

Een fase I/II studie naar dendritische celvaccinatie tegen WT1 na een navelstrengbloed stamceltransplantatie in kinderen met acute myeloïde leukemie: de U-DANCE-tegen-AML studie

Gepubliceerd: 08-09-2016 Laatste bijgewerkt: 20-04-2024

Hoewel dendritische celvaccinaties eerder gebruikt zijn in allo-transplantatie settings, zijn er geen eerdere studies met CBDC vaccinatie na navelstrengbloed transplantatie. De studie is om die reden in 2 delen (deel A en B) verdeeld: Deel A primaire...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44046

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

U-DANCE-tegen-AML

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

AML: Acute Myeloïde Leukemie / kanker van het bloed en beenmerg

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: NWO (ZonMW), KiKa

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute myeloïde leukemie, dendritische celvaccinatie, kinderen, navelstrengbloed stamceltransplantatie, recidief/ refractair

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire eindpunten:

Deel A: Veiligheid: Frequentie van DLTs waaronder aGvHD (volgens Glucksberg criteria) vanaf de eerste vaccinatie ($t = 0$) tot 84 dagen na de derde CBDC vaccinatie

Deel B: Activiteit: Een jaar WT1+ AML recidief-vrije overleving vanaf de 1e vaccinatie, vergeleken met historische controles.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten (deel A)

- Door behandeling ontstane ongewenste voorvallen (TEAEs), vanaf het begin of toegenomen in ernst na de 1e vaccinatie
- Een jaar cumulatieve incidentie van WT1-specifieke immunitet na de 1e vaccinatie
- Een jaars algeheel overleving, vanaf de 1e vaccinatie
- Een jaars WT1 + AML relapse-vrije overleving, vanaf de 1e vaccinatie

-Een jaar cumulatieve incidentie van cGvHD (volgens de NIH criteria) vanaf de 1e vaccinatie

De secundaire eindpunten (deel B):

- TEAEs, vanaf het begin of toegenomen in ernst na de 1e vaccinatie
- Een jaar cumulatieve incidentie van WT1-specifieke immunitet na de 1e vaccinatie
- Een jaar cumulatieve incidentie van cGvHD (volgens NIH criteria) vanaf de eerste vaccinatie
- Een jaar algehele overleving van de eerste vaccinatie

De verkennende eindpunten (deel B):

- Wijzigingen van de algemene immuun parameters tussen de monsters die genomen zijn vóór en degenen die genomen zijn na de eerste vaccinatie zijn tot één jaar follow-up.
- Expressie van remmende (immuun checkpoint) moleculen op de AML in het geval van recidief die zich voordoet na de eerste vaccinatie tot één jaar follow-up

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ontwikkeling van nieuwe (immuun) therapieën met als doel het verlagen van het aantal recidieven (momenteel 50%) is van uiterst belang om de overlevingskansen te verbeteren in kinderen met acute myeloïde leukemie (AML) die een stamceltransplantatie ondergaan (in dit geval een navelstrengbloed transplantatie).

Het is onze hypothese dat een met tumor-antigeen belaadde dendritische

celvaccin gekweekt uit het navelstrengbloed (CBDC) gecombineerd met de intrinsieke anti-leukemische en proliferatieve capaciteit van de T cellen in het getransplanteerde navelstrengbloed zal leiden tot in een snelle proliferatie en differentiatie van tumor-antigeen specifieke cytotoxische T lymfocyten. Wilms tumor 1 (WT1) is een tumoreiwit dat tot overexpressie komt in de meerderheid van de AMLen. Om die reden zal het CBDC vaccin worden beladen met tumor antigeen door middel van electroporatie met WT1 mRNA en pulsen met een WT1 peptide pool. Deze beladingsstrategie verzekerd MHC klasse I en II presentatie zonder verdere HLA restricties en zal leiden tot de inductie van WT1-specifieke CD8 en CD4 responsen, welke nodig zijn voor de inductie van immunologisch geheugen en een optimale anti-tumor immuniteit.

Doel van het onderzoek

Hoewel dendritische celvaccinaties eerder gebruikt zijn in allo-transplantatie settings, zijn er geen eerdere studies met CBDC vaccinatie na navelstrengbloed transplantatie. De studie is om die reden in 2 delen (deel A en B) verdeeld:

Deel A primaire doelstelling:

- Het vaststellen van de veilige dosis voor CBDC vaccinatie na navelstrengbloed transplantatie door te kijken naar het voorkomen van dosis-limiterende toxiciteit (DLT), inclusief acute graft versus host ziekte (aGvHD). De DLT evaluatie periode vindt plaats vanaf de eerste vaccinatie tot 84 dagen na de derde vaccinatie.

Deel A secundaire doelstellingen:

- Het vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de vaccinatie strategie
- Het vaststellen van een opstaan/ toename van WT1-specifieke immuniteit in elke gevaccineerde individu gedurende een jaar opvolging vanaf de 1e vaccinatie
- Het vaststellen van de overall overleving, 1 jaar na de 1e vaccinatie
- Het vaststellen van de WT1+ AML relapse-vrije overleving 1 jaar na de 1e vaccinatie
- Het vaststellen van het optreden van chronische GvHD (cGvHD) gedurende een jaar opvolging vanaf de 1e vaccinatie

Deel B primaire doelstelling:

- Een toename aantonen in de WT1+ AML recidief vrije overleving door het WT1-belaadde CBDC vaccin, gedurende een jaar opvolging vanaf de eerste vaccinatie (hierbij gebruiken we een historisch cohort die geen CBDC vaccin heeft ontvangen, als referentie data voor het Simon-2-stage design)

