

HAPLOIDENTIEKE BEENMERGTRANSPLANTATIE VAN NK CEL ALLOREACTIEVE DONOREN VOOR PATIËNTEN MET HOOG-RISICO ACUTE MYELOIDE LEUKEMIE - EEN FASE 2 STUDIE

Gepubliceerd: 07-10-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het doel van dit onderzoek is om aannemelijk te maken dat het toepassen van haploidentieke stamceltransplantatie van NK-cel alloreactieve donoren een lagere kans op recidief biedt en daardoor een hogere kans op progressie vrije overleving ten...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON40743

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NK alloreactieve haploidentieke beenmergtransplantatie voor leukemie

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute leukemie, beenmergkanker

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Haploidentiek, Acute myeloïde leukemia, Beenmergtransplantatie, NK cel alloreactiviteit

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

1-jaars progressievrije overleving vanaf start chemotherapeutische behandeling direct voorafgaande aan de beenmergtransplantatie.

Secundaire uitkomstmaten

- beste response door het studie protocol
- engraftment na haploBMT (d.w.z. of en in welke mate door beenmerg geproduceerde bloedcellen van de donor afkomstig zijn)
- incidenties en ernst van Acute GVHD en Chronische GVHD
- (Serious) adverse events
- Overall Survival (OS) vanaf registratie
- Incidentie en Tijd tot AML recidief
- Dag+100 en 1-year NRM
- Evaluatie van infecties na haploBMT gedurende 1e jaar
- Quality of Life op 6 en 12 maanden na haploBMT
- Kosten van donor zoektocht, haploBMT zelf en van de follow-up en door mogelijke complicaties gedurende het eerste jaar na haploBMT
- NK cell repertoire opbouw en rijping snelheid inclusief het verkrijgen van

alloreactieve potentie

2 - HAPLOIDENTIEKE BEENMERGTRANSPLANTATIE VAN NK CEL ALLOREACTIEVE DONOREN VOOR PATI ...

4-05-2025

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sommige patiënten met acute myeloïde leukemia of myelodysplastisch syndroom met toename aan blasten type RAEB (beide verder AML genoemd) hebben ondanks chemotherapeutische behandeling een slechte prognose door een zeer hoge kans op recidief, op basis van cytogenetische afwijkingen, het niet in remissie komen op de eerste chemotherapie of het persisteren van leukemie cellen in het beenmerg na chemotherapeutische consolidatie. In het algemeen wordt aan deze patiënten een donor stamceltransplantatie aangeboden met stamcellen van een HLA-identieke donor. De reden hiervoor is dat deze behandeling de kans op overlijden aan recidief iets verkleint. Het principe van donor stamceltransplantatie is namelijk dat de afweercellen van de donor, en dan met name de T-cellen, de resterende leukemie cellen herkennen en elimineren. Bij AML patiënten met hoge kans op recidief is deze kans op recidief ook na donor stamceltransplantatie nog altijd veel te hoog, en vraagt daarom om verbetering. Ruim twee derde van de AML patiënten zou baat kunnen hebben bij het effect van een ander type donor afweercel, namelijk de *natural killer cell* of NK-cel. Om deze zijn gunstige effect te laten uitoefenen moet de patiënt ten eerste, op basis van HLA typering, gevoelig zijn voor dit principe, en moet ten tweede een geschikte donor worden gevonden. In principe is hiervoor een donor nodig die slechts voor 50% HLA-identiek is (= haploidentiek), en die tevens, wederom op basis van diens HLA-typering, over NK cel activiteit jegens de patiënt beschikt. Dit wordt NK-cel alloreactiviteit genoemd. Haploidentieke donoren worden gezocht in de familie van de patiënt.

Uit enkele gepubliceerde onderzoeken blijkt dat haploidentieke stamceltransplantatie van NK-cel alloreactieve donoren een betere bescherming biedt tegen AML recidief dan van niet-NK-cel alloreactieve donoren. Het probleem was tot voor kort echter dat deze vorm van transplantatie met veel, vaak dodelijke bijwerkingen gepaard gingen. Dit was ook in onze eigen serie van een paar jaar geleden het geval. Nu is echter een veel veiligere manier van haploidentieke stamceltransplantatie ontwikkeld die in vele centra zonder al te veel bijwerkingen gebezigd wordt. Onderzoek naar het effect van NK-cel alloreactiviteit is in deze setting nog nooit prospectief uitgevoerd.

Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is om aannemelijk te maken dat het toepassen van haploidentieke stamceltransplantatie van NK-cel alloreactieve donoren een lagere kans op recidief biedt en daardoor een hogere kans op progressie vrije overleving ten opzichte van de verwachte kans op progressie-vrije overleving

zoals die gezien wordt na HLA-identieke stamceltransplantatie bij hoog-risico AML patiënten. Daarnaast willen we de zekerheid hebben dat deze vorm van stamceltransplantatie voldoende veilig is.

Indien de resultaten van dit onderzoek onze hypothese steunen zal dit vervolgens in een grotere en gerandomiseerde studie moeten worden bevestigd.

Onderzoeksopzet

Het onderzoek betreft een eenarmige fase 2 studie.

Alvorens een hoog-risico AML patiënt kan worden geïncubeerd zal door HLA-typering van bloedcellen moeten zijn vastgesteld dat de patiënt ontvankelijk is voor het principe van NK-cel alloreactiviteit. Vervolgens zal een geschikte NK-cel alloreactieve haploidentieke familiedonor moeten zijn gevonden die vervolgens is goedgekeurd voor beenmergafname onder narcose. Voorafgaande aan de beenmergtransplantatie zal aan de patiënt een standaard chemotherapeutische behandeling ondergaan die bedoeld is om afstoting van donor beenmergcellen te voorkomen en om de AML verder terug te dringen alvorens het immunologische effect van de donor het werk kan afmaken.

Patiënten worden in de studie geïncubeerd vanaf het moment dat de chemotherapeutische behandeling die vooraf dient te gaan aan de eigenlijke beenmergtransplantatie van start gaat.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Beenmerg wordt onder narcose afgenomen volgens standaard procedure van een NK-cel alloreactieve haploidentieke familiedonor. Voorafgaande aan de beenmergtransplantatie wordt een standaard chemotherapeutische voorbehandeling gegeven die bestaat uit Thiotepa, Busulfan en Fludarabine. Vervolgens wordt de beenmergtransplantatie volgens standaard procedure uitgevoerd via intraveneuze toediening. Ter voorkoming van de omgekeerde afstotingreactie (GVHD) wordt op de derde en vijfde dag na de beenmergtransplantatie cyclofosfamide intraveneus toegediend, en tevens wordt vanaf de beenmergtransplantatie gestart met de immunosuppressieve medicamenten ciclosporine en mycofenolaat mofetil. In geval het percentage T-cellen dat afkomstig is van de donor <90% bedraagt vanaf dag 100, of in geval van aangetoonde ziekteprogressie kan standaard donor lymfocyten infusie worden toegepast.

Inschatting van belasting en risico

Deelname aan het onderzoek houdt het volgende voor de patiënt in:

- ziekenhuisopname van 4-5 weken voor de toediening van de chemotherapie voorafgaande aan de beenmergtransplantatie, de beenmergtransplantatie zelf, de toediening van cyclofosfamide en het wachten op herstel van normale bloedcelwaarden.
- de chemotherapeutische voorbehandeling is hoger qua dosering dan bij de standaard HLA-identieke stamceltransplantatie gebruikelijk is en kan daardoor tijdelijk slijmvlies schade geven waarvoor het soms noodzakelijk is om infuus en

pijnstilling toe te dienen.

- door de cyclofosfamide kan bij 40% een bloederig blaasontsteking optreden en bij 10% is daar dan tijdelijke blaasspoeling voor noodzakelijk.
- Regelmatig bloedafnames, in de eerste weken dagelijks en later 1-2 maal per week, via een getunnelde jugularis diep-veneuze katheter, om na te gaan of bloedtransfusies nodig zijn en of aanpassingen dienen te gebeuren in de dosering van immunosuppressieve medicatie, het bepalen van het percentage donor cellen in het bloed (chimerisme) en het monitoren op reactivatie van bepaalde virussen. Naast deze standaard bloedafnames zal op dezelfde bloedmonsters die al voor chimerisme werden afgenomen in datzelfde laboratorium getest worden op NK-cel en T- en B-cel immuunrestitutie. Voor deze extra testen zal geen extra bloedvolume afgenomen worden.
- Na ontslag uit het ziekenhuis zal de patiënt in principe de eerste maanden wekelijks op de polikliniek door de behandelend arts worden gezien en bij uitblijven van complicaties kan dit langzaamaan minder frequent worden.
- Er zal op 6 en 12 maanden na haploBMT gevraagd worden om een QoL vragenlijst in te vullen.
- De mogelijke schadelijke bijwerkingen zijn niet anders dan van een standaard allogene stamceltransplantatie, en bestaan uit het kunnen optreden van GVHD en van infecties.

