

Een Phase I/II studie ter vaststelling van de veiligheid en effectiviteit van een combinatie van anti-CD3 & anti-CD7 immunotoxins (T-Guard) voor de behandeling van steroïde-resistente acute omgekeerde afstotingsziekte (graft-versus-host disease).

Gepubliceerd: 20-11-2013 Laatst bijgewerkt: 25-04-2024

PRIMAIR* Het bepalen van de mate waarin T-Guard in staat is om op studie Dag 28 een objectieve klinische response te induceren bij patiënten met een ernstige acute GVHD die niet reageert op de standaard 'eerstelijns corticosteroïden behandeling...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44132

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

T-Guard voor aGVHD

Aandoening

- Overige aandoening

Synoniemen aandoening

acute omgekeerde afstotingsziekte (graft-versus-host disease: GVHD)

Aandoening

Immuunsysteemaandoeningen: acute omgekeerde afstotingsziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Xenikos BV

Overige ondersteuning: Contribution of the Sponsor; National Innovation Credit

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: acute graft-versus-host ziekte, hematopoetische stamcel transplantatie, immunotoxine, steroïde resistent

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

PRIMAIR

* De fractie van patiënten met een aantoonbare klinische response (complete response of partiële response)van de acute GVHD op studie Dag 28.

Secundaire uitkomstmaten

SECONDAIR

* De veiligheid en de verdraagzaamheid van T-Guard, zoals bepaald door evaluatie van de DLT's, AEs en SAEs gedurende 6 maanden na de start van de behandeling.

* Het aantal patiënten met een zeer goede partiële response op studie dag 28.

* Het aantal patiënten waarbij de acute GVHD terugkeert binnen 6 maanden na de start van de behandeling.

* De incidentie van chronische GVHD gedurende 6 maanden na start van de behandeling.

* De totale overleving, en de progressievrije overleving, gedurende 6 maanden na start van de behandeling.

* Het farmacokinetische profiel van T-Guard.

* Het optreden, en de mate van, humorale responsen tegen T-Guard.

* Het optreden van behandeling-geïnduceerde cytokine vrijgifte, zoals bepaald door het meten van de IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-*, en IFN-* plasma waarden op het tijdstip $t = 0$ (pre-dose), 1, en 4 uur na de start van elk infusie.

EXPLORATIEF

* De kinetiek en specificiteit van de behandeling-geïnduceerde opruiming van T-cellen en Natural Killer (NK)-cellen.

* De samenstelling en de evolutie van het T-, B- en NK-cel compartiment zoals bepaald direct voor behandeling, en na 4 weken, 3 en 6 maanden na start van de eerste infusie.

* De samenstelling en de evolutie van het T-cel-receptor repertoire zoals bepaald direct voor behandeling, en na 4 weken, 3 en 6 maanden na start van de eerste infusie.

* De identificatie en de evolutie van gastheer-reactieve T-cellen zoals bepaald direct voor behandeling, en na 4 weken, 3 en 6 maanden na start van de eerste infusie.

* De bestudering van diagnostische en voorspellende GVHD biomarkers in relatie tot de uitkomst van de behandeling, waaronder citrulline, CRP, elafin, IL-8, TNFR1, IL-2Rafla, HGF en Reg3alfa zoals bepaald direct voor behandeling, en na 4 weken, 3 en 6 maanden na start van de eerste infusie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Omgekeerde afstotingsziekte, meer bekend onder de Engelse naam acute Graft-versus-Host Disease (GVHD), is een gevreesde en vaak levensbedreigende complicatie van allogene hematopoetische stamceltransplantatie. De ziekte wordt veroorzaakt door donor T-cellen die meegekomen zijn met het transplantaat en de weefsels van hun nieuwe gastheer als 'vreemd' herkennen. Acute GVHD kan ook ontstaan in patiënten die na de transplantatie behandeld zijn met donor lymfocyten infusies (DLI) ter voorkoming/behandeling van een terugkeer van de onderliggende kwaadaardige ziekte. De in vivo opruiming van uitgerijpte (meest

donor-afkomstige) T-cellen in de patiënt kan gebruikt worden om de ziekte te bestrijden. De achterliggende gedachte is dat dit resulteert in een heropbouw van het T-cel compartiment met 'nieuw opgevoede' T-cellen. Aangezien deze opgroeien in hun nieuwe omgeving, zullen ze de ontvanger als 'eigen' beschouwen en als zodanig accepteren ('resetting' van het T-cel compartiment).

In deze studie wordt een combinatie onderzocht van twee anti-T-cel antilichamen die beide zijn gekoppeld aan een celdodend toxine. Eerdere laboratoriumstudies hebben aangetoond dat deze immunotoxine-combinatie, T-Guard genaamd, een synergistische opruiming van T cellen bewerkstelligt. In een daaropvolgende historische pilot-studie heeft T-Guard bemoedigende resultaten opgeleverd als *derdelijns behandeling*

bij zeven patiënten met ernstige acute GVHZ. Er werden uitgebreide biologische en klinische responsen waargenomen zonder dat er sprake was van ernstige toxiciteiten. Voortbouwend op deze resultaten, is het doel van de huidige studie om de effecten van T-Guard te onderzoeken wanneer deze in een eerdere fase van de ziekte wordt toegediend, d.w.z. als 'tweedelijns' in plaats van als 'derdelijns behandeling*.

