

Een fase III, gerandomiseerde studie, uitgevoerd in meerdere centra, om de veiligheid en werkzaamheid te vergelijken van een haploidentieke bloed stamceltransplantatie en aanvullende behandeling met ATIR101, een T-lymfocyt verrijkt leukocyt preparaat waaruit alloreactieve T-cellen van de patiënt ex-vivo verwijderd zijn, versus een haploidentieke bloed stamceltransplantatie gevolgd door cyclofosfamide, in patiënten met een hematologische maligniteit (HATCY studie)

Gepubliceerd: 26-06-2017 Laatste bijgewerkt: 04-01-2025

Het doel van deze studie is de veiligheid en werkzaamheid van een haplo-identieke T-cel gedepleteerde hematopoëtische stamceltransplantatie en aanvullende behandeling met ATIR101 te vergelijken met een T-cel gerepleteerde haplo-identieke...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON48941

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

HATCY-studie

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

acute myeloide leukemie (ALL) en myeloid dysplastisch syndroom (MDS), Leukemia/Kanker van het bloed, meer specifiek acute lymfoblastische leukemie (ALL)

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Kiadis Pharma Netherlands B.V.

Overige ondersteuning: Entirely by the sponsor (industry)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: ATIR101, haplo-identiek, Hematopoëtische stamceltransplantatie, post-transplantatie cyclofosfamide

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire eindpunt van de studie is GVHD-vrije, recidief-vrije overleving

(GFRS). GFRS is gedefinieerd als de tijd van randomisatie totdat graad III/IV

acute graft-versus-host-ziekte (GVHD), chronische GVHD die systemische

immunosuppressieve behandeling vereist, ziekte recidief of dood, voor het eerst

optreedt. Dit eindpunt omvat zowel veiligheid als werkzaamheid.

Secundaire uitkomstmaten

Overleving (OS)

Progressie-vrije overleving (PFS)

Recidief-gerelateerde mortaliteit (RRM)

Transplantatie-gerelateerde mortaliteit (TRM)

Immune reconstitutie

Incidentie en ernst van acute en chronische GVHD

Incidentie en ernst van viral, schimmel en bacteriele infecties

Incidentie en ernst van bijwerkingen

Quality of Life (QoL)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor veel patiënten met een hematologische maligniteit is een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) de enige mogelijkheid op genezing. Het gebruik van een gematchte (verwante of niet verwante) donor wordt beschouwd als zorgstandaard voor patiënten die in aanmerking komen voor HSCT. Echter, een significant aantal patiënten ontvangt deze mogelijk levensreddende behandeling niet omdat een geschikte gematchte verwante of niet verwante donor niet tijdig of helemaal niet gevonden wordt.

Een alternatief vormt de toepassing van zogenaamde haplo-identieke donors (familieleden die slechts gedeeltelijk gematched zijn met de ontvanger).

Echter, een HSCT van een haplo-identieke donor is niet zonder risico voor de patiënt. Deze risico's omvatten infectie, afstoting van het transplantaat, * graft-versus-host-ziekte* (GVHD), recidief van de maligniteit en bijwerkingen als gevolg van bijkomende behandelingen (bijv. radiotherapy, chemotherapy en anti-virale medicatie).

De haplo-identieke transplantatie is mogelijk geworden door het gebruik van methoden waarbij de donor T-cellen uit het transplantaat worden verwijderd om zo het risico op GVHD te verkleinen. Nadeel van deze benadering is dat patiënten gedurende meer dan 1 jaar na transplantatie ernstig immuungecompromiteerd kunnen blijven waarbij er een hoog risico is op levensbedreigende complicaties die resulteren in een hoge transplantatie gerelateerde sterfte (TRM) en lage overleving (OS).

ATIR101 is uit menselijke cellen gemaakt, gepersonaliseerd geneesmiddel, gemaakt voor een specifieke patient. ATIR101 is een T-lymfocyt verrijkt leucocytenpreparaat dat ex vivo gedepleteerd is van gastheer alloreactieve

T-cellen. Een haplo-identieke stamceltransplantatie gevolgd door ATIR101, biedt patiënten die een HSCT nodig hebben maar waarvoor een geschikte HLA-gematchte verwante of niet verwante donor niet beschikbaar is een mogelijk levensreddende behandeling. Omdat ATIR101 bestaat uit een hoge dosis donor lymfocyten, die zijn gedepleteerd van gastheer alloreactieve T-cellen, wordt verwacht dat de patiënt beschermd is tegen levenbedreigende infecties zonder dat het risico op levensbedreigende GVHD wordt verhoogd. Bovendien bestaat de mogelijkheid dat het anti-tumor-effect van de T-cellen die in ATIR101 zijn behouden leidt tot een ander mogelijk voordeel voor patiënten. Dit mogelijke transplantaat-versus-leukemie-effect kan het risico op een recidief van de maligniteit verkleinen en daarmee de kans op verdere overleving op de lange termijn vergroten.

