

Een multicenter, gerandomiseerde, fase III registratiestudie, van transplantatie van NiCord®, Ex Vivo geëxpandeerd, uit navelstrengbloed verkregen stamcellen en voorlopercellen, versus ongemanipuleerd navelstrengbloed voor patiënten met hematologische maligniteiten.

Gepubliceerd: 14-12-2016 Laatste bijgewerkt: 17-01-2025

Het doel van de studie is om de veiligheid en effectiviteit van NiCord® single unit ex vivo geëxpandeerd navelstrengbloed transplantatie te vergelijken met ongemanipuleerd navelstrengbloed bij patiënten met hematologische maligniteiten na...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49347

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

GC P#05.01.020

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

kanker in witte bloedcellen, leukemie

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Gamida Cell Ltd.

Overige ondersteuning: industry - Gamida Cell Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: hem. maligniteiten, stam/voorloper cel stransplantatie, uit navelstrengbloed verkregen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De tijd tot het aanslaan van neutrofielen na transplantatie te beoordelen.

Het aanslaan van Neutrofielen is gedefinieerd als het bereiken van een absoluut aantal neutrofielen (ANC) $\geq 0,5 \times 10^9 / l$ op 3 opeenvolgende metingen op verschillende dagen, met daaropvolgend donor chimerisme ($\leq 10\%$ gastheercellen door perifeer bloed chimerisme of beenmerg chimerisme als perifeer bloed chimerisme niet beschikbaar is). De dag van het aanslaan van de neutrofielen wordt aangewezen als de eerste van de 3 opeenvolgende metingen en moet plaatsvinden op of voor 42 dagen na transplantatie (en ook voor de infusie van aanvullend stamcel product).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten:

* incidentie van graad 2/3 bacteriële of invasieve schimmelinfecties 100 dagen na de transplantatie

* dagen in leven en uit het ziekenhuis in de eerste 100 dagen na de transplantatie

- * bloedplaatjes "aanslaan" op 42 dagen na de transplantatie

- *

Tertiaire eindpunten:

- * Non-relapse sterfte op 210 dagen na randomisatie

Onderzoekende eindpunten:

Neutrofielen "aanslaan" op 16 dagen na de transplantatie

- * Tijd van transplantatie tot het aanslaan van bloedplaatjes

- * Duur van de primaire ziekenhuisopname

Non-relapse sterfte op 130 dagen en 15 maanden na randomisatie

- * Overall survival na 210 dagen en 15 maanden na randomisatie

- * ziektevrije overleving 15 maanden na randomisatie

- * neutrofielen "aanslaan" 42 dagen na de transplantatie

- * Acute GvHD graad II-IV en III-IV op 100 dagen na de transplantatie

- * Chronische GvHD (mild / matig / ernstig) van 180 dagen en 1 jaar na transplantatie

- * Secundaire graft verzuim 1 jaar na transplantatie

- * Graad 3 virale infecties door 180 dagen en 1 jaar na transplantatie

- * De veiligheid en verdraagbaarheid van NiCord® transplantatie

- * Relapse op 15 maanden na randomisatie

- * Relapse sterfte 15 maanden na randomisatie

- * Immune reconstructie op 28, 70, 100, 180, en 365 dagen na de transplantatie

Aanvullende immuunrestitutie onderzoeken in een centraal laboratorium

(optioneel)

Gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven

Lange termijn klinische outcomes tot 5 jaar na transplantatie (optioneel)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Een succesvolle bloed- en beenmergtransplantatie vereist infusie van een voldoende hoeveelheid stamcellen. Hoewel het aantal bloed- en beenmerg donoren elk jaar stijgt, wordt er slechts in 50% van de gevallen een geschikte donor gevonden. Een alternatieve bron van stamcellen is navelstrengbloed. Elk jaar worden daarom steeds meer mensen behandeld met een stamceltransplantatie via navelstrengbloed. Het belangrijkste verschil tussen stamceltransplantatie via navelstrengbloed en via bloed van een volwassen donor is dat er in het navelstrengbloed minder stamcellen aanwezig zijn. Hoewel er veel voordelen zijn aan transplantatie van navelstrengbloed, zijn sommige risico's van een transplantatie van navelstrengbloed het gevolg van het feit dat bloed uit de navelstreng slechts een klein aantal stamcellen bevat. De transplantatie van navelstrengbloed kan veiliger worden gemaakt als het aantal stamcellen kan worden verhoogd. Daarom wordt in dit onderzoek onderzocht of NiCord® een veilige en werkzame manier is om stamcellen uit navelstrengbloed te laten groeien en daarmee hematologische maligniteiten te behandelen.

