

Een klinisch onderzoek naar de interferon-gamma (IFN*)-signatuur bij proefpersonen na HSCT en bij proefpersonen met een verminderde bloedstamcelgroei vóór transplantatie

Gepubliceerd: 05-05-2022 Laatste bijgewerkt: 05-04-2024

HSCT-cohort:- onderzoek naar het verband tussen IFNγ-waarden en IFNγ-activiteit door het meten van CXCL9-waarden en het risico van falen van graft- onderzoek naar het verband tussen IFNγ-waarden en IFNγ-...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Leukemieën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON52048

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

IFNg-studie

Aandoening

- Leukemieën
- Bloed- en lymfestelselaandoeningen, congenitaal
- Auto-immuunziekten

Synoniemen aandoening

falen van graft, graft-versus-host-ziekte en verminderde hematopoëtische stamcelproliferatie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Swedish Orphan International

Overige ondersteuning: Sponsor: Swedish Orphan Biovitrum AG (Sobi AG)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: IFN γ

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Voor HSCT-cohort: onderzoeken van het verband tussen IFN γ -waarden en IFN γ -activiteit door CXCL9-waarden te meten en het risico op falen van graft

Voor IHSCP-cohort: onderzoeken van de IFN γ -waarden en IFN γ -activiteit door CXCL9-waarden te meten bij patiënten met verminderde HSC-proliferatie pre-transplantatie

Secundaire uitkomstmaten

Niet van toepassing

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Er is gemeld dat IFN γ een nadelig effect heeft op de proliferatie van hematopoëtische stamcellen (HSC). Men vermoedt dat deze negatieve activiteit een centrale rol speelt in omstandigheden waar de proliferatie van hematopoëtische stamcellen verstoord is, zoals bij falen van graft (GF) na HSC-transplantatie (1) (2) (3). Eerste observationele onderzoeken bij kinderen die een allogeen hematopoëtisch stamceltransplantaat (HSCT) kregen bij patiënten met verschillende aandoeningen, zoals hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH), ernstige aplastische anemie (SAA), erytroïde en metabole stoornissen, primaire immuundeficiënties en leukemie, hebben een sterk verband aangetoond tussen IFN γ -activiteit gemeten aan de hand van verhoogde biomarkerwaarden (bv. CXCL9) enkele dagen na de transplantatie en het risico van primair falen van graft (GF) (gegevens van de sponsor in het dossier en (4)). Dezelfde verhoging van CXCL9 werd waargenomen bij patiënten die secundair

falen van graft ontwikkelden (gegevens van de sponsor in het dossier). Bij deze aandoening wordt gedacht dat IFN geproduceerd wordt door geactiveerde residuele T-cellen van de ontvanger tegen de donorcellen. Daarentegen kan de IFN γ -activiteit ook verhoogd zijn bij patiënten die graft-versus-host-ziekte (GVHD) ontwikkelen, waarbij de donor-T-cellen tegen de ontvangende organen werken. Ten slotte wordt ook gedacht dat IFN γ een rol kan spelen bij andere ziekten waarbij de proliferatie van HSC verminderd is, zoals bij patiënten met aplastische anemie (AA) (5). Emapalumab, een anti-IFN γ -antistof, werd onlangs door de FDA goedgekeurd voor de behandeling van HLH (6), een ziekte waarbij geactiveerde T-cellen afwijkende hoeveelheden IFN γ produceren.

Doel van het onderzoek

HSCT-cohort:

- onderzoek naar het verband tussen IFN γ -waarden en IFN γ -activiteit door het meten van CXCL9-waarden en het risico van falen van graft
- onderzoek naar het verband tussen IFN γ -waarden en IFN γ -activiteit door het meten van CXCL9-waarden en het optreden van GVHD
- meten van verkennende biomarkers geassocieerd met GF en GVHD

IHSCP-cohort:

- onderzoek naar de IFN γ -waarden en IFN γ -activiteit door CXCL9-waarden te meten bij patiënten met verminderde HSC-proliferatie pre-transplantatie
- meten van verkennende biomarkers geassocieerd met verminderde HSC-proliferatie

Onderzoeksopzet

Dit is een multinationalaal interventioneel niet-geneesmiddelenonderzoek, bedoeld om de IFN γ -activiteit te beoordelen door het meten van IFN γ en CXCL9 in serum. IFN γ -activiteit zal worden onderzocht in twee cohorten van patiënten:

- De eerste groep zal bestaan uit patiënten na HSCT die risico lopen op falen van graft, gedefinieerd op basis van hun onderliggende ziekten en op basis van de transplantatieprocedure. HLH-patiënten maken geen deel uit van dit cohort, aangezien er specifieke protocollen lopen voor de behandeling van HLH met emapalumab en de gegevens na de HSCT worden verzameld.
- De tweede groep zal patiënten bevatten met aandoeningen waarbij de HSC-proliferatie verminderd is (bv. aplastische anemie) en met respectieve controles (gezonde vrijwilligers (HV)).

Deze twee groepen patiënten zullen respectievelijk het HSCT-cohort en het IHSCP-cohort (verminderde HSC-proliferatie) worden genoemd. Klinische gegevens en monsterverzameling voor beide groepen kunnen prospectief of retrospectief worden uitgevoerd als de vereiste monsters beschikbaar zijn in het samenwerkende centrum.

