

Infusie van ex vivo-gekweekte alloreactieve NK-cellen bij acute myeloïde leukemie patiënten die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie (een fase I dosis opvoerende studie)

Gepubliceerd: 03-05-2010 Laatste bijgewerkt: 19-03-2025

Het hoofddoel van deze studie is het onderzoeken of oudere patiënten met AML die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie veilig behandeld kunnen worden met speciaal gekweekte menselijke afweercellen, de zogenaamde Natural Killer (NK...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON38045

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Alloreactieve NK-cell therapy bij AML

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute myeloïde leukemie, bloed kanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: NWO

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute myeloïde leukemie, ex vivo-gekweekte alloreactieve NK-cellen, Stam cel transplantatie, toenemende dosis infusie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabelen zijn het evalueren van de veiligheid en dosis-limiterende toxiciteit van allogene NK-cel infusies met een oplopende dosis tot maximaal 10×10^7 /kg lichaamsgewicht na afweeronderdrukkende chemotherapie in AML patiënten die niet in aanmerking komen voor stamceltransplantatie.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksvariabelen zijn het evalueren van de in vivo levensduur van de ex vivo geëxpandeerde NK-cellen na adoptieve immunotherapie, en het bepalen van de biologische en klinische activiteit van de NK-cel infusie in de behandelde AML patiënten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) ontvangen in eerste instantie intensieve chemotherapie. Deze behandeling is bedoeld om de kwaadaardige cellen zoveel mogelijk te vernietigen. In het gunstigste geval bereiken de patiënten volledige remissie. Dit betekent dat in het bloed en beenmerg morfologisch geen afwijkende cellen meer aantoonbaar zijn. Meestal volgt daarna nog extra behandeling met chemotherapie (consolidatiekuren) om de remissie in stand te

houden. In sommige gevallen kan om het beste resultaat te behalen na de chemotherapie een stamceltransplantatie nodig zijn. Maar veel patiënten met AML komen daar niet voor in aanmerking vanwege hun leeftijd. Na de chemotherapiekuren bereiken slechts 50 procent van de AML patiënten ouder dan 60 jaar volledig remissie na chemotherapie en meer dan 75 procent van de patiënten krijgt een recidief. Het is nu bekend dat alloreactieve *Natural Killer* (NK)-cellen afkomstig van HLA-halfidentieke donoren een belangrijke rol spelen bij het opruimen van AML cellen na halfidentieke stamceltransplantatie. Bovendien is recent gevonden dat infusie van NK-cellen van halfidentieke donoren remissie van AML kan induceren zonder een volledige stamceltransplantatie. Tot nu toe is deze experimentele NK-cel therapie alleen uitgevoerd met gezuiverde NK-cellen uit perifere bloed. Echter verrijking van bloed NK-cellen levert veelal onvoldoende NK-cellen op met een geringe zuiverheid en activiteit. Wij hebben nu een methode ontwikkeld om vanuit bloedvormende stamcellen uit navelstrengbloed, grote hoeveelheden functionele NK-cellen te kweken met een hoge zuiverheid en sterke cytotoxische activiteit tegen kwaadaardige AML-cellen. In deze studie willen wij onderzoeken of oudere patiënten met AML die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie veilig behandeld kunnen worden met ex vivo gegenereerde NK-cellen na immuunsuppressieve chemotherapie. Deze NK-cellen zullen worden opgekweekt onder GMP-condities vanuit CD34+ hematopoietische stamcellen verrijkt vanuit navelstrengbloed uit de Navelstreng Bloed Bank Nijmegen (NBBN). Na de NK-cel infusie vindt een uitgebreide monitoring plaats van de overleving, biologische activiteit en effect op de ziekte (AML) van de geïnfundeerde NK-cellen. De uitkomsten kunnen een belangrijke ontwikkeling betekenen voor NK-cel therapie bij de behandeling van patiënten met AML.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is het onderzoeken of oudere patiënten met AML die niet in aanmerking komen voor een stamceltransplantatie veilig behandeld kunnen worden met speciaal gekweekte menselijke afweercellen, de zogenaamde Natural Killer (NK)-cellen. Daarnaast is er ook nog een tweede doel; hoe lang blijven de toegediende NK-cellen in leven en wat is het effect op de ziekte (AML).

