

een fase I / II " minor histocompatibiliteitsantigen UTA2-1 geladen, PD-L silenced dendritische cel vaccinatie trial na allogene stamceltransplantatie ter verbetering van de veiligheid en de werkzaamheid van Donor lymfocyten infusies.

Gepubliceerd: 28-10-2015 Laatste bijgewerkt: 19-04-2024

Het hoofddoel van deze studie is om de veiligheid, toxiciteit en immunologische en klinische effectiviteit vast te stellen van een nieuwe behandelingsstrategie, waarin donor lymfocyte infusies gecombineerd zullen worden met een vaccinatie met donor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON43853

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

minorHag beladen, PD-L silenced DC vaccin voor hematologische maligniteiten

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

bloed cel kanker, hematologische B cell malignancies

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Vrije Universiteit Medisch Centrum
Overige ondersteuning: ZON-MW 95103005

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Allogene stam cel transplantatie, Dendritische cellen, Hematologische maligniteiten, Minor Histocompatibiliteits antigenen, PD-L silencing, Therapeutische Vaccinatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabelen zijn het evalueren van de veiligheid, toxiciteit, het optreden van Graft versus Host ziekte en het induceren van een positieve response op de gecombineerde DLI + DC behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

De immunologische effecten van de behandeling inclusief het onderzoek of er specifieke UTA2-1 responses worden geïnduceerd na de vaccinatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) is een curatieve optie voor een vele hematologische maligniteiten zoals acute en chronische leukemie, lymphoma en myeloma. Het therapeutische effect van deze behandeling wordt met name veroorzaakt door de "killer" T cellen van de donor die al aanwezig zijn in het transplantaat. Donor lymfocyten infusies (DLI) worden daarom routinematig toegepast bij patiënten met recidiverende of resterende ziekte na allo-SCT. Echter kunnen zowel allo-SCT als DLI leiden tot ernstige en soms dodelijke bijwerkingen zoals Graft versus Host ziekte (GVHD), omdat de donor T cellen, die (nog) niet specifiek gericht zijn tegen de tumor, ook de gezonde organen van de patiënt aanvallen. Bovendien is bij veel patiënten het

anti-tumor effect te zwak om de patiënt volledig te kunnen genezen. Aanhoudende volledige remissies zijn helaas alleen bereikt in 30-60% van de patiënten. Een aannemelijke verklaring hiervoor is het ontbreken of onvoldoende functioneren van een andere specifiek cel soort, namelijk de dendritische cellen (DCs). Deze cellen zijn namelijk essentieel om een T cel respons op gang te brengen. Ze hebben de specifieke taak om de specifieke moleculen (antigenen), die op tumor cellen aanwezig zijn, tot zich te nemen en vervolgens te presenteren aan T cellen om ze te tegen kanker te activeren. Dit is een essentieel onderdeel van een afweerreactie. Recentelijk is ook aangetoond dat de functie van DCs kan belemmerd worden door twee moleculen op hun membraan: PD-L1 en PD-L2. De werking van DCs kan dus verbeterd worden door de genen van deze moleculen uit te schakelen. Dus een aantrekkelijke optie om het therapeutisch effect van toegediende killer T cellen (DLI) te verbeteren is de gelijktijdige toediening van PD-L1 en L2 uitgeschakelde DCs die beladen zijn met geschikte tumor antigenen.

We hebben onlangs een belangrijk tumor gerelateerde antigen, het, UTA2-1, ontdekt. Dit antigen komt hoog tot expressie in B cel maligniteiten en in multipel myeloma cellen. Dit antigen wordt gepresenteerd aan T cellen door HLA-A2 moleculen maar het is polymorf, dus het wekt een afweer reactie op, alleen als de patiënt positief en de donor negatief is voor dit antigen. Een kans op mismatch voor dit antigen is echter hoog omdat het in ~60% van de populatie voorkomt.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is om de veiligheid, toxiciteit en immunologische en klinische effectiviteit vast te stellen van een nieuwe behandelingsstrategie, waarin donor lymfocyte infusies gecombineerd zullen worden met een vaccinatie met donor DCs cellen die beladen zijn met UTA2-1 antigeen en ontdaan zijn van PD-L moleculen dmv een nieuwe siRNA technologie. De behandeling wordt toegepast bij patiënten met MM, chronische lymfatische leukemie (CLL) en B-cel Non-Hodgkin lymfomen en alleen in het geval als ze niet op een eerste DLI reageren.

