

Een prospectief, open-label, multicenter fase I-IIa-onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van oNKord®, een gebruiksklaar, ex vivo-gekweekt allogeen NK-celpreparaat, bij proefpersonen met acute myeloïde leukemie die in complete morfologische remissie zijn met meetbare restziekte en die momenteel niet overgaan tot allogene hematopoëtische stamceltransplantatie.

Gepubliceerd: 20-03-2020 Laatst bijgewerkt: 08-04-2024

Primaire doelstellingen: • De primaire veiligheidsdoelstelling is om de veiligheid en verdraagbaarheid van de infusie van maximaal drie doses oNKord® te evalueren • De primaire werkzaamheidsdoelstelling is om de cumulatieve incidentie van MRD-respons...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON52744

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

WiNK

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

beenmergkankercellen, leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Glycostem Therapeutics

Overige ondersteuning: Glycostem therapeutics

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute myeloïde leukemie, ATMP, Open label, Phase I-IIa

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primaire eindpunten:

Veiligheid en verdraagbaarheid:

Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van oNKord® aan de hand van de cumulatieve incidentie van de bijwerkingen van speciaal belang (AESI), inclusief:

- Graad 3-4 infusiegerelateerde toxiciteit van oNKord®, zoals beoordeeld via de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versie 5.0 van het National Cancer Institute (NCI)
- Acute graft-versus-hostziekte (GVHD) van graad III en IV / uitgebreide chronische GVHD
- Cytokinenvrijgavesyndroom (Cytokine Release Syndrome, CRS) $\geq$ graad 2, zoals beoordeeld via de Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome van de

American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT)

- Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS) $\geq$ graad 2, zoals beoordeeld via de Consensus Grading for Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells van de ASTCT

Werkzaamheid:

Evalueren van de werkzaamheid van oNKord® aan de hand van:

- De cumulatieve incidentie van MRD-respons zoals beoordeeld via gecentraliseerde beoordeling in het beenmerg op dag 1, 2, 3, 6, 9 en 12 maanden na oNKord®-infusie in RP2D. Proefpersonen met responsen worden gedefinieerd als MRD-negatieve proefpersonen (volgens de aanbevelingen uit 2021 van de European LeukemiaNet [ELN] MRD-werkgroep) die nog steeds in morfologische CR zijn op enig moment tijdens de follow-upperiode van het onderzoek na oNKord® in RP2D te hebben gekregen

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten

Veiligheid en verdraagbaarheid:

Evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de onderzoeksbehandeling aan de hand van de cumulatieve incidentie van AESI's, inclusief:

- Graad 3-4 infusiegerelateerde toxiciteit, zoals beoordeeld via CTCAE v5.0
- Acute GVHD van graad III en IV chronische GVHD
- CRS $\geq$ graad 2, zoals beoordeeld via de Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome van de ASTCT

- ICANS $\geq$ graad 2, zoals beoordeeld via de Consensus Grading for Neurologic

Toxicity Associated with Immune Effector Cells van de ASTCT

- Hemorragische cystitis
- Overlijden in verband met de onderzoeksbehandeling
- Incidentie en ernst van virusinfecties, schimmelinfecties en bacteriële

infecties met aanvang tijdens de eerste twee maanden na de onderzoeksbehandeling, inclusief virale reactivaties, en infectiegerelateerde mortaliteit (IRM) gedefinieerd als overlijden als gevolg van infectieziekte

Werkzaamheid:

Evalueren van de werkzaamheid van de totale onderzoeksbehandeling (Cy/Flu in combinatie met oNKord® in RP2D) door beoordeling van:

- EFS, gedefinieerd als de tijd vanaf inschrijving tot ziekterecidief (morfologisch en/of klinisch recidief) na morfologische CR of overlijden door welke oorzaak dan ook, afhankelijk van wat zich het eerste voordoet
- CIR, gedefinieerd als de cumulatieve incidentie van recidief gedurende het verloop van het onderzoek.
- Duur van MRD-respons, gedefinieerd als tijd tussen MRD-negativiteit en terugkeer naar MRD-positiviteit, zoals beoordeeld door gecentraliseerde beoordeling.
- OS percentage (gedefinieerd als de tijd vanaf inschrijving tot overlijden door welke oorzaak dan ook) na 12 maanden
- Veranderingen in QoL aan de hand van de vragenlijsten QLQ-C30 en SF-36 van de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), zoals 1, 3 en 12 maanden na behandeling vergeleken met baseline

