uitgebreide omschrijving van de onderzoeken die tijdens iedere visite gedaan worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Stamceltransplantatie van een donor.

Inschatting van belasting en risico

Deze informatie staat uitgebreid beschreven voor de patiënt en de donor in de patienteninformatie

Contactpersonen

Publiek

Kiadis Pharma Netherlands B.V.

Entrada 231-234
1096 EG Amsterdam
NL

Wetenschappelijk

Kiadis Pharma Netherlands B.V.

Entrada 231-234
1096 EG Amsterdam
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)

Inclusie Criteria voor ontvanger (een van de volgende)

Aanvankelijk komen zowel patiënten met primaire als met secundaire indicaties in aanmerking voor het onderzoek. Tijdens het onderzoek kan de werving worden beperkt tot de primaire indicaties op basis van een aanbeveling van de onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (IDMC). ;Group 1: Primaire Indicaties

- Acute Myeloïde Leukemie (AML): AML in eerste remissie met risicofactoren (secondaire AML, FLT-3 mutatie, complex karyotype, abn(3q), -5/5q-, -7/7q-, abn(12p), abn(17p), of een andere cytogenetische anomalie met een vergelijkbare slechte prognose of de noodzaak van 2 inductieregimes om een complete remissie (CR) te bereiken). Alle vormen van AML in tweede remissie.
- Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): ALL in eerste remissie met risicofactoren (leukocytentelling > 30,000/mm³ voor B-cel ALL of > 100,000/mm³ voor T-cel ALL, karyotypen t(9;22), t(11;19), en t(4;11) bifenotypische leukemie, pro-B-ALL, late CR na inductie therapie, toename van MRD markers). Alle vormen van ALL in tweede remissie.
- Myelodysplastisch Syndroom (MDS): Transfusieafhankelijk MDS met lage of int-1 IPSS score,

and alle MDS met int-2 of hogere IPSS score. Patiënten met meer dan 20% blasten in het merg zullen worden beschouwd als lijdend aan AML.

- Ph-positieve chronische myeloïde leukemie (CML): Patiënten met Ph-positieve CML in eerste chronische fase (CP) waarbij ten minste 2 tyrosinekinaseremmers hebben gefaald(resistentie of intolerantie) en elke patiënt met de T315I mutatie (onafhankelijk van eerdere tyrosinekinase remmers).;Groep 2: Secundaire indicaties

- AML: alle vormen van AML die niet behoren tot groep 1 in daaropvolgende remissie of met aanwijzingen van chemosensitieve ziekte, of

- Patiënten die 3 of meer inductieregimes nodig hebben om een eerste remissie te krijgen

- Patienten met AML in hematologische remissie die meer dan 2 jaar na allogene stamceltransplantatie een relaps hebben gehad.

- ALL: alle vormen van ALL die niet behoren tot groep 1 in daaropvolgende remissie of met aanwijzingen van chemosensitieve ziekte. Patienten met ALL in hematologische remissie die meer dan 2 jaar na allogene stamceltransplantatie een relaps hebben gehad.

- Non-hodgkinlymfoom (NHL): alle hooggradige en laaggradige vormen van non-hodgkinlymfoom (anders dan CLL en MM) in 2e of 3e remissie (ten minste PR) na standaardbehandelingen waaronder autologe stamceltransplantatie.

- Chronische myeloïde leukemie (CML): patiënten met CML in de acceleratiefase of CML in tweede of latere chronische fase.

- Multipel myeloom (MM): secretoir MM met of zonder osteolytische laesies zonder gelijktijdige extramedullaire ziekte die heeft gereageerd op eerdere autologe stamceltransplantatie(s) of ten minste een standaardbehandeling (gedefinieerd als 50% afname van paraproteïne in serum/plasma en/of 75% afname van paraproteïne in urine).

- Chronische lymfocytische leukemie (CLL):

- CLL die refractair is voor, of progressief is (binnen 12 maanden) na een eerder fludarabineregime of een gelijkwaardig op purine gebaseerd regime

- CLL die progressief is (binnen 24 maanden) na een purine analoog combinatietherapie of behandeling met een vergelijkbare werking (bijv. autologe stamcel stransplantatie) of

- CLL met een p53 deletie/mutatie (nl. del 17p-) die behandeld moet worden

- CLL die is getransformeerd naar hooggradig lymfoom (Richtertransformatie) en die ten minste gedeeltelijke remissie hebben bereikt.