Veel van deze genoemde belastingen gelden ook voor de standaard behandeling met HLA-identieke stamceltransplantatie. Extra belastend kan het optreden van symptomatische slijmvlies schade zijn. Ook het toedienen van cyclofosfamide na de stamceltransplantatie is extra, met de daarmee gepaard gaande kans op bloederige blaasontsteking. Tenslotte is er het 2x invullen van de QoL vragenlijst.

- Er zullen geen minderjarige of wilsonbekwame patiënten aan het onderzoek deelnemen
- Het onderzoek is niet groepsgebonden zoals bedoeld in de wetgeving.

Aan alle includeerbare patiënten zou, indien ze niet aan dit onderzoek zouden willen deelnemen, voorgesteld zijn om een standaard donor stamceltransplantatie toe te passen. Deze behandeling gaat gepaard met een bekende hoge incidentie van NRM. Op grond van literatuur gegevens is het de verwachting dat de NRM na haploBMT+CY minder of gelijk zal zijn aan die van de standaard HLA-identieke donor stamceltransplantatie. Onze hypothese is dat het risico op recidief AML lager zal zijn dan na standaard HLA-identieke donor stamceltransplantatie. Het is niet te verwachten dat dit risico bij haploBMT+CY hoger zal zijn.

Zekerheidshalve hebben we twee veiligheidsborgen ingebouwd. De ene moet voorkomen dat wanneer het effect van de behandeling onverhoopt toch te laag de studie open blijft. We zullen hiertoe na behandeling van de eerste negen van de benodigde 27 patiënten een tussentijdse effectiviteitsanalyse uitvoeren volgens het Simon's two stage design, om vervolgens te besluiten de studie wel of niet te continueren zoals beschreven in het studie protocol. Het andere vangnet moet voorkomen dat de behandeling toch te toxisch is, alhoewel dit vanuit literatuur gegevens afkomstig van verschillende buitenlandse transplantatiecentra niet

wordt verwacht. Hiervoor zal gedurende de behandeling van de eerste tien patiënten de optredende NRM nauwlettend worden gemonitord en zal volgens de in het protocol beschreven beslistabel bij een te hoge NRM de studie worden gestaakt.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

P Debyelaan 25
Maastricht 6229 HX
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/RAEB patienten < 76 years,

6 - HAPLOIDENTIEKE BEENMERGTRANSPLANTATIE VAN NK CEL ALLOREACTIEVE DONOREN VOOR PATI ...
4-05-2025

en
very poor risk gebaseerd op ten minste een van de volgende criteria (modificatie op criteria in HOVON 132 studie):

- Geen CR na eerste remissie-inductie kuur,
- MRD+ bij WT1 testing na inductie chemotherapie en geen [t(8;21) of AML1-ETO en leukocyten <20], geen inv16/t(16;16) of CBFB-MYH11, geen CEBPA-biallelische mutatie, of geen FLT3ITD-/NPM1+.
- MRD+ bij flowcytometrie na 1e consolidatie chemotherapie en geen [t(8;21) of AML1-ETO en leukocyten <20], geen inv16/t(16;16) of CBFB-MYH11, geen CEBPA-biallelische mutatie, of geen FLT3ITD-/NPM1+.
- MK+,
- Abn 3q26,
- geen CBF, EVI1+,
- geen CBF, abn(17p) or p53 mutatie,
- RUNX1 mutatie or ASXL1 mutatie
- Bi-allelische FLT3-ITD met FLT3-ITD/FLT3wt ratio van >0.6
- Recidief AML

en
ontvankelijk voor NK-cel alloreactiviteit
en
de beschikbaarheid over een NK cel alloreactieve haploidentieke beenmerg donor
en
Written informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Actieve ongecontroleerde infecties
- ongecontroleerde CZS betrokkenheid door AML
- Ernstige cardiovasculaire ziekte (aritmie die chronische behandeling behoeft, hartfalen of symptomatisch ischemisch hart lijden);
- Ernstige long dysfunctie (CTCAE graad III-IV);
- Ernstige neurologische of psychiatrische ziekte;
- Ernstige lever dysfunctie (serum bilirubine of transaminases $\geq$ 3 maal de bovengrens van normaal)
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinine klaring < 30 ml/min na rehydratie);
- Voorgeschiedenis van actieve andere maligniteit dan AML gedurende het laatste jaar m.u.v. basaal cel carcinoom van de huid of stadium 0 cervix carcinoom;
- Iedere psychologische, familiale, sociologische en geografische omstandigheid die de het naleven van het studie protocol en follow-up schema verhindert;
- Borstvoedende vrouwen.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	27
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Afgewezen	
Datum:	07-10-2014
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

CCMO

ID

NL49097.000.14