

Preventie van ernstige Graft versus Host ziekte na allogene stam cel transplantatie. Een prospectieve gerandomiseerde fase III studie.

Gepubliceerd: 27-08-2009 Laatste bijgewerkt: 06-05-2024

- het verhogen van het aantal aantal patiënten met niet ernstige GVHZ binnen 180 dagen na allo-SCT - het verminderen van de 'progression rate' - het verbeteren van de progressie vrije overleving- het evalueren van het effect op kwaliteit...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON47822

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HOVON 96 GVHD

Aandoening

- Hematologische aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Graft versus Host Ziekte, omgekeerde afstotingsreactie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: HOVON

Overige ondersteuning: Novartis, Stichting HOVON; KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Graft versus Host Ziekte, Immunosuppressie, Profylaxe

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantal patiënten met niet-ernstige GvHZ (acute GVHZ graad I, graad II zonder betrokkenheid v.d. darm, of chronische GVHZ waarvoor geen systemische behandeling nodig is) binnen 180 dagen na randomisatie / registratie.

Secundaire uitkomstmaten

- tijd tot acute GVHZ graad I, II, III, IV
- cumulative incidentie van progressie
- progressie vrije overleving (gedefinieerd als tijd vanaf randomisatie 1 tot progressie of overlijden)
- cumulatieve incidentie van non-relapse mortaliteit
- overall survival
- tijd tot chronisch GVHZ limited and extensive
- ongewenste voorvallen
- Kwaliteit van leven (van gerandomiseerde patiënten) gedefinieerd met de EORTC QLQ-C30 en de FACT-BMT definities

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een allogene hematopoietische stamceltransplantatie (SCT) wordt beschouwd als een belangrijke consolidatie behandeling voor patiënten met een acute leukemie in eerste of volgende remissie. Het immuun-therapeutische effect, bekend als het graft-versus-leukemie effect, geeft een belangrijke reductie van de kans op

een recidief. Ook bij patiënten met een maligne lymfoom of een multipel myeloom wordt een graft-versus-tumor effect gezien. Dit immuun-therapeutische effect heeft een sterke associatie met het optreden van een acute en/of chronische graft-versus-host ziekte (GVHZ). Echter, bij patiënten met een ernstige acute GVHZ graad III-IV of een uitgebreide chronische GVHZ is het mortaliteitsrisico sterk verhoogd, waardoor een ernstige GVHZ de meest gevreesde complicatie van een allogene SCT is. Momenteel worden verschillende immuun-suppressieve regimes gebruikt ter preventie van GVHZ. De optimale samenstelling en duur van deze behandeling is echter niet bekend. Daarom worden in de huidige studie 3 regimes met elkaar vergeleken, namelijk als standaard regime een langdurende periode van gebruik van afweeronderdrukkende medicijnen (ciclosporine en mycofenolzuur) en als experimentele regimes een kortdurende periode van afweeronderdrukkende medicijnen (ciclosporine en mycofenolzuur) of een kortdurend regime bestaande uit de toediening van cyclofosfamide post-transplantatie en ciclosporine. Het doel van deze studie is optimaal gebruik te maken van het immuun-therapeutische effect door het aantal patiënten met milde GVHZ te laten toenemen, zonder een toename te bewerkstelligen van het percentage patiënten met een ernstige GVHZ.

Doel van het onderzoek

- het verhogen van het aantal aantal patienten met niet ernstige GVHZ binnen 180 dagen na allo-SCT
 - het verminderen van de 'progression rate '
 - het verbeteren van de progressie vrije overleving
 - het evalueren van het effect op kwaliteit van leven
- met een in tijdsduur beperkte behandeling of een korte kuur met GVHZ profylaxe na transplantatie bestaande uit hoge dosis cyclofosfamide in vergelijking met een verlengde behandeling.

