

# Evaluatie van een geïndividualiseerd doseerregime van ATG (Thymoglobuline) in kinderen die een hematopoietische cel transplantatie ondergaan: verminderen van toxiciteit en het verbeteren van effectiviteit

Gepubliceerd: 26-01-2015 Laatste bijgewerkt: 15-05-2024

Het doel van dit onderzoek is het onderzoeken van de effecten van een geïndividualiseerd doseerregime voor Thymoglobuline op immuunherstel na HCT. Hierbij worden de uitkomsten vergeleken met historische niet-geïndividualiseerd behandelde patiënten...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestopt       |
| <b>Type aandoening</b>      | Leukemieën            |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON47267

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Parachute trial

### Aandoening

- Leukemieën
- Immuunstelselaandoeningen, congenitaal
- Immunodeficiëntiesyndromen

### Synoniemen aandoening

Individuele ATG dosering bij standaard behandeling met stamceltransplantatie

**Betreft onderzoek met**  
Mensen

## Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Utrecht

**Overige ondersteuning:** ZonMW, Sanofi Aventis, Sanofi-aventis

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** ATG, Kinderen, Stamceltransplantatie, Thymoglobuline

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

CD4+ T-cell immuunherstel, gedefinieerd als een CD4+ T-cell getal  $> 50 \times 10^6/L$   
in 2 opeenvolgende metingen binnen 100 dagen.

### Secundaire uitkomstmaten

- \* Survival (overall survival, event free survival, therapie-gerelateerde mortaliteit, recidief-gerelateerde mortaliteit)
- \* Incidentie recidieven van maligniteiten
- \* Incidentie van virale reactivaties (CMV, Adenovirus, EBV, HHV6, BK-virus)
- \* Acute graft versus host disease (volgens Glucksberg criteria)
- \* Chronische graft versus host disease (volgens Shulman criteria)
- \* Engraftment gedefinieerd als een neutrofielengetal van  $> 0.5 \times 10^9/L$  onder granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) binnen 40 days
- \* Afstoting gedefinieerd als  $> 95\%$  patient chimerisme, of reinfusie van donorcellen na succesvolle engraftment
- \* Prospectieve validatie van het PK-model
- \* Reconstitutie van lymfocyten subsets gedurende de behandeling (inclusief

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Thymoglobuline® wordt gebruikt als onderdeel van de standaardbehandeling voor hematopoietische cel transplantatie (HCT) om graft-versus-host-disease (GvHD) en graft falen te voorkomen. Bijwerkingen van Thymoglobuline zijn onder meer verlaagd immuunherstel (IR) van de donor T-cellen, resulterend in een toegenomen kans op virale reactivatie of infecties. De huidige gebruikte dosis Thymoglobuline bij kinderen is 2.5 mg/kg IV eenmaal daags x 4 dagen, gewoonlijk vanaf dag -5 voor de transplantatie. Dit leidt tot sterk variërende Thymoglobuline-blootstelling als gevolg van lichaamsgewicht. Hiernaast wordt de Thymoglobuline PK beïnvloed door het aantal lymfocyten voor de eerste dosis Thymoglobuline, momenteel wordt hier geen rekening mee gehouden in de dosering. In een retrospectieve analyse werd lage post-HCT Thymoglobuline AUC geassocieerd met een hoge kans op immuunherstel, gedefinieerd als een CD4+ T-cel aantal van  $>50 \times 10^6/L$  in 2 opvolgende metingen binnen 100 dagen. Dit T-cel-getal werd bepaald op basis van de literatuur, waarbij waarden onder deze limiet werd geassocieerd met een hogere incidentie van virale reactivaties. Momenteel bereikt 60% van de patiënten dit criterium (HCT's in Utrecht en Leiden van 2004-2012, n=260), waarbij in dit cohort immuunherstel werd geassocieerd met een lagere incidentie van recidief- en therapie-gerelateerde mortaliteit. Een lage pre-HCT blootstelling werd geassocieerd met een lagere incidentie van acute- en chronische GvHD en afstoting. Met behulp van het PK-model en het therapeutisch window werd een individueel doseringsregime ontwikkeld voor Thymoglobuline. Het doel is een verbeterde IR en minder GvHD en afstoting.

### Doel van het onderzoek

Het doel van dit onderzoek is het onderzoeken van de effecten van een geïndividualiseerd doseerregime voor Thymoglobuline op immuunherstel na HCT. Hierbij worden de uitkomsten vergeleken met historische niet-geïndividualiseerd behandelde patiënten die Thymoglobuline kregen in een vaste dosis uitgedrukt in mg/kg.

### Onderzoeksopzet

Interventionele, fase II, open-label klinische trial gebruik met historische controles.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen een geïndividualiseerde dosis Thymoglobuline volgens een op PK/PD gebaseerd doseerregime. In de huidige behandelprotocollen krijgen patiënten Thymoglobuline in een vaste dosis van 10 mg/kg.