Doel van het onderzoek

PRIMAIR

* Het bepalen van de mate waarin T-Guard in staat is om op studie Dag 28 een objectieve klinische response te induceren bij patiënten met een ernstige acute GVHD die niet reageert op de standaard 'eerstelijns corticosteroïden behandeling'.

SECONDAIR

* Het evalueren van de veiligheid en de effectiviteit van T-Guard gedurende de eerste 6 maanden na start van het onderzoek.

* Het bepalen van het farmacokinetische profiel van T-Guard.

* Het bepalen van de immunogeniciteit van T-Guard.

EXPLORATIEF

* Het bepalen van de specificiteit en de kinetiek waarmee T-Guard T-cellen en NK-cellen depleteert en het T-cel compartiment 'reset'.

* De evaluatie van diagnostische en voorspellende GVHD-Biomarkers in relatie tot de uitkomst van de behandeling.

Onderzoeksopzet

- * Het betreft een niet-placebo-gecontroleerde multicenter Fase Ia/Iib studie met een vaste dosis T-Guard.
- * In totaal zullen er 20 patiënten geïnccludeerd worden, in een Nederlands (UMC St Radboud Nijmegen) en een Duits transplantatiecentrum (Universitätsklinikum Münster), in een periode van 12 maanden.
- * De behandeling bestaat uit een standaarddosering van 4 infusies T-Guard (4 mg/m²), die om de dag worden toegediend over een periode van 4 uur.
- * Nadat de eerste 8 patiënten studiedag 28 voltooid hebben, of zodra er 4 doses limiterende toxiciteiten (DLTs) zijn opgetreden (wat zich het eerste voordoet), zal er een interim analyse plaatsvinden waarin de Dag 28 response rate en het aantal opgetreden DLTs zal worden vastgesteld.
- * De geplande 'follow-up' periode bedraagt 6 maanden na de behandeling.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De behandeling bestaat uit 4 doses T-Guard (4 mg/m²), toegediend met tussenpozen van 48-uur als een 50 ml intraveneus infuus over een periode van 4 uur.

Inschatting van belasting en risico

De belangrijkste dosis limiterende toxiciteiten zoals gerapporteerd voor vergelijkbare producten zijn een verhoogde vasculaire doorlaatbaarheid (vascular leak syndrome), en spierpijnen geassocieerd met verhoogde serum creatine kinase (CK) waarden. De toediening van xenogene eiwitten in zijn algemeenheid kan leiden tot allergische of anafylactische reacties. De systemische toediening van anti-CD3 antilichamen, zoals aanwezig in T-Guard, kan resulteren in de activering van T-cellen leidende tot ernstige cytokine vrijgifte syndroom (cytokine releas syndrome, CRS). De opruiming van T-cellen en NK-cellen (het werkingsmechanisme van T-Guard), kan de patiënt gevoeliger maken voor infecties en secundaire maligniteiten (zoals b.v. posttransplantatie lymfoproliferatieve ziekte, PTLD). Er zijn aanwijzingen in de huidige Phase 1/2 studie dat T-Guard trombocytopenie kan veroorzaken. De meerderheid van de patiënten had al een lage en/of dalende trombocyten waarde voorafgaande aan de toediening van T-Guard tengevolge van de stamceltransplantatie procedure en/of de acute GVHD. In een aantal patiënten werd een verdere daling van de trombocyten waarde waargenomen na start behandeling met T-Guard. Deze trombocytopenie was klinisch goed beheersbaar volgens de behandelend artsen. Het is geadviseerd de trombocyten waarde goed te monitoren en zo nodig te behandelen volgens lokale inzichten.

De observatie dat T-Guard, wanneer toegepast als 'derdelijns behandeling',

duidelijke biologische en klinische responsen genereerde in afwezigheid van ernstige acute toxiciteiten, rechtvaardigt de verwachting dat patiënten met minder vergevorderde ziekte ook profijt kunnen hebben bij deze behandeling. Het immuunsysteem en de vitale organen van deze patiënten hebben naar verwachting nog geen onherstelbare schade geleden door de acute GVHZ en de immunosuppressieve behandeling. De verwachting vooraf is dan ook dat deze studie gekenmerkt zal worden door een belangrijke fractie van responderende patiënten, die hopelijk samen gaat met een goede lange termijn prognose.

Contactpersonen

Publiek

Xenikos BV

Molenveldlaan 152A
Nijmegen 6523RN
NL

Wetenschappelijk

Xenikos BV

Molenveldlaan 152A
Nijmegen 6523RN
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)

Patiënten met ernstige acute GVHD (Grade II-IV) die verslechtert na drie dagen, of gelijk blijft na 7 dagen, van behandeling met 2 mg/kg prednisolone per dag.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten die ten tijde van de opname in de studie gelijktijdig ander experimentele middelen krijgen toegediend voor de behandeling en/of voorkoming van GVHD.

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	05-03-2014
Aantal proefpersonen:	10
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	T-Guard
Generieke naam:	Een mengsel van anti-CD3 mAb (SPV-T3a)- ricine A keten fusie proteïne en anti-CD7-ricine A keten fus

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-11-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-11-2013

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 31-01-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-10-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-12-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-03-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 01-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2016

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CMO regio Arnhem-Nijmegen (Nijmegen)

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	EUCTR2013-000068-27-NL
CCMO	NL42209.091.13