

Infusie van IL-15 geactiveerde NK cellen na allogene stamceltransplantatie in kinderen behandeld voor gerecidiveerde/refractaire leukemie: een haalbaarheidsstudie

Gepubliceerd: 09-03-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Primair: Het hoofddoel van de studie is het evalueren van de haalbaarheid, veiligheid en tolereerbaarheid van de infusie van allogene NK cellen die met IL-15 zijn gestimuleerd bij kinderen die getransplanteerd zijn met allogene hematologische...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON43758

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NK cel infusies na stamceltransplantatie

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

bloedcel kanker, leukemia

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Ministerie van OC&W, KWF, Miltenyi Biotec, korting op isolatie kits voor NK cellen

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: allogeen, leukemie, NK cellen, stamceltransplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het onderzoeken van de haalbaarheid om voldoende IL-15 geactiveerde NK cellen van stamceldonoren te genereren die aan de vrijgifte criteria voldoen, en van de veiligheid en tolereerbaarheid van infusie van deze cellen in kinderen na stamcel transplantatie.

Secundaire uitkomstmaten

1. De anti-leukemische reactiviteit, cytokine productie (IFN- γ) van NK cellen vlak vóór en vlak na infusie in de patiënt
2. De immuunrestitutie na NK cel infusie. Behalve gedetailleerd onderzoek van T- and B-lymfocyten herstel, zal de focus liggen op analyse van de oppervlakte expressie patronen van activerende en inhiberende receptoren op NK cel subpopulaties.

Historische, gematchte controles, getransplanteerd in onze unit tussen 2005 en 2012, zullen ter vergelijking worden gebruikt.

3. Het voorkomen van gedissemineerde (viral) infecties in de patiënten die NK cel infusies ontvangen.
4. De incidentie van graft-verus-host ziekte, zowel acuut als chronisch in de

patiënten die NK cellen ontvangen.

5. Incidentie van recidieven van maligniteiten in de patiënten die NK cellen ontvangen

6. Overleving van de patiënten die NK cellen ontvangen

7. Het onderzoeken van de relevantie van KIR-ligand matching en KIR genotype / fenotype van donor /ontvanger combinaties voor het optreden van biologische effecten.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor veel kinderen met hoog risico leukemie is allogene stamceltransplantatie de laatste kans op genezing. Dankzij verbeteringen in HLA typeringstechnieken, transplantaatbewerking en ondersteunende zorg, kan nu in de meeste gevallen een onverwante passende donor of zelfs een verwante, niet-passende donor gebruikt worden. Desondanks is recidief van de leukemie nog steeds de belangrijkste reden van het falen van de behandeling.

Na transplantatie van stamcellen van een donor waarbij T cel depletie wordt toegepast, kan het T cel herstel soms pas optreden na 6-12 maanden, zodat het graft-versus-leukemie effect ook niet kan optreden. NK cellen daarentegen, die ook een anti-leukemisch effect kunnen mediëren komen eerder terug. Er zijn echter artikelen gepubliceerd waarin de functionele capaciteiten van deze NK cellen 'beperkt' worden genoemd. In vitro kunnen de NK cellen worden gestimuleerd met cytokines zoals Interleukine-15 (IL-15). Wij willen het anti-leukemisch effect van ex vivo IL-15-gestimuleerde NK cellen gebruiken door na transplantatie deze cellen toe te dienen en het effect op maligniteiten en immuun reconstitutie te vervolgen.

Doel van het onderzoek

Primair: Het hoofddoel van de studie is het evalueren van de haalbaarheid, veiligheid en tolereerbaarheid van de infusie van allogene NK cellen die met IL-15 zijn gestimuleerd bij kinderen die getransplanteerd zijn met allogene hematologische stamcellen voor een leukemie.

Secundair: Het vastleggen in de patiënten die NK cel infusies ontvangen van de immuunrestitutie na transplantatie met een focus op fenotype en functie van NK cellen, voorkomen van acute en chronische GvH ziekte, virale infecties, recidieven en overleving vergeleken met controles.

Onderzoeksopzet

De studie is een open-label, niet-gerandomiseerde, fase I haalbaarheidsstudie, ontworpen om 12 kinderen en adolescenten tot 18 jaar oud met refractaire / gerecidiveerde leukemie te behandelen .

Na een standaard HSCT met transplantaat van onverwante gematchte of verwante, gemismatchte donoren, ontvangen patiënten 4-16 weken na HSCT een intraveneuze infusie van ex vivo IL-15-geactiveerde donor NK cellen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen 4-16 weken na HSCT een intraveneuze infusie van ex vivo IL-15 geactiveerde donor NK cellen (dosis: 5-10 x 10⁶ NK cellen per kg lichaamsgewicht met een maximale totale dosis van 200 x 10⁶ cellen; boven de 40 kg een dosis van 200 x 10⁶ cellen).

Inschatting van belasting en risico

Belasting:

Extra belasting bestaat alleen uit de infusie van NK cellen, die tijdens een dagopname zal plaatsvinden.

De frequentie van polikliniekbezoeken en bloedafnames is niet hoger dan normaal na een allogene transplantatie. Per tijdpunt zal hoogstens 10 ml bloed extra worden afgenomen.

Risico:

Op basis van gepubliceerde data op het gebied van autologe en allogene NK cel infusies, blijkt dat de toxiciteit die met deze interventie gepaard kan gaan beperkt is in omvang. Met name GvH ziekte treedt nagenoeg niet op.

De NK cel infusies zouden mogelijk een gunstig effect kunnen hebben op immuunrestitutie en, daarmee verbandhoudend, vermindering van het voorkomen van infectieuze complicaties

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Leeftijd tussen 1-18 jaar bij stamcel transplantatie;
2. Het ondergaan van een stamcel transplantatie voor ALL of AML (volgens SKION protocollen en richtlijnen);
3. Ontvanger van een stamcel transplantaat van een mismatched familiedonor of een vrijwillige niet-gerelateerde donor;
4. Levensverwachting > 3 maanden.
5. Beschikbaarheid van een stamceldonor die bereid is bloedcellen te geven middels een leukaferese (niet-gemobiliseerd)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Progressieve oncontroleerbare ziekte, na HSCT maar voor of op de dag dat de NK cell infusie zal plaatsvinden, dwz, > 25% blasten in beenmerg en/of 5% circulerende blasten in bloed, of progressieve extramedullaire ziekte;
2. Geen donor engraftment van neutrofielen ($<0.5 \times 10^6$ neutro./L) op de dag van infusie;
3. Actieve acute GvH ziekte $\geq$ graad II (overall)
4. Patient krijgt (of kreeg minder dan 2 weken voor de IMP infusie) farmacologische GvHD prophylaxe of immunosuppressieve medicatie voor niet-GvHD indicaties;
5. Elke medische indicatie die, naar de mening van de behandelend arts, zou interfereren met adequate evaluatie van de patient (bv eindstadium, irreversibel multi-orgaan falen)
6. Navelstrengbloed donor
7. Patient heeft een tweede cellulair product na het stamceltransplantaat ontvangen

Donor exclusie criteria:

1. Donor navelstrengbloed;
2. Geen toestemming leukaferese.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-07-2013
Aantal proefpersonen:	12
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogene

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-03-2012

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-04-2012

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-03-2014

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	ID
EudraCT	EUCTR2011-001514-34-NL
CCMO	NL38836.000.12
Ander register	NTR 16086