

Behandeling van ernstige steroïde-refractaire acute GvHD met mesenchymale stromale cellen. Een fase 3, dubbelblinde, gerandomiseerde, multi-center HOVON studie.

Gepubliceerd: 28-01-2013 Laatste bijgewerkt: 24-04-2024

Het doel van deze studie is om vast te stellen of vroege toediening van MSC:- de respons van acute GvHD verbetert, - veilig is, - incidentie van behandlings-gerelateerde mortaliteit beïnvloedt, - algehele overleving beïnvloedt, - de progressie-vrije...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Hematologische aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON44798

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 113 MSC

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Graft versus Host Ziekte, omgekeerde afstotingsreactie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Stichting HOVON;KWF;Sanquin Bloedbank;HORIZON 2020 grant nr 643580

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Graft versus Host ziekte, Kwaliteit van leven, Mesenchymale stromale cellen (MSC), Overleving

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Percentage patiënten dat respondeert op behandeling van acute GvHZ graad II-IV (met betrokkenheid van darm en/of lever) op dag 29.

Secundaire uitkomstmaten

1. Behandelings-gerelateerde mortaliteit
2. Overleving
3. Progressie vrije overleving
4. Duur van de acute GvHZ respons
5. Tijd zonder systemische immunosuppressie
6. Adverse events
7. Incidentie van chronische GvHZ
8. Kwaliteit van leven
9. Immuun reconstitutie waaronder monitoring van absolute subsets van T-cellen , B-cellen, NK-cellen, evenals biomarkers van acute GvHZ

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Allogene hematopoietische stamceltransplantatie (SCT) is de enige curatieve behandeling voor patiënten met hematologische maligniteiten. Allogene SCT gaat echter gepaard met een risico op acute Graft-versus-Host Ziekte (GvHZ). Acute GvHZ is één van de belangrijkste oorzaken van SCT-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit. Behandeling van acute GvHZ bestaat uit langdurige behandeling met corticosteroïden in hoge dosering en andere immuunsuppressieve medicatie, en is geassocieerd met een sterk verhoogd risico op infecties. Er is momenteel geen standaard-behandeling voor steroïd-ongevoelige acute GvHZ. De prognose van deze patiënten-groep is zeer slecht met een hoge mortaliteit (circa 70%) en een verhoogde kans op het ontwikkelen van chronische GvHZ leidend tot een verminderde kwaliteit van leven. Nieuwe behandelstrategieën voor ernstige steroïd-ongevoelige acute GvHZ zijn daarom hoognodig. Recent zijn in diverse fase I/II studies gunstige resultaten aangetoond van behandeling met mesenchymale stamcellen (MSC) bij patiënten met ernstige acute GvHZ die niet op andere behandelingen reageerde.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is om vast te stellen of vroege toediening van MSC:

- de respons van acute GvHZ verbetert,
- veilig is,
- incidentie van behandlings-gerelateerde mortaliteit beïnvloedt,
- algehele overleving beïnvloedt,
- de progressie-vrije overleving verbetert,
- de duur van behandeling met immuunsuppressieve medicatie vermindert,
- het optreden van ernstige bacteriële, virale of schimmel-infecties vermindert,
- het optreden en de ernst van chronische GvHZ vermindert,
- de kwaliteit van leven verbetert
- economische impact vaststellen van behandeling met MSC bij ernstige steroid refractaire GvHZ
- een predictieve score ontwikkelen op basis van klinische parameters en biomarkers om vooraf patiënten te identificeren die baat hebben bij MSC behandeling.

Onderzoeksopzet

Fase 3, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd, dubbel-blind

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten worden gerandomiseerd voor - behandeling met mycophenolaat mofetil (MMF) en MSC, of - behandeling met MMF en placebo

Inschatting van belasting en risico

Er is geen standaardbehandeling voor steroid-ongevoelige acute GvHZ.

Behandeling met MSC's verkregen uit beenmerg heeft gunstige resultaten laten zien bij patiënten met ernstige acute steroid-ongevoelige GvHZ. Gezien de resultaten van eerdere pilot studies in honderden patiënten, wordt verwacht dat de infusietoxiciteit minimaal zal zijn en zich zal beperken tot koorts. Mogelijke bijwerkingen zijn onderdrukking van de immuunrespons met een verhoogde kans op infecties en een terugkeer van de maligne aandoening. Deze bijwerkingen werden in de pilot studies niet gezien. Tegenover deze risico's staat echter het verwachte voordeel van behandeling met MSC, namelijk het verminderen van de GvHZ. GvHZ gaat gepaard met hoge mortaliteit als gevolg van de ziekte zelf en van opportunistische infecties als gevolg van de huidige immunosuppressieve behandelingen.

Contactpersonen

Publiek

HOVON

HOVON Centraal Bureau, VUMC, De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Wetenschappelijk

HOVON

HOVON Centraal Bureau, VUMC, De Boelelaan 1117
Amsterdam 1081 HV
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Grade II-IV acute GvHZ met darm-en / of lever betrokkenheid, bevestigd door histologie van de betrokken weefsels (in het geval van darm en de lever betrokkenheid wordt histologie van een van deze weefsels voldoende geacht);
- Steroïde-refractair gedefinieerd als progressieve ziekte, gemengde respons of graad 4 GvHZ na ten minste 5 dagen of stabiele ziekte graad II-III na ten minste 7 dagen van systemische behandeling met steroïden in een dosis van 2 mg/kg of een steroïde equivalent en een calcineurine-remmer bij therapeutische dalspiegels.
- Elke leeftijd;
- Lansky / Karnofsky score van ≥ 20 ;
- Ondertekend geïnformeerde toestemming door de patiënt en / of ouder (s) of wettelijke voogd (en).

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Het gebruik van intraveneus profylactisch MMF voor acute GvHZ ≤ 6 dagen voor de ontwikkeling van acute GvHD graad II-IV met darm-en / of lever betrokkenheid.
- Systemische behandeling voor acute GvHD anders dan steroïden en een calcineurineremmer (budesonide wordt beschouwd als een lokale behandeling).
- Voorbehandeling met steroïden ≥ 2 mg/kg prednisolone of steroïde equivalent > 10 dagen direct voor inclusie
- Eerdere behandeling met advanced therapy medicinal products (ATMP) welke kunnen interfereren met de eindpunten van de studie.
- Bekende progressieve of recidiverende maligne ziekte in geval van NHL, HL of MM en $\geq 5\%$ blasten in het beenmerg voor AML, ALL of CML.
- Nodig hebben van ventilator of vasopressor ondersteuning.
- Slechte performance niet verwacht om 14 dagen te overleven
- Bekende ongecontroleerde toxiciteit voor DMSO.
- Geschiedenis van andere maligniteiten, tenzij gediagnostiseerd en behandeld > 5 jaar geleden met curatieve intentie en zonder terugkeer of nonmelanoma huid kanker en/of carcinoma in situ ongeacht het type na volledige resectie.
- Bekende zwangerschap, positieve hoog-sensitieve zwangerschapstest bij screening of borstvoeding gevend bij vrouwelijke patienten; geen bereidheid tot het toepassen van hoog-effectieve middelen van contraceptie zowel bij vruchtbare mannelijke als vrouwelijke patienten.
- Iedere psychologische, familiale, sociologische en/of geografische gesteldheid die de

naleving van het studieprotocol en follow-up schema potentieel belemmeren.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	29-10-2014
Aantal proefpersonen:	75
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-01-2013
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-09-2013

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	05-11-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	29-04-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	01-05-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-08-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	11-05-2017
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	EUCTR2012-004915-30-NL
CCMO	NL42497.000.12