- Myeloproliferatief syndroom (MPS): myeloproliferatieve stoornissen die zich transformeren naar acute leukemie of met toenemende transfusiebehoefte of pancytopenie inclusief atypische (Ph-negatieve) chronische myeloïde en neutrofiele leukemie, progressieve myelofibrose en polycythemia vera, essentiële trombocytemie. Patiënten met meer dan 20% blasten in het merg zullen worden beschouwd als lijdend aan AML.;Andere inclusiecriteria

- Mannelijk of vrouwelijk, leeftijd ≥ 18 , ≤ 65 jaar.

- Vermogen om het experimentele karakter van het onderzoek te begrijpen en geïnformeerde toestemming te geven.;Inclusiecriteria voor donor

- Haplo-identieke familiedonor met 2 tot 3 mismatches voor de HLA-A, -B en/of -DR loci van het niet-gedeelde haplotype.

- Mannelijk of vrouwelijk, leeftijd ≥ 16 , ≤ 75 jaar.

- Donoren moeten geschikt zijn om G-CSF te ontvangen en aferese te ondergaan (normale bloedtelling, normotensief en geen voorgeschiedenis van beroerte).

- Donor moet volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) functionele status van 2 of minder hebben.

- Donor moet schriftelijk geïnformeerde toestemming geven.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusiecriteria voor ontvanger (elk van de volgende)

- AML in 1e complete remissie (CR) met karyotypes met een goed risico: AML M3 (t15; 17), AML M4Eo (inv 16), AML t (8; 21)
 - MM met gelijktijdige extramedullaire ziekte of die niet heeft gereageerd op eerdere therapie
 - CML in blastencrisis
 - CLL die zich gelijktijdig transformeert naar hooggradig lymfoom en geen gedeeltelijke remissie laat zien.
 - NHL met gelijktijdige 'bulky' ziekte (≥ 5 cm)
 - Diffusiecapaciteit voor koolmonoxide (DLCO) $< 40\%$ voorspeld.
 - Linkerventrieklejectief fractie $< 40\%$ (beoordeeld via echocardiogram of MUGA).
 - AST/SGOT $> 2,5 \times$ ULN (CTCAE-graad II v3.0).
 - Bilirubine $> 1,5 \times$ ULN (CTCAE-graad II v3.0).
 - Creatinine $> 1,5 \times$ ULN (CTCAE-graad II v 3.0).
 - HIV-positief (ontvangers die positief zijn voor hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) of humaan T-cellymfotroopvirus (HTLV-I/II) worden niet uitgesloten van deelname).
 - Positieve zwangerschapstest (voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd).
 - Eerdere haplo-identieke transplantatie met PBSC (perifere bloedstamcellen) of navelstreng bloedtransplantatie.
 - Minder dan 2 jaar verstreken na eerdere allogene stamceltransplantatie
 - Geschatte overlevingskans van minder dan drie maanden.
 - Verwachte ernstige ziekte of orgaanfalen die overleving na transplantatie onmogelijk maakt.
 - Ernstige psychiatrische aandoening of zwakzinnigheid die ernstig genoeg is om geschiktheid voor de transplantatiebehandeling onwaarschijnlijk en geïnformeerde toestemming onmogelijk te maken.
 - Een bekende allergie tegen een van de bestanddelen van ATIR (bijv dimethyl sulfoxide).
 - Elke andere conditie die naar de mening van de onderzoeker de patiënt uitsluit van deelname aan de studie.
- Exclusiecriteria voor donor
- Medisch ongecontroleerde coronaire hartziekte.
 - Myocardinfarct binnen de laatste drie maanden.
 - Voorgeschiedenis van ongecontroleerde insulenen.
 - Voorgeschiedenis van maligniteit (met uitzondering van basaalcel-of plaveiselcarcinoom van de huid, positief cervixuitstrijkje en daaropvolgende negatieve follow-up).
 - Positieve uitslag bij een of meer van de verplichte virustests in het betreffende gebied, behalve een positieve test op cytomegalovirus (CMV), wat niet leidt tot exclusie.
 - Aanwezigheid van een overdraagbare ziekte (zoals HIV-positief), een ernstige ziekte, vermoedelijke systemische disfunctie en/of een actieve ontstekings- of auto-immuunaandoening.
 - Vrouwelijke donoren die zwanger zijn of borstvoeding geven.

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:	21-02-2011
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-07-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2010

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-08-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-04-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-08-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-10-2011
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

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2008-008198-73-NL

NCT00967343

NL32446.000.10