Concluderend, de ontwikkeling van een behandeling die vroege immuunbescherming en immuunreconstitutie biedt na een haplo-identieke HSCT zonder de kans op levensbedreigende (acute) GVHD te verhogen, kan de klinische uitkomsten van patiënten significant verbeteren waarbij TRM als gevolg van acute GVHD en/of infecties en mogelijke recidieven van de maligniteiten worden voorkomen. Bovendien biedt de mogelijkheid om niet-gematchte (haplo-identieke) donoren te gebruiken een significant voordeel voor vele patiënten waarvoor geen geschikte gematchte donor beschikbaar is. Dus, deelname aan deze studie biedt patiënten vooruitzicht op directe baten.

Doel van het onderzoek

Het doel van deze studie is de veiligheid en werkzaamheid van een haplo-identieke T-cel gedepleteerde hematopoëtische stamceltransplantatie en aanvullende behandeling met ATIR101 te vergelijken met een T-cel gerepleteerde haplo-identieke hematopoëtische stamceltransplantatie (met toediening van cyclofosfamide (PTCy) post-transplantatie), bij patiënten met een hematologische maligniteit.

Een bijkomend doel van deze studie is het vergelijken van de kwaliteit van leven van deze twee behandelingen.

Onderzoeksopzet

Studie CR-AIR-009 is een fase III, gerandomiseerde, gecontroleerde, multicentrische open-label studie die twee parallele groepen vergelijkt. Na het tekenen van de toestemmingsverklaring, worden in totaal ongeveer 250 patiënten in de studie 1 op 1 gerandomiseerd om ofwel een T-cel gedepleteerde stamceltransplantatie (CD34-geselecteerde) te ondergaan van een verwante haplo-identieke donor gevolgd door een enkele infusie met ATIR101 ofwel een zgn. T-cell gerepleteerde (door hoge dosis cyclofosfamide) stamceltransplantatie volgens het zgn. ("Baltimore protocol") ondergaan.

Randomisatie zal gebruiken maken van minimalisatie om de behandelingsgroepen te verdelen wat betreft onderliggende ziekte (AML, ALL of MDS), ziekte-index (intermediair, hoog of zeer hoog risico) en behandelingscentrum. Een stochastische behandelingsallocatieprocedure zal worden gebruikt zodat de behandelingsarm willekeurig wordt aangewezen voor alle patiënten die aan de studie deelnemen.

Patiënten die gerandomiseerd worden in de ATIR101-groep zullen na 28 tot 32 dagen na de stamceltransplantatie een enkele dosis 2×10^6 levensvatbare T-cellen/kg met ATIR101 ontvangen. Alle patiënten zullen gedurende minimaal 24 maanden na de HSCT worden opgevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten die gerandomiseerd zijn in de ATIR101-groep zullen 28-32 dagen na de haploidentieke, CD34-geselecteerde stamcel transplantatie een aanvullende behandeling met een enkele dosis ATIR101 ontvangen, bestaande uit 2×10^6 levensvatbare T-cellen/kg. Patiënten in the PtCY groep worden behandeld volgens het zgn. "Baltimore protocol", dat bestaat uit een T-cel replete stamceltransplantatie met post-transplantatie een hoge dosis cyclofosfamide. Alle patiënten zullen gedurende ten minste 24 maanden na de HSCT worden opgevolgd. Opvolgen van patiënten na 24 maanden na HSCT zal beëindigd wanneer een totaal aantal van 156 GRFS-gevallen is bereikt.

Inschatting van belasting en risico

De ontwikkeling van een nieuwe behandeling die vroege immuunbescherming en immuunrestitutie geeft na een haplo-identieke stamceltransplantatie zonder het risico van levenbedreigende acute GVHD te vergroten kan de klinische uitkomsten van patiënten significant verbeteren door transplantatie gerelateerde mortaliteit veroorzaakt door acute GVHD en/of infecties of mogelijk recidieven te verkleinen. Daarnaast kan de mogelijkheid om niet volledig gematchte (haplo-identieke) verwachte donoren te gebruiken een voordeel zijn voor de vele patiënten waarvoor geen geschikte gematchte donor beschikbaar is. Daarom biedt deelname in de studie patiënten het vooruitzicht van directe baten.