Deelname aan dit onderzoek is niet bedoeld om de standaardbehandeling te wijzigen die de patiënten krijgen, zoals bepaald door hun voorschrijvende artsen; alle behandelingsbesluiten en het type en de timing van de

ziekte-monitoring zijn ter beoordeling van de behandelend arts. Voor de doeleinden van het onderzoek zijn geen extra bezoeken aan de kliniek vereist. Voor HSCT-cohort zijn de volgende bemonsteringstijdstippen vereist: op dag -7, pre-HSCT op dag 0, 1, 3, 5, 9, 13, 17, 21, 28, 31, 38 en één extra monster op het moment dat primaire of secundaire GF wordt vermoed indien niet op het geplande schema. Bovendien worden de volgende tijdstippen aanbevolen: dag 7, 11, 15, 19, 24, 35, 42. Er wordt ook voorgesteld om een monster te nemen wanneer GVHD wordt vastgesteld tijdens elk bezoek dat de patiënt zal bijwonen als onderdeel van zijn/haar standaardbehandeling gedurende de eerste 100 dagen na de transplantatie. De patiënt wordt gevolgd tot ongeveer 100 dagen na de transplantatie. Deze follow-up zal bestaan uit het vastleggen van HSCT-uitkomsten uit de ziekenhuisdossiers van de patiënt rond dag 100. Voor het IHSCP-cohort pre-transplantatie wordt aanbevolen om één monster (2 ml bloed) per patiënt op het moment van de diagnose (zo mogelijk niet meer dan 1 week na de diagnose) af te nemen. Nadat toestemming is verkregen, moeten aan leeftijd/geslacht aangepaste controlemonsters worden verzameld bij gezonde vrijwilligers of patiënten met maligne aandoeningen buiten dit protocol. De matching wordt uitgevoerd per leeftijdscategorie in drie leeftijdsgroepen: < 18, >= 18 - < 60, >= 60. Controlemonsters voor IHSCP zullen worden verkregen uit bestaande commerciële biobanken van HV- of maligne patiënten die qua leeftijd en geslacht overeenkomen met de patiënten die aan het onderzoek deelnemen.

Inschatting van belasting en risico

Op verschillende tijdstippen tijdens het onderzoek worden er bloedmonsters afgenomen uit een ader (of vinger) met een wegwerpnaald. De risico's in verband met het afnemen van bloedmonsters zijn lokale irritatie, blauwe plekken, bloedingen en ontsteking van het gebied waar de naald is ingebracht. Wanneer mogelijk wordt het bloed afgenomen uit een bestaande adertoegang om te vermijden dat er meerdere puncties in de huid moeten worden gemaakt. Bovendien kunnen er verdovende crèmes worden gebruikt om de pijn te verminderen. Deelnemers zullen niet direct baat hebben bij dit onderzoek. Deelname aan het onderzoek zal echter helpen om meer te weten te komen over de relatie tussen de gemeten eiwitten in het bloed (INF* en CXCL9) en GF of aandoeningen waarbij de HSC-proliferatie is verminderd. Informatie die uit bloedmonsters is verzameld, kan helpen om het risico op GF te voorspellen en kan in de toekomst de toediening van de behandeling sturen om succesvolle transplantatie te helpen. Bovendien kan het ook helpen om nieuwe behandelingen te ontwikkelen voor aandoeningen waarbij de proliferatie van HSC is verminderd.

Contactpersonen

Publiek

Swedish Orphan International

Chemin des Aulx 12
Plan-les-Ouates 1228
CH

Wetenschappelijk

Swedish Orphan International

Chemin des Aulx 12
Plan-les-Ouates 1228
CH

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
Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- De patiënt moet toestemming hebben gegeven voor het gebruik van zijn/haar klinische gegevens en biologische monsters voor wetenschappelijke onderzoeken.
- In HSCT-cohort:
 - Patiënten met onderliggende:
 - I. niet-kwaadaardige hematologische ziekte (bv. auto-immuun- en metabole stoornissen, aplastische anemie, sikkelcelanemie, Fanconi-anemie, Diamond-Blackfan-anemie, thalassemie, osteopetrose, syndroom van

Wiskott-Aldrich, ernstige gecombineerde immunodeficiëntie)

of

II. kwaadaardige ziekte met hoger risico op falen van graft (GF), d.w.z. acute myeloïde leukemie (AML) en acute lymfoblastische leukemie (ALL) met primair falen van de inductie, tweede gedeeltelijke remissie of terugval; chronische myeloïde leukemie (CML) in blastische fase (circulerende blast of blast boven 5% in biopsie); Non-Hodgkins en Hodgkins lymfoom en multipel myeloom met primair inductiefalen, tweede gedeeltelijke remissie of terugval, myelodysplastische syndromen (MDS) en myeloproliferatieve aandoeningen (MPD) met splenomegalie, myelofibrose met portale hypertensie pre-transplantatie, MDS/MPD-overlapsyndromen

- en patiënten die allogene HSCT hebben ontvangen en een hoger risico lopen op falen van graft op grond van ten minste één van de volgende criteria:

I. Conditionering met verminderde intensiteit (RIC) of niet-myeloablatieve conditionering (NMA) ontvangen in combinatie met een niet-kwaadaardige ziekte, of een transplantaat uit beenmerg (BM) ontvangen

II. Ex vivo T-cel depletie in het transplantaat

III. Transplantaat van niet-overeenkomende niet-verwante donor of haplo-identieke donor

IV. Transplantaat van navelstrengbloed (UCB)

• In het IHSCP-cohort:

- Patiënten met IHSCP pre-transplantatie (bv. aplastische anemie)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

HLH-patiënten

• Lichaamsgewicht < 10kg

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Observationeel onderzoek, met invasieve metingen

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Algemeen wetenschappelijk

Deelname

Nederland

Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Verwachte startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	05-05-2022
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC NedMec

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
CCMO	NL78341.041.21