Deel B: secundaire doelstellingen:

- Het vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de vaccinatie strategie
- Het vaststellen van een opstaan/toename van WT1-specifieke immuniteit in elke

gevaccineerd individu gedurende een jaar opvolging vanaf de eerste vaccinatie

- Het vaststellen van de overall overleving, 1 jaar na de 1e vaccinatie
- Het vaststellen van het optreden van chronische GvHD gedurende een jaar opvolging vanaf de eerste vaccinatie (vergeleken met ons historisch cohort die geen CBDC vaccin heeft ontvangen)

Deel B: verkennende doelstellingen:

- Het vaststellen van algemene (niet WT1-specifieke) immuun activatie in elke gevaccineerd individu gedurende een jaar opvolging vanaf de eerste vaccinatie vergeleken met immuniteits parameters voor de vaccinatie
- Het vaststellen van de expressie van remmende (immunologische controlepost) moleculen op de AML in het geval van recidief tijdens de jaar opvolging

Onderzoeksopzet

Dit is een single-arm open-label fase I / II interventiestudie in pediatrie AML patiënten gebruik makend van een "advanced therapeutic medicinal product" (ATMP): cord blood-derived dendritic cell (CBDC) vaccine"

Gegevens uit onze historische cohort van kinderen met een WT1 + AML die CBT zijn ondergaan wordt gebruikt als controlegroep voor bepaalde doelstellingen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

CBDC-vaccinatie (dag 0, dag 14 en dag 28): Patienten zullen drie vaccinaties ontvangen met "Volledige lengte WT1 coderend"-mRNA geëlektroporeerde en WT1 15-meer-peptide pool beladen CBDC-vaccine, iedere 2 weken startend vanaf 8 weken na CBT (dus week 8, 10 en 12). Het CBDC vaccin wordt verdeeld in twee gelijke doses die intradermaal en intraveneus worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Potentiële belasting:

- De intradermale injecties kunnen worden ervaren als pijnlijk (hiervoor zullen we plaatselijke verdoving toepassen met behulp van *lidocaine-tetracaine* (Rapidan-pleisters).
- Herhaalde intradermale injectie kan leiden tot lokale huidreactie gekenmerkt door erythema.
- Gecombineerde intradermale en intraveneuze vaccinaties kunnen lichte vermoeidheid, koorts, koude rillingen, anorexia en spierpijn tot gevolg hebben op het moment van vaccinatie, maar deze verschijnselen zullen nooit langer aanhouden dan tot twee dagen na de vaccinatie en altijd binnen graad 1-2 vallen. Aangezien deze vaccinatie symptomen over het algemeen mild zijn, geen medische ingrepen vereisen en van korte duur zijn zal het optreden hiervan niet worden beschouwd als DLTs.

Extra risico van de CBDC vaccinatie:

- Inductie van matige / ernstige aGvHD (klasse II - IV)
- Inductie van cGvHD

Potentiële voordelen:

- Hogere kans op aanhoudende complete remissie van AML
- Langdurige overleving (lange termijn stabilisering van het ziekte niveau)

Bij elkaar genomen is het onze mening dat de potentiële voordelen (minder recidief en verbeterde overleving) opwegen tegen de mogelijke risico's (GvHD).

Groep verwantschap:

Deze studie is ontworpen om de frequentie van recidieven bij kinderen AML te verminderen en kan dus niet worden bestudeerd in andere populaties.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3512 LJ
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Lundlaan 6
Utrecht 3512 LJ
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)

- Kinderen met AML die in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie volgens standaard zorg richtlijnen, met een over-expressie van WT1 mRNA in een AML monster (>50 kopieën WT1/ 10^4 kopieën ABL voor perifeer bloed and >250 kopieën WT1/ 10^4 kopieën ABL voor beenmerg) afgenomen bij de diagnose en/of relapse na inductie of consolidatie chemotherapie;- Indicatie voor navelstreng-allogene stamceltransplantatie volgens UMC Utrecht richtlijnen;- Navelstrengbloed selectiecriteria: de 80% fractie van de unit moet een minimaal aantal kernhoudende cellen bevatten: 3×10^7 NC/Kg criterium voor iedere match (voor invriezen). Bij voorkeur is de CD34+/kg dosis $> 1 \times 10^5$ /Kg in de 80% fractie.;- De totale navelstrengbloed unit moet meer dan 7.5×10^6 total CD34 bevatten + voor invriezen;- Karnofsky/Lansky score ≥ 70 ;- Leeftijdsgrenzen voor deel A (veiligheid): ≥ 12 en ≤ 17 jaar en < 18 jaar voor deel B van de studie;- Getekend toestemmingsformulier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patiënten die een allogene stamceltransplantatie ondergaan met stamcellen die verkregen zijn vanuit PBMCs (Humane perifere mononucleaire bloedcellen) of beenmerg;- Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven of geen adequate anticonceptie willen gebruiken;- Bekende allergieën voor bestanddelen die gebruikt zijn tijdens het CBDC (uit navelstreng verkregen dendritische cellen) productieproces of voor lokale anesthesie Lidocaine-tetracaine (Rapydan®) pleisters;- Patiënten die geïncludeerd zijn in andere interventie studies die de eindpunten van deze studie kunnen beïnvloeden

Onderzoekopzet

Opzet

Fase onderzoek:

2

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

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	54
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CBDC vaccin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-09-2016
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Afgewezen	
Datum:	26-09-2016
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	EUCTR2015-000827-94-NL
Ander register	Nederlands Trial Register (registratie volgt nog)
CCMO	NL52641.000.16