Onderzoeksopzet

De studie is opgezet als een prospectieve fase I dosis escalatie trial in een cohort van totaal 15 oudere AML patiënten (55 jaar en ouder) die succesvol complete remissie hebben bereikt na standaard chemotherapie behandeling. Vier tot 6 weken nadat het beenmerg en het bloedbeeld is hersteld van de laatste chemotherapie om de ziekte onder controle te houden zal de NK-cel therapie worden gestart. Voorafgaand aan de infusie met NK-cellen zullen AML patienten worden opgenomen en krijgen ze via een infuus cyclophosphamide and fludarabine toegediend die het afweersysteem zullen verzwakken. Deze middelen hebben

daarnaast ook nog een gering antileukemie effect. In vier cohorten, met elk 3 evalueerbare AML patiënten per cohort, wordt een oplopende dosis van 3×10^6 , 10×10^6 , 3×10^7 of 10×10^7 allogene, ex vivo gegenereerde NK-cellen per kg lichaamsgewicht geïnfundeerd

Onderzoeksproduct en/of interventie

De ex vivo van Allogeneic NK CD34+ UCB cellen geproduceerde celproducten zullen via transfusie aan patiënten worden toe gediend in één enkele stijgende dosis tot 10×10^7 donor NK lichaamsgewicht cellen/kg na voltooiing van standaardchemotherapie en voorbereidende immunosuppressive conditionering bestaand uit fludarabine ($30 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$) en cyclophosphamide ($900 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$) op dagen -6, -5, -4, en -3 . Er zal gecontroleerd worden op toxiciteit, biologische parameters en remissie van de ziekte.

Inschatting van belasting en risico

In eerdere klinische studies zijn tot maximaal 2×10^7 allogene NK-cellen, die verrijkt zijn uit perifeer bloed en ex vivo geactiveerd met IL-2, gegeven aan patiënten met verschillende maligniteiten inclusief AML (Miller et al. Blood 2005; Shi et al. Br J Hematol 2008). De voorafgaande conditionering met cyclophosphamide en fludarabine resulteerde in a cohort van 19 AML patiënten in een tijdelijke pancytopenie op het moment van NK-cel infusie (Miller et al. Blood 2005). De NK-cel infusies werden goed verdragen zonder aanwijzingen voor het optreden van graft-versus-host ziekte (GVHZ). Toxiciteit was gelimiteerd tot constitutionele symptomen zoals koorts, rillingen en myalgie wat voornamelijk werd veroorzaakt door extra IL-2 injecties na de NK-cel infusie. Wij hebben besloten om in onze studie NK-cel infusies te geven zonder extra IL-2 injecties om het risico op toxiciteit te beperken en goed in kaart te brengen van de toegediende NK-cel doseringen. Om te kunnen onderzoeken of de behandeling effect heeft zullen er op verschillende momenten bloed monsters worden afgenomen uit de arm van de patient (screening, vlak voor toediening, 4 uur, dag 1, 2, 5, 7, 14, 28, 56 na toediening van NK-cellen) en tevens beenmergpuncties (na de consolidatiekuren, en 7 dagen, 3 maanden en 6 maanden na toediening van NK-cellen).

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
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)

- * AML patienten van 55 jaar en ouder
- * Afwezigheid van anti-HLA antistoffen
- * CR na eerste lijns standaard chemotherapie
- * CR na tweede lijns chemotherapie
- * WHO performance 0-1
- * Levensverwachting > 6 maanden

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die kandidaten zijn voor SCT
- Progressieve ziekte, geen verandering of slechts minder belangrijke reactie na inductie en consolidatietherapie
- Patiënten op immunosuppressive drugs
- Patiënten met een actieve besmettingen (viraal, bacterieel of schimmel) die specifieke

therapie vereist. De behandeling moet binnen 14 dagen voorafgaand aan studiebehandeling voltooid zijn

- Ernstige cardiovasculaire ziekte (aritmie die chronische behandeling vereist, congestie hartverlamming of symptomatische ischemische hartkwaal)
- Ernstige longdysfunctie (CTCAE IIIIV)
- Ernstige nierdysfunctie (serumcreatinine > 3 keer normaal niveau)
- Ernstige leverdysfunctie (serumbilirubine of transaminases > 3 keer normaal niveau)
- Aanwezigheid van anti-HLA antistoffen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 12-10-2011

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-05-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2010
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2010
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-01-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-01-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-02-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2012
Soort:	Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Afgewezen	
Datum:	03-07-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Afgewezen	
Datum:	28-04-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-06-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-07-2015
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

ID: 22174

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
EudraCT	EUCTR2010-018988-41-NL
CCMO	NL31699.000.10
OMON	NL-OMON22174