Doel van het onderzoek

Het doel van de studie is om de veiligheid en effectiviteit van NiCord® single unit ex vivo geëxpandeerd navelstrengbloed transplantatie te vergelijken met ongemanipuleerd navelstrengbloed bij patiënten met hematologische maligniteiten na conditioneringstherapie.

Onderzoeksopzet

Open-label, gecontroleerd, multicentrum, Phase III, gerandomiseerd onderzoek naar transplantatie van NiCord® versus ongemanipuleerd navelstrengbloed bij patiënten met hematologische maligniteiten. Patiënten die willen deelnemen aan een optionele lange termijn follow up sub-studie zullen tot 5 jaar na transplantatie worden opgevolgd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

NiCord® is een op gecryopreserveerd stam/voorlopercellen gebaseerde produkt bestaande uit: 1) Ex vivo geëxpandeerde, navelstrengbloed afgeleide hematopoietische CD34+ voorlopercellen (NiCord® gekweekte fractie (CF)) 2) De niet-gekweekte celfractie van de zelfde CBU (NiCord® Non-gekweekte Fraction (NF)), bestaande uit rijpe myeloïde en lymfoïde cellen. Patiënten zullen worden gerandomiseerd naar een transplantatie met ofwel NiCord of met ongemanipuleerd navelstrengbloed.

Inschatting van belasting en risico

1. traag herstel van het bloedbeeld
 2. Graft falen
 3. GVHD
 4. complicaties door navelstrengbloed infusie (borst, hoog / lage BP en abnormale labtests, minder vaak: allergische reactie op het navelstrengbloed. Dit kan worden behandeld met medicijnen. Zelden kleine stolsels in het navelstrengbloed kunnen worden overgedragen, waardoor kortademigheid ontstaat en zuurstof enkele uren nodig is.).
zie ICF voor meer informatie
 5. andere: complicaties gerelateerd aan het inbrengen van de centraal veneuze katheter, schade aan de vitale organen, Veno-occlusieve ziekte, ernstige infecties, relapse of progressie van de ziekte, onvruchtbaarheid en de toekomst van de vruchtbare leeftijd, medicatie interacties,
 6. Transfusies kunnen worden verlangd
 7. bloedafname: pijn, bloeden, branden, duizeligheid, flauwvallen of een kneuzing of een infectie op de plaats waar de naald is ingebracht om het bloed af te nemen.
- totale hoeveelheid bloed dat wordt afgenomen: 450 tot 630 ml. (Standaard zorg)

Verschillende opties bestaan **voor een stamceltransplantatie donor voor transplantatie, maar omdat elke optie beperkingen heeft, hebben deze patiënten nog steeds een on vervulde medische behoefte.

NiCord® zou mogelijkerwijze een superieure gift kunnen zijn voor verwante-donor transplantatie bij patiënten die geen tijdige identieke volwassen donor optie hebben, waardoor een kritische on vervulde behoefte bij de behandeling van hematologische maligniteiten aangepakt.

Om ethische redenen zal het onderzoek alleen patiënten includeren die geen adequate voldoende afgestemd en gemakkelijk beschikbaar stamceldonor hebben.

Contactpersonen

Publiek

Gamida Cell Ltd.

Nahum Hafzadi, Beit Ofer 5
Jerusalem 9548401
IL

Wetenschappelijk

Gamida Cell Ltd.

Nahum Hafzadi, Beit Ofer 5
Jerusalem 9548401
IL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. 12-65 jaar oud; 2. Patiënten met een van de volgende hematologische maligniteiten:
 - Acute lymfatische leukemie (ALL) in één van de volgende fasen:
 - a. Hoog risico eerste complete morfologische remissie (CR1),
 - b. Tweede of latere remissie
 - Acute myeloïde leukemie (AML) in één van de volgende fasen:
 - a. Eerste complete morfologische remissie (CR1) die niet als gunstig risico wordt beschouwd.

b. Patiënten in CR1 met een of meer van de gunstige risicocriteria maar met extra risicovolle kenmerken kunnen als in aanmerking komend worden beschouwd na overleg met de hoofdverantwoordelijken van het onderzoek

c. Tweede of latere remissie

- Chronische myelogene leukemie (CML) in één van de volgende fasen:

a. Chronische fase

b. Versnelde fase

c. Eerdere blasten crisis (myeloïde of lymfoïde), maar momenteel in chronische fase of in volledige morfologische of moleculaire remissie

-CMMoI of MDS / CMMOL overlap met miltgrootte < 13cm

-Myelodysplastic Syndroom (MDS) met een voorgeschiedenis van één of meerdere van het volgende:

IPSS-risicocategorie van INT-1 of hoger. Patiënten met MDS INT-1 bij primaire presentatie moeten een levensbedreigende neutropenie of trombocytopenie hebben.