Verkennde eindpunten:

- Analyse van biomarkers die voorspellend zijn voor respons kan bestaan uit:
 - o Analyse van responders en non-responders, zoals beoordeeld aan de hand van het primaire werkzaamheidseindpunt, in relatie tot secundaire werkzaamheidseindpunten
 - o Gerichte DNA-sequentieanalyse van bij AML vaak gemuteerde genen, uitgevoerd via 'next-generation sequencing' (NGS) op beenmergmonsters, in vergelijking met tumorgenetische profilering bij diagnose (indien beschikbaar), en geassocieerd met respons/non-response
 - o Beoordeling van oNKord®-gerelateerde immunogeniciteit
 - o Aantal oNKord®-infusies en corresponderende telling van via oNKord® verkregen NK-cellen in combinatie met desbetreffende cytokineconcentraties. inclusief chimerisme zoals bepaald door genomische testen en / of flowcytometrie
 - o MRD-negativiteit, fysieke en functionele aandoeningen bij baseline geassocieerd met optreden van recidief en overleving
- Bepaling van de biologische parameters m.b.t. via oNKord® verkregen NK-cellen kan bestaan uit analyse van de in-vivo-levensduur (immunofenotypering), cytolytische activiteit (persistentie van via oNKord® verkregen NK-celfunctionaliteit na infusies), en omvang van via oNKord® verkregen NK-celexpansie en persistentie (chimerisme) op meerdere tijdstippen na oNKord®-infusie(s)
- Cumulatieve incidentie van moleculaire respons op MRD zoals beoordeeld via op fouten gecorrigeerde NGS op verschillende tijdstippen na oNKord®-infusie(s) in beenmerg en perifere bloed

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Transfusie van allogene natural killer (NK)-cellen is een veelbelovende therapeutische benadering voor patiënten met acute myeloïde leukemie (AML). NK-cellen zijn belangrijke effectorcellen van het aangeboren immuunsysteem en spelen een sleutelrol bij het bestrijden van virale infecties en bij immunosurveillance van tumoren. Bij haplo-identieke allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (allo-HSCT) is bewezen dat NK-cel-alloreactiviteit onder patiënten met AML het recidiefpercentage vermindert en de overleving verbetert. Daarom is er steeds meer interesse voor het toepassen van adoptieve transfusie van NK-cellen bij de behandeling van AML.

Voor het huidige onderzoek worden uit CD34+-cellen van navelstrengbloed (umbilical cord blood, UCB) allogene NK-cellen (GTA002, oNKord®) gegenereerd met behulp van een ex vivo expansie- en differentiatiemethode die door Glycostem Therapeutics B.V. werd ontwikkeld.

Deze aanpak berust op het vermogen van de oNKord® NK-cellen om naar het beenmerg (BM) te migreren en om een cytotoxisch effect op leukemiecellen uit te oefenen na adoptieve overdracht. Daarnaast werd in aanwezigheid van een lage dosis humaan interleukine-15 (IL-15) in vivo efficiënte overleving van oNKord®-cellen waargenomen. Bij AML-patiënten werd een voorbijgaande verhoging van de IL-15-plasmaconcentratie gemeld na lymfodepletie door conditionering met cyclofosfamide en fludarabine (Cy/Flu), wat de in vivo-expansie en -rijping van oNKord® NK-cellen zou kunnen bevorderen, evenals klinische responsen op AML na adoptieve overdracht van oNKord®.

Meetbare restziekte (measurable residual disease, MRD) is een voorspellende factor voor recidief en mortaliteit bij patiënten met AML die in morfologische complete remissie (CR) zijn. Aangezien BM de primaire locatie van AML-ontwikkeling is en niches bevat die essentieel zijn voor leukemische stamcellen die recidief veroorzaken, is aanpak van BM essentieel voor eliminatie van MRD vóór morfologisch recidief bij patiënten die morfologische CR hebben bereikt en dus voor inductie van optimale en aanhoudende klinische responsen tegen AML tijdens dit tijdsvenster vóór recidief. Het bereiken van een drempeldosis van functioneel actieve NK-cellen met of zonder herhaalde dosering kan een voorwaarde voor NK-celtherapie zijn om effectief te zijn in deze populatie van patiënten wanneer HSCT geen geschikte of voorkeursoptie is.