Onderzoeksopzet

Het betreft een fase II onderzoek in een cohort van totaal 12 allo-SCT patiënten. Het onderzoekscohort betreft UTA2-1-incompatibele, HLA-A2+ allo-SCT patiënten die niet reageren op de eerste DLI en die geen acute GVHD $\geq$ graad 2 of extensieve chronische GVHD ontwikkelen na het stoppen van immuun suppressie met cyclosporine A.

Studie is opgezet met als primaire eindpunten veiligheid en immunologische effectiviteit van de behandeling. Studie eindpunten zijn: graad 4 CTC toxiciteit, "late onset" Graft versus Host ziekte, graad 3 en 4. Voor klinische effectiviteit wordt de response criteria voor verschillende maligne hematologische aandoeningen gehanteerd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patiënten zullen worden behandeld met een gecombineerde infusie van DLI (zelfde dosis als de eerste DLI) en in het laboratorium gekweekte donor DCs die ontdaan zijn van PD-L moleculen dmv een siRNA transfectie en beladen zijn met peptiden van het UTA2-1 antigen. DCs zullen toegediend met een totale dosis van $45-90 \times 10^6$ DCs; in 3 porties met twee weken intervallen; alleen de eerste toediening wordt gecombineerd met DLI. Patiënten zullen worden onderzocht op het optreden van bijwerkingen, anti-tumor effect, invloed op het immuunsysteem en het ontwikkelen van specifieke afweerreacties tegen de UTA2-1 antigen. Positieve uitkomsten van het onderzoek kunnen betekenen dat deze vaccinatie strategie een standaard behandeling wordt bij de behandeling van geschikte patiënten met kwaadaardige hematologische ziekten, met als uiteindelijk doel de kans op genezing te verhogen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: Patiënten zullen worden behandeld en gecontroleerd op de polikliniek met wekelijks of 2 wekelijks intervallen voor de gebruikelijke controles waaronder lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek en zonodig aanvullend röntgenonderzoek en beenmergpuncties .

Extra studie procedures houden in: 3 DC vaccinaties met een interval van 2 weken en bloedafnames om de immunologische effecten te beoordelen: 40 ml bloed week -2 en ook op week 0,1,2,4, 6, 10,14 en 20 na de 1e vaccinatie.

Risico van de vaccinatie is de inductie van Graft versus Host ziekte. Om dit risico zo klein mogelijk te maken zal dezelfde T cel dosis worden toegediend als bij de voorafgaande DLI is toegediend. Er zal ook een interval van minimaal 10 weken worden aangehouden tussen de 1 en 2e DLI bij de 1e 3 patiënten. In twee voorafgaande fase I/II studies met peptide beladen host of donor DCs trad geen toxiciteit op (GvHD). Omdat in de huidige studie een uitsluitend in hematopoietische cellen aanwezige antigen gebruikt wordt, verwachten we geen toxiciteit, maar kunnen dit niet geheel uitsluiten.

Voordeel: Een 2e DLI met een hogere dosis T cellen is de standaard behandeling voor patiënten die niet hebben gereageerd op een 1e DLI. Deze procedure is geassocieerd met een aanzienlijk risico op ernstige soms fatale GvHD. Als de voorgestelde behandeling effectief en veilig is kunnen aanhoudende remissies worden bereikt bij patiënten met een anderszins mogelijke fataal verloop van hun ziekte.

Contactpersonen

Publiek

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

Vrije Universiteit Medisch Centrum

de Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
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)

1. Patiënten met multipel myeloom (MM), chronische lymfatische leukemie (CLL), non-hodgkin lymfoom (elke rang),
2. Bewezen residuele ziekte (zoals bepaald door ziekte-specifieke of patiënt-specifieke PCR) minimaal 6 maanden na allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) en latere persistente of recidiverende ziekte na een eerste therapeutische DLI
3. ontvanger en donor hebben een mismatch in UTA2-1 mHag in de Graft versus Tumor (GvT) richting (ontvanger UTA2-1 positief, donor UTA2-1 negatief).
4. ontvanger en donor zijn positief voor HLA-A * 0201
5. leeftijd 18-75 jaar
6. het ontbreken van acute GVHD > graad 1 of extensieve chronische GVHD
7. geen behandeling met immunosuppressieve geneesmiddelen zoals prednison, ciclosporine A en MMF ten minste 8 weken vóór de datum van de geplande vaccinatie.
8. WHO performance status 0-2
9. Afwezigheid van ernstige cardiale lever, nier of metabole ziekte

10. schriftelijke informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. WHO performance 3-4
2. aanwezigheid van ernstige cardiale lever, nier, metabole ziekte
3. snel progressieve ziekte, ondanks reinductie therapie
4. levensverwachting < 3 maanden

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:	12
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-10-2015
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-03-2016
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	EUCTR2015-003554-41-NL
CCMO	NL53992.000.15