IPSS-R-risicocategorie intermediair of groter

- Bifenotypisch / niet-gedifferentieerd / Prolymfocytisch / DC leukemieën en NK Cel

Maligniteiten in de eerste of volgende CR, volwassen T-cel leukemie / lymfoom bij het eerste of daaropvolgende CR

- Lymfoom, beantwoordend aan één of meerdere van vermelde criteria:

Burkitt-lymfoom bij de tweede of volgende CR

Of lymfoom met hoog risico in eerste CR, inclusief enteropathie-geassocieerd T-cellymfoom en hepatospleno-gammadelta T-cellymfoom

Of Chemotherapie-sensitieve (tenminste stabiele ziekte) lymfomen die ten minste 1 voorafgaand regime van multi-agent chemotherapie hebben gefaald en die niet kandidaat zijn voor een autologe transplantatie. (Patiënten met CLL komen niet in aanmerking, ongeacht de ziektestatus);3. CBU criteria zoals hierboven beschreven.;4. Patiënten die met de conditionering beginnen, voordat NiCord vrijgegeven is voor infusie (bvb. NiCord ontvangen op site in adequate toestand), moeten een extra gedeeltelijk HLA-geëvenaard CBU gereserveerd hebben als back-up voor de NiCord arm voor het geval de productie is mislukt. De backup CBU moeten HLA-gematched 4-6 / 6 HLA klasse I (HLA-A en HLA-B, lage resolutie) en II (HLA-DRB1, hoge resolutie) loci bij de patiënt.

Een tweede backup CBU wordt geadviseerd in de volgende situaties:

- In het geval de backup CBU HLA-gematched is op 5-of 6 / 6, en met een pre-gecryopreserveerde (na bewerking) totale dosis kernhoudende cel dosis van <2.5x10⁷ TNC / kg, OF met een pre-gecryopreserveerde (na bewerking) CD34+ cel dosis van <1.2 x10⁵ CD34+ cellen / kg.

- Als de backup CBU HLA-gematched is op 4/6, en met een pre-gecryopreserveerde (na bewerking) totale kernhoudende celdosis van <3.5x10⁷ TNC / kg bevatten, OF een pre-gecryopreserveerde (na bewerking) CD34+ cel dosis van <1.7 x10⁵ CD34+ cellen / kg. In het geval van twee backup CBU, moet de tweede backup CBU ook HLA-gematched 4-6 / 6 HLA klasse I (HLA-A en HLA-B, lage resolutie) en II (HLA-DRB1, hoge resolutie) loci bij de patiënt hebben. Het wordt aangeraden dat de backup CBUs een gecombineerde pre-gecryopreserveerde (na bewerking) totale kernhoudende celdosis van ten minste 3x10⁷ TNC/kg hebben.;5. patiënten prestatie score >=70% dmv Karnofsky of Lansky;6. Patiënt heeft voldoende fysiologische reserves, waaronder:

a. Cardiac: Linkerventrieklejectiefraction (LVEF) van >=40% dmv echocardiogram, radionuclide scan of cardiale MRI, of een linkerventrikel verkortingsfractie van >= 29%.

b. Longfunctietesten (voorafgaand aan een behandeling met bronchodilatoren) demonstreren FVC en FEV1 van > 50% van de voorspelde waarde voor de leeftijd en cDLCO > 50% van de voorspelde waarde in patiënten bij wie longfunctietesten kunnen worden uitgevoerd. (Als er bronchodilatoren tijdens de longfunctietesten gebruikt zijn, moeten de referentiewaarden gemeten voorafgaand aan de toediening van medicijnen worden gebruikt voor het bepalen van de geschiktheid.)