In dit fase I-IIa-onderzoek zal oNKord® worden geëvalueerd op veiligheid, verdraagbaarheid en klinisch voordeel bij AML-patiënten in morfologische CR (inclusief CR met onvolledig herstel van het bloedbeeld [CRi]) met MRD en die momenteel niet doorgaan naar allo-HSCT. De veiligheid en verdraagbaarheid van

intraveneuze (IV) infusie van een enkelvoudige dosis van maximaal 30×10^6 NK-cellen/kg lichaamsgewicht is in een fase I-onderzoek (onderzoek PMLA25) vastgesteld.

Deel A van het huidige onderzoek (dosisescalatiefase) is bedoeld om de veiligheid en verdraagbaarheid van maximaal drie oNKord®-infusies, ofwel op één dag, ofwel met vier dagen ertussen, in een dosis van $325 - 1.000 \times 10^6$ levensvatbare NK-cellen per intraveneuze (IV) infusie te beoordelen, en om de in deel B te gebruiken aanbevolen fase II-dosis (recommended phase II dose, RP2D) van oNKord® te bepalen.

In deel B van het onderzoek (uitbreidingsfase) zullen de veiligheid en verdraagbaarheid van oNKord® in de RP2D, zoals vastgesteld in deel A, en de werkzaamheid m.b.t. MRD (cumulatieve incidentie van respons en duur van respons), voorvalvrije overleving (Event Free Survival, EFS), totale overleving (Overall Survival, OS) en cumulatieve incidentie van recidief (CIR) worden geëvalueerd.

Het uitgangsmateriaal (navelstrengbloed) voor de maximaal bij elke individuele proefpersoon te infunderen drie doses oNKord® wordt afgenomen bij dezelfde donor. De via intraveneuze infusie toegediende dosis oNKord® is niet afhankelijk van het lichaamsgewicht.

De algemene doelstelling van het onderzoek is om te evalueren of oNKord®-therapie veilig is en of deze het recidiefrisico en dus de mortaliteit kan verminderen bij AML-patiënten die in morfologische CR met MRD zijn en die momenteel niet doorgaan naar allo-HSCT.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstellingen:

- De primaire veiligheidsdoelstelling is om de veiligheid en verdraagbaarheid van de infusie van maximaal drie doses oNKord® te evalueren
- De primaire werkzaamheidsdoelstelling is om de cumulatieve incidentie van MRD-respons na de infusie van oNKord® in de RP2D te beoordelen

Secundaire doelstellingen:

- In stadium A: bepalen van de RP2D van oNKord®
- Verder evalueren van de veiligheid en verdraagbaarheid van de onderzoeksbehandeling
- Verder beoordelen van de werkzaamheid van de onderzoeksbehandeling m.b.t. EFS, duur van MRD-respons, CIR en OS
- Evalueren van het effect van de totale onderzoeksbehandeling op de kwaliteit van leven (QoL)

Verkennde doelstelling:

- Identificeren van biomarkers die respons voor MRD, EFS en OS voorspellen
- Evalueren van biologische parameters met betrekking tot het werkingsmechanisme van oNKord® na maximaal drie oNKord®-infusies

- Beoordelen van de cumulatieve incidentie van moleculaire respons op MRD na maximaal drie oNKord®-infusies

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek zal worden uitgevoerd als een multicenter, open-label, fase I-IIa-onderzoek om de veiligheid en werkzaamheid te evalueren van oNKord® alleen (alle cohorten) en als onderdeel van de totale onderzoeksbehandeling, bestaande uit het niet myeloablatieve conditioneringsregime (Cy/Flu) gevolgd door maximaal drie oNKord®-infusies (voor cohort A1, A2, A3, A5 en indien van toepassing cohort B) bij proefpersonen met AML die in morfologische CR (inclusief CRI) met MRD zijn en die momenteel niet doorgaan naar allo-HSCT.

Bij het onderzoek wordt gebruikgemaakt van een tweefasige, eenarmige opzet bij 40 proefpersonen (deel A met 16 proefpersonen en deel B met 24 proefpersonen).

Het onderzoek begint met deel A, een dosisescalatiefase, waarin 3 cohorten (A1 t/m A3) van elk 3 proefpersonen oplopende herhaalde doses oNKord® zullen krijgen, terwijl een vierde en vijfde cohort de dosis van het derde cohort (A3) zal krijgen, maar ofwel een aangepaste conditioneringsstrategie (A4), ofwel een verschillend oNKord® -doseerschema (A5) zal ondergaan.