Contactpersonen

Publiek

Kiadis Pharma Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 25A

Amsterdam-Zuidoost 1105 BP
NL

Wetenschappelijk

Kiadis Pharma Netherlands B.V.

Paasheuvelweg 25A
Amsterdam-Zuidoost 1105 BP
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)

1. Een van de volgende hematologische maligniteiten:
 - Acute myeloïde leukemie (AML) in eerste cytomorphologische remissie (met <5% blasten in het beenmerg) met ziekte risico index (DRI) intermediair of hoger, of in tweede of hogere cytomorphologische remissie (met <5% blasten in het beenmerg)
 - Acute lymfoblastische leukemie (ALL) in eerste of hoger remissie (met <5% blasten in het beenmerg)
 - Myelodysplastisch syndroom (MDS): transfusie-afhankelijke (ten minste een transfusie per maand nodig), of intermediaire of hoger IPSS-R risico groep
2. Klinische justificatie voor allogene stamceltransplantatie waarbij een geschikte HLA-gematchte verwante of niet verwante donor niet tijdig beschikbaar is.
3. Beschikbaarheid van een verwante haploidentieke donor met met een volledig gedeeld haplotype en 2 tot 4 mismatches op de HLA-A, -B, -C en -DRB1 loci van het niet-gedeelde haplotype, zoals vastgesteld via hoge resolutie HLA-typing
4. Karnofsky score $\geq 70\%$

5. Man of vrouw, leeftijd ≥ 18 en ≤ 65 jaar.
6. Gewicht patient ≥ 25 kg en ≤ 130 kg
7. Beschikbaarheid van een donor in de leeftijd ≥ 16 en ≤ 75 jaar die geschikt is bevonden in overeenstemming met lokale vereisten en wetten. Donoren van <16 jaar zijn toegestaan als zij de enige zijn optie voor een HSCT, als ze zijn toegestaan door lokale regelgeving, en als de IRB / IEC deelname aan het onderzoek goedgekeurt.
8. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd die seksueel actief zijn en mannen die seksueel contact hebben met vrouwen in de vruchtbare leeftijd: bereidheid tot het gebruik van betrouwbare contraceptiemethoden tijdens studiedeelname (orale anticonceptiva, IUD, implanteerbare hormonen, anticonceptiva per injectie of onthouding)
9. Getekende toestemmingsverklaring (patient en donor)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Diagnose van chronische myelomonocytische leukemie (CMML)
2. Beschikbaarheid van een geschikte volledige gematchte verwante of niet verwante donor via een donorzoektocht
3. Eerdere allogene hematopoetische stamceltransplantatie
4. Koolstofmonoxide diffusiecapaciteit (voor hemoglobine gecorrigeerde DLCO) $< 50\%$ van voorspelde waarde
5. Linker ventriculaire ejectiefractie $< 45\%$ (zoals geevalueerd via echocardiogram of MUGA scan)
6. AST en/of ALT $> 2,5$ bovenste limiet van normaal (ULN) (CTCAE graad 2)
7. Creatinineklaring < 50 ml/min (berekend of gemeten)
8. Positieve zwangerschapstest of het geven van borstvoeding door patient of donor (alleen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd)
9. Geschatte overlevingskans van minder dan 3 maanden
10. Bekende allergie tegen een van de component in ATIR101 (bijv. Dimethylsulfoxide)
11. Bekende overgevoeligheid tegen cyclofosfamide of een van zijn metabolieten
12. Contraindicaties voor GVHD prophylaxe met mycophenolaat mofetil, ciclosporine A of tacrolimus.
13. Bekende aanwezigheid van HLA-antilichamen tegen het niet-gedeelde donor haplotype
14. Positieve viral test van de patient of donor voor HIV-1, HIV-2, HBV (actieve virale replicatie door PCR), HCV (actieve virale replicatie door PCR), Treponema pallidum, HTLV 1 (indien getest), HTLV-2 (indien getest), WNV (indien getest), or Zika virus (indien getest) (HBV / HCV: alleen patiënten met een actieve infectie- of infectiehistorie en donoren met actieve infectie zijn uitgesloten)
15. Enige andere aandoening waarvan naar de mening van de onderzoeker de donor

of patient ongeschikt maakt voor deelname aan de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-11-2017
Aantal proefpersonen:	4
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-06-2017
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-12-2018

Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	25-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	18-06-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-11-2019
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	EUCTR2016-004672-21-NL
ClinicalTrials.gov	NCT02999854
CCMO	NL61672.000.17

Resultaten

Datum resultaten gemeld: 16-03-2022

Datum eerste publicatie onderzoek
21-02-2022