Additioneel

- het ontwikkelen van een voorspellende score, d.m.v. van klinische- en laboratorium parameters (genoom- (SNP) en eiwit- (proteomic) analyse) voor het identificeren van patienten met een hoog risico op het ontwikkelen van enrstige GvHZ, als ook voo r het indentificeren van patienten die geen GvHZ zullen ontwikkelen

Onderzoeksopzet

een fase III gerandomiseerde studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Preventie van GvHD 3 behandelingen zullen worden vergeleken: een immunosuppressieve behandeling gedurende een kortere periode (28 dagen Myfortic en 84 dagen Cyclosporine A), een verlengde behandeling (84 dagen Myfortic en 180 dagen Cyclosporine A) en een korte

kuur met GVHZ profylaxe na transplantatie bestaande uit hoge dosis cyclofosfamide.

Inschatting van belasting en risico

De extra belasting omvat

- 1 maal een extra bloedafname (tijdens een reguliere bloedafname) van 48 ml
- invullen van 5 QoL vragenlijsten.

Gezien de zeer uitgebreide follow up en controle die standaard plaats vindt na een allogene transplantatie is de extra belasting beperkt.

Op theoretische gronden zou er meer ernstige GVHZ kunnen optreden bij een in tijdsduur beperkt immuunsuppressief regime. Echter gezien de eerdere ervaring is de verwachting dat dit gebeurt gering. Gezien het feit dat een in tijdsduur beperkt immuunsuppressief regime een vermindering van de recidief kans kan bewerkstelligen, wordt dit onderzoek gerechtvaardigd geacht.

Wat betreft arm 3 is het belangrijkste risico een mogelijke toename van slijmvlietoxiciteit en een langere opnameduur. Echter, indien bij arm 1 of 2 van een myeloablatieve conditionering gebruik gemaakt wordt, zal de slijmvlietoxiciteit bij deze armen erger zijn dan bij arm 3.

Gezien de ervaring wereldwijd met arm 3 zijn er geen specifieke andere risico's te verwachten.

In vergelijking met arm 1 en 2 is de kans op ernstige GVHZ en fatale infecties kleiner.

Of uiteindelijk de effectiviteit van de transplantatie beter is in termen van de relapse incidentie, is een van de onderzoeksvragen.

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

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Leeftijd 18 tot en met 70
- AML, MDS, ALL, MM, CML, CLL, NHL, HL, of een myeloproliferative ziekte (MPD)
- Geplande allogene stam cel transplantatie
- Familie of onverwante donor met een 8/8 HLA match (HLA A, B, C, DRB1)
- WHO performance status 0-2
- Schriftelijk Informed Consent
- Negatieve zwangerschapstest (indien van toepassing)
- Patienten die bereid zijn adequate contraceptie tijdens Myfortic behandeling te gebruiken(alle pre-menopausale vrouwen)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Slechte nierfunctie (serum creatinine > 150 mmol/L of klaring < 50 ml/min)
- Patienten met actieve, ongecontroleerde infecties
- Navelstreng bloed transplantatie
- Patienten die ATG voor de transplantatie hebben gehad als onderdeel van de conditionering.
- Patienten met MM, CLL, NHL, HL en progressieve ziekte.
- Patienten met AML, ALL, CML en > 5% blasten in het beenmerg
- Patients met AML, ALL, CML en EMD

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	12-04-2010
Aantal proefpersonen:	497
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Ciclosporine
Generieke naam:	Ciclosporine
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Cyclofosfamide
Generieke naam:	cyclofosfamide
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Myfortic
Generieke naam:	mycofenolzuur
Registratie:	Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-08-2009

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-02-2010

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-11-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-12-2010

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 12-07-2011

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum:	07-11-2011
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-04-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-06-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-08-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	30-11-2012
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-06-2013
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam

(Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-06-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 30-08-2013

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-05-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-06-2014

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 09-01-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-02-2015

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

Goedgekeurd WMO

Datum: 29-06-2020

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Erasmus MC, Universitair Medisch Centrum Rotterdam (Rotterdam)

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	EUCTR2008-003540-11-NL
CCMO	NL27061.078.09