c. Nieren: Creatinineklaring-test (door Cockcroft-Gault vergelijking) ≥ 60 ml / min

d. lever: serumbilirubine < 2,0 mg / dl; Levertransaminasen (ALT en AST) < 3 maal de bovengrens van de normaalwaarde.; 7. Vruchtbare vrouwen, gedefinieerd als een vrouw die menarche heeft ervaren en niet postmenopauzaal is (gedefinieerd als het niet hebben van een menstruatie gedurende ten minste 24 maanden) of permanent gesteriliseerd (bijv eileiders occlusie, hysterectomie, bilaterale salpingectomy), en accoord is met het gebruiken van een geschikte methode van anticonceptie van ten minste 7 dagen voorafgaand aan de voorbereidende behandeling therapie tot de voltooiing van de follow-up procedures. Een geschikte methode van anticonceptie wordt gedefinieerd als een die resulteert in een laag faalpercentage (dat wil zeggen, minder dan 1 procent per jaar) wanneer consequent en correct gebruikt, zoals implantaten, injectables, gecombineerde orale anticonceptie, intra-uteriene anticonceptie-apparaten (spiraaltjes), echte seksuele onthouding (wanneer dit in overeenstemming met de gewenste en gebruikelijke levensstijl van de patient) of een gevasectomiseerde partner .; 8. Patient (of voogd) ondertekent het informed consent.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. MDS of CML met "gemarkeerde" of "3+" fibrosis; 2. CLL; 3. Minder dan 21 dagen zijn verstreken sinds de start van de laatste chemotherapie-cyclus van de patiënt en de start van het stamceltransplantatie voorbereidend regime (radiotherapie, intrathecale middelen, hydroxyurea, tyrosine kinase-remmers, hypomethylerende verbindingen, rituximab, blinatumomab en lenalidomide worden niet beschouwd als chemotherapie); 4. Persistente klinisch significante toxiciteiten die, naar het oordeel van de onderzoeker, maken dat de patiënt niet geschikt is voor transplantatie; 5. Bewijs van donor specifieke anti-HLA-antilichamen tegen de geselecteerde behandelings CBU # 1 (MFI > 3000 bij HLA A, B, C of DRB1); 6. Bewijs van HIV-infectie of HIV-positieve serologie; 7. Bewijs van actieve hepatitis B of hepatitis C zoals bepaald door serologie of PCR; 8. Zwangerschap, zoals aangegeven door een positief serum of urine humaan choriongonadotrofine (HCG) test, of het geven van borstvoeding; 9. Actieve maligniteiten anders dan die waarvoor de UCB transplantatie wordt uitgevoerd binnen 12 maanden na inclusie. Volledig geresecteerde cutane plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom of cervicaal carcinoom in situ binnen 12 maanden van de inclusie zal worden toegestaan.; 10. Bewijs van ongecontroleerde bacteriële, schimmel of virale infecties of ernstige bijkomende ziekten, die naar het oordeel van de arts aangeven dat de patiënt de transplantatie niet zou kunnen tolereren.; 11. Patiënten met aantoonbare leukemische blasten in het centrale zenuwstelsel (CNS); 12. Patiënten met een 8/8 allel niveau, HLA-gematcht en gemakkelijk beschikbare al dan niet gerelateerde donor (wiens stamcellen tijdig kunnen worden verzameld zonder de ontvanger-uitkomst in gevaar te brengen). Patiënten met haplo-identieke verwante donoren of syngene donoren worden

niet uitgesloten;13. Voorafgaand allogene hematopoietische stamceltransplantatie;14. Allergie voor producten van runderen, gentamicine, of enig ander product die kunnen interfereren met de behandeling;15. Psychologisch niet in staat zijn om een beenmergtransplantatie (BMT) te ondergaan met bijbehorende strikte isolatie of gedocumenteerd geschiedenis van medische non-compliance en / of psychiatrische ziekte en / of sociale situaties die de naleving van de studie-eisen zouden beperken;16. Geïnccludeerd in een andere interventionele klinische studie of een onderzoeksbehandeling hebben ontvangen binnen 30 dagen voorafgaand aan de vooropgestelde randomisatie-datum, tenzij gedocumenteerde goedkeuring is verkregen van de Sponsor voorafgaand aan de randomisatie.

Onderzoekopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	28-11-2017
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-12-2016

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-07-2017

Soort: Eerste indiening

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-12-2017

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-02-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 08-05-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-07-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-07-2018

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum:	01-11-2018
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-01-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-03-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-04-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-01-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2022

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-01-2023

Soort: Amendement

Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-01-2023

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

EudraCT

ID

EUCTR2016-000704-28-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT02730299

NL59195.000.16