In dosiscohort A4 zullen drie proefpersonen worden opgenomen die behandeling met azacitidine-venetoclax volgens de standaardzorg zullen ondergaan en die hetzelfde aantal doses oNKord® zullen krijgen als cohort A3, maar zonder het gebruik van Cy/Flu (het immunosuppressieve effect van de behandeling met azacitidine-venetoclax vermindert de noodzaak van het lymfodepleterende conditioneringsregime met Cy/Flu om immuunafstoting van de allogene NK-cellen te voorkomen/minimaliseren).

Dosiscohort A5 zal drie proefpersonen opnemen die het Cy/Flu-conditioneringsregime krijgen, gevolgd door dezelfde cumulatieve totale dosis oNKord® ($3 \times 325 - 1.000 \times 10^6$ levensvatbare NK-cellen) als cohorten A3 en A4, maar als een eendaagse infusie op dag 0 (infusie van drie zakken oNKord® op dezelfde dag).

Vanwege de acute aard van de ziekte, de tijd die nodig is voor screening en de uitval als gevolg van de inclusiecriteria (met name MRD-positiviteit), zal een overinschrijving van maximaal één extra patiënt per dosisescalatiecohort worden toegestaan (in totaal maximaal vier patiënten per dosiscohort).

Na afloop van deel A zal de RP2D van de onderzoeksbehandeling geselecteerd worden die naar deel B van het onderzoek (uitbreidingsfase) meegenomen wordt en onderzocht bij 24 extra proefpersonen.

De geschiktheidscriteria voor deelname aan het onderzoek en de duur van de follow-up zijn voor proefpersonen in deel A en deel B hetzelfde.

In deel A (dosisescalatiefase) worden de veiligheid en verdraagbaarheid van één, twee en drie doses van oNKord® onderzocht bij 325 - 1.000 x 10⁶ levensvatbare NK-cellen/infusie in vijf cohorten van minimaal 3 proefpersonen elk:

- Proefpersonen binnen elk van de vijf cohorten zullen opeenvolgend geregistreerd worden om een tijdvenster van ten minste 72 uur te verzekeren tussen de infusie van de eerste dosis oNKord® van de vorige proefpersoon en de infusie van de eerste dosis oNKord® aan de volgende proefpersoon binnen een cohort.
- Maximaal 4 proefpersonen in cohort A1 krijgen Cy/Flu en één oNKord®-infusie op dag 0.
- Op voorwaarde dat er geen dosisbeperkende toxiciteit (DLT) wordt waargenomen tijdens de DLT-observatie, die eindigt bij het follow-upbezoek 1 maand na oNKord®-infusie van de laatste proefpersoon die in cohort A1 is ingeschreven, en met positieve aanbeveling van de IDMC, zullen maximaal 4 proefpersonen in cohort A2 worden opgenomen om Cy/Flu en twee oNKord®-herhalingsinfusies te krijgen, met 4 dagen ertussen (op dag 0 en dag +4).
- Op voorwaarde dat er geen DLT wordt waargenomen tijdens de DLT-observatieperiode, die eindigt bij het follow-upbezoek 1 maand na oNKord®-infusies van de laatste proefpersoon die in cohort A2 is ingeschreven, en met goedkeuring van de IDMC, zullen maximaal 4 proefpersonen in cohort A3 worden opgenomen om Cy/Flu en drie oNKord®-infusies te krijgen, met 4 dagen ertussen (op dag 0, dag +4 en dag +8).
- Op voorwaarde dat er geen DLT wordt waargenomen tijdens de DLT-observatieperiode, die eindigt bij het follow-upbezoek 1 maand na oNKord®-infusies van de eerste proefpersoon die in cohort A3 is ingeschreven, zullen

- maximaal 4 proefpersonen in cohort A4 worden opgenomen om drie oNKord®-herhalingsinfusies te krijgen, met 4 dagen ertussen (d.w.z. op dag 0, dag +4 en dag +8), zonder gebruik van Cy/Flu. Verwacht wordt dat de verwijdering van het Cy/Flu-conditioneringsregime in dit cohort de veiligheid van de experimentele behandeling verder zal verhogen. Daarom zullen parallel met cohort A3 patiënten worden ingeschreven in cohort A4 nadat de eerste proefpersoon die in cohort A3 is ingeschreven de DLT-observatieperiode zonder DLT heeft voltooid. In dosiscohort A4 kunnen ook 3 extra patiënten worden opgenomen na aanbeveling door de onafhankelijke commissie voor gegevenscontrole (IDMC) en besluit van de sponsor.

