

Een fase I/I studie ter versterking van het graft-vs-tumor effect van allogene Stem Cel transplantatie door middel van vaccinatie met PD-L silenced, minor histocompatibiliteits-antigen UTA2-1 beladen dendritische cellen.

Gepubliceerd: 22-01-2018 Laatste bijgewerkt: 12-04-2024

Het hoofddoel van deze studie is om de veiligheid, toxiciteit en immunologische en klinische effectiviteit vast te stellen van een nieuwe behandelingsstrategie, waarin patiënten na allogene transplnatatie zullen worden gevaccineerd met donor DCs...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON44197

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

mHag UTA2-1 beladen PD-L silenced DC vaccinatie na alloSCT.

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

boedcel kanker, hematologische lymphoid and myeloid 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 immunologische effecten van de behandeling inclusief het onderzoek of er specifieke UTA2-1 responses worden geïnduceerd na de vaccinatie.

Secundaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabelen zijn het induceren van een positieve klinische response op de DC behandeling bij patiënten met meetbare MRD.

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 te verbeteren is de toediening van DCs die niet alleen beladen zijn met geschikte tumor antigenen maar ook ontdaan zijn van de hinderende moleculen PD-L1 en PD-L2. We hebben onlangs een belangrijk tumor gerelateerde antigen, het, UTA2-1, ontdekt. Dit antigen komt hoog tot expressie in B cel maligniteiten en multipel myeloma cellen en in AML. 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 patienten na allogene transplantatie zullen worden gevaccineerd met donor DCs cellen die beladen zijn met UTA2-1 antigenen en ontdaan zijn van PD-L moleculen door middel van een nieuwe gen uitschakelings technologie. De behandeling wordt toegepast bij patiënten met MM, chronische lymfatische leukemie (CLL), B-cel Non-Hodgkin lymfomen en acute myeloid leukemie.

Onderzoeksopzet

Het betreft een fase I/II onderzoek in een cohort van totaal 12 allo-SCT patienten. Het onderzoekscohort betreft HLA-A2+ UTA2-1+ patiënten die een allotransplant ondergaan van een HLA-A2+, UTA2-1- donor en die geen acute GVHD * graad 2 of extensieve chronische GVHD ontwikkelen binnen 4 weken 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: (a) CTC toxiciteits graad 3 en 4 (b) acute en chronische GvHD (c) klinische respons en duur van de respons (d) immune gevolgen met inbegrip van het ontwikkelen van UTA2-1-specifieke CD8 + T cel responses in perifeerbloed.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patiënten zullen worden behandeld met een in het laboratorium gekweekte donor DCs die ontdaan zijn van PD-L moleculen via 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. 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. 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 DLI is de standaard behandeling voor patiënten die niet hebben gereageerd op allo SCT. 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

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 multipale myeloom (mm), chronische lymfatische leukemie (CLL), non-Hodgkin Lymphoma (elke graad) of Acute myeloid leukemie
2. ontvanger en donor hebben een mismatch in UTA2-1 mHag in de graft versus tumor (GvT) richting (ontvanger mHag positief, donor mHag negatief).
4. ontvanger en donor zijn positief voor HLA-A * 0201
5. leeftijd 18-75 jaar
6. afwezigheid van acute GvHD > graad 1 of uitgebreide chronische GvHD
7. geen behandeling met immunosuppressieve drugs zoals prednison, cyclosporine A en MMF ten minste 4 weken voorafgaand aan de geplande vaccinatie datum.
8. who performance status 0-2
9. afwezigheid van ernstige cardiale lever, nieren, of metabole ziekte
10. schriftelijke geïnformeerde toestemming

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. WHO performance 3-4
2. aanwezigheid van ernstige cardiale lever, renale, metabole ziekte
3. snel progressieve ziekte,
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:	22-01-2018
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Afgewezen	
Datum:	19-02-2018
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	EUCTR2017-005167-40-NL
CCMO	NL63830.000.17