## Inschatting van belasting en risico

De risico's van dit onderzoek kunnen ontstaan door een te lage of te hoge Thymoglobuline blootstelling. Dit kan bijdragen aan een hogere incidentie van HCT-gerelateerde complicaties zoals acute en chronische GvHD en graft falen (afstoten van donor), of vertraagde of afwezig immuunherstel. Mogelijke voordelen zijn beter gecontroleerde Thymoglobuline serumspiegels met als gevolg verbeterd immuunherstel en een gelijke of verminderde incidentie van GvHD en graft falen. Wanneer complicaties optreden zullen deze behandeld worden volgens de standaard richtlijnen voor GvHD en virale reactiviteit.

Bij kinderen wordt een sterk variërende farmacokinetiek geobserveerd, welke een onvoorspelbaar effect tot gevolg heeft. Hierdoor is dit een populatie die veel baat kan hebben bij een geïndividualiseerde dosis. De belasting voor de patiënten in dit onderzoek bestaat uit bloedafnames uit een bestaande centrale lijn (n=8, 3 ml per afname). De follow-up en bepalen van eindpunten wordt in het kader van de standaardzorg verricht, waardoor er geen additionele belasting door dit onderzoek is.

## Contactpersonen

### Publiek

Dutch Childhood Oncology Consortium Early Clinical Trial Center

Lundlaan 6  
Utrecht 3512 LJ  
NL

### Wetenschappelijk

Dutch Childhood Oncology Consortium Early Clinical Trial Center

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)

- \* Patiënten geschikt voor een non-haplo-identical non-T-cell gedepleteerde HCT met Thymoglobulin als onderdeel van de standaardbehandeling behandeld op de kinderafdeling van het UMC Utrecht of het LUMC Leiden.
- \* Elke bron van stamcellen
- \* Eerste transplantatie
- \* Leeftijd op het moment van transplantatie < 18 years
- \* getekend informed consent volgens wettelijke voorschriften en regelingen
- \* Lansky/Karnofsky schaal \* 80%

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- \* Teruggetrokken of geen informed consent
- \* geen Thymoglobuline in de standaard behandeling
- \* Lansky / Karnofsky schaal <80%
- \* Ex-vivo T-cell depleted grafts
- \* andere serotherapie in standaardbehandeling (e.g. campath, of campath in the bag)
- \* Ontvangen serotherapie binnen 3 maanden voor de transplantatie
- \* Zwangerschap
- \* Overgevoeligheid voor konijneneiwitten of eerder behandeling met Thymoglobuline.
- \* Acute of chronische infecties waarbij elke vorm van immuunonderdrukking gecontraïndiceerd is.
- \* Patienten die om elke reden niet de volledig geplande dosis Thymoglobuline ontvangen.
- \* Cardiale ejectie fractie < 30%
- \* Geen complete remissie (CR-status) bij maligniteit

\* In het verleden ernstige immuun gemedieerde reacties of overgevoeligheid voor enig biologisch product.

\* Inclusie in ander onderzoek waarbij de dosering Thymoglobuline vast staat op een andere dosis dan de geïndividualiseerde dosis.

## Onderzoeksopzet

### Opzet

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

### Deelname

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| Nederland               |                       |
| Status:                 | Werving gestopt       |
| (Verwachte) startdatum: | 21-06-2015            |
| Aantal proefpersonen:   | 53                    |
| Type:                   | Werkelijke startdatum |

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

|                 |                                                  |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| Soort:          | Geneesmiddel                                     |
| Merknaam:       | Thymoglobuline                                   |
| Generieke naam: | Anti-humaan thymocyten Globuline (Konijn) - ATG  |
| Registratie:    | Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering |

## Ethische beoordeling

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 26-01-2015                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Datum:              | 05-02-2015                                          |
| Soort:              | Eerste indiening                                    |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 10-07-2015                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 23-09-2015                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 17-03-2016                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 09-03-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 23-03-2017                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 30-05-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 07-06-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 14-11-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |

|                     |                                                     |
|---------------------|-----------------------------------------------------|
| Datum:              | 18-12-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 19-12-2018                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 25-01-2019                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |
| Goedgekeurd WMO     |                                                     |
| Datum:              | 13-08-2020                                          |
| Soort:              | Amendement                                          |
| Toetsingscommissie: | METC Universitair Medisch Centrum Utrecht (Utrecht) |

## Registraties

### Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

### Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 26849

Bron: NTR

Titel:

### In overige registers

| Register | ID                     |
|----------|------------------------|
| EudraCT  | EUCTR2014-004849-26-NL |
| CCMO     | NL51460.041.14         |
| OMON     | NL-OMON26849           |