- maximaal vier proefpersonen in cohort A5 worden opgenomen om Cy/Flu en drie back-to-back oNKord® -infusies op dag 0 te krijgen (infusie van drie zakken oNKord® op dezelfde dag). Dosiscohort A5 zal patiënten parallel met cohort A4 opnemen.

Als één proefpersoon in een van de vijf cohorten een DLT ontwikkelt, zullen drie extra proefpersonen voor datzelfde cohort worden ingeschreven.

Ontwikkeling van DLT*s bij meer dan 1 van alle behandelde proefpersonen bij een specifiek doseringsniveau wijst erop dat de maximaal verdraagbare dosis (maximum tolerated dose, MTD) is overschreden, en in dit geval wordt het lagere doseringsniveau beschouwd als de RP2D. In het onwaarschijnlijke geval dat bij het cohort met de laagste dosering (cohort A1 met één oNKord®-infusie) twee of meer DLT*s optreden, zal door de sponsor worden besloten om het onderzoek stop te zetten, na beoordeling en aanbeveling door het IDMC, de sponsor en de medische monitor.

In deel B (uitbreidingsfase) worden de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van oNKord®-infusie(s) in de RP2D onderzocht bij 24 proefpersonen: na de DLT-observatieperiode die eindigt bij het follow-upbezoek 1 maand na oNKord®-infusies van de laatste proefpersoon die in cohort A3 en/of A4 is ingeschreven, en afhankelijk van de bepaling van de RP2D en positieve aanbeveling van de IDMC om door te gaan naar deel B, worden 24 proefpersonen in cohort B opgenomen om de onderzoeksbehandeling in de RP2D te krijgen.

Er zal een tussentijdse analyse worden uitgevoerd van de veiligheid en verdraagbaarheid, evenals voorlopige werkzaamheidssignalen voor oNKord® van de totale onderzoeksbehandeling, wanneer 14 proefpersonen die met oNKord® in de RP2D werden behandeld drie maanden follow-up hebben bereikt (ongeveer 50% van de proefpersonen met de RP2D). De IDMC zal de veiligheidsgegevens van de tussentijdse analyse beoordelen en een mening geven over de veiligheid en verdraagbaarheid van de onderzoeksbehandeling bij gebruik van de RP2D.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Voor cohort A1, A2, A3 en A5: Vijf dagen vóór infusie van oNKord® krijgen geschikte proefpersonen cyclofosfamide (300 mg/m²/dag IV) en fludarabine (30 mg/m²/dag IV) op dag -5, -4 en -3. Het Cy/Flu-regime wordt toegediend in een intramurale setting (met ziekenhuisopname), volgens de instellingspraktijk. oNKord® zal intraveneus worden toegediend in een dosis van 325 - 1.000 x 10⁶ levensvatbare NK-cellen per infusie: • Dosis voor cohort A1: één infusie op dag 0 • Dosis voor cohort A2: één infusie op dag 0 en één infusie op dag +4 • Dosis voor cohort A3: één infusie op dag 0, één infusie op dag +4 en één infusie op dag +8 • Dosis voor cohort A4: één infusie op dag 0, één infusie op dag +4 en één infusie op dag +8 • Dosis voor cohort A5: drie back-to-back-infusies op dag 0 • Cohort B: RP2D, zoals bepaald in stadium A.

Inschatting van belasting en risico

Bekende en potentiële risico's houden zowel verband met de conditionering met verminderde intensiteit als voorwaarde voor oNKord®-infusie als met oNKord® als de IMP van de proef. Over het algemeen omvatten de meest voorkomende toxiciteiten die kunnen worden verwacht van Cy / Flu-conditionering en oNKord®-infusie koorts, koude rillingen, spierpijn, malaise, lymfopenie en neutropenie. De meest voorkomende risico's voor de patiënt zijn geassocieerd met het Cy /

Flu-conditioneringsregime. Cy / Flu-conditioning kan acute toxiciteit veroorzaken die verband houdt met de agentia zelf (cyclofosfamide en fludarabine), evenals pancytopenie die transfusies vereist en de kans op (ernstige) infecties vergroot. Over het algemeen omvatten de meest voorkomende toxiciteiten die kunnen worden verwacht van Cy / Flu-conditioning en oNKord®-infusie koorts, koude rillingen, spierpijn, malaise, lymfopenie en neutropenie. Zie protocol voor tabellen voor vaak overeenkomende bijwerkingen geassocieerd met cyclofosfamide en fludarabine.

oNKord® infusie

Mogelijke bijwerkingen na de infusie zijn onder meer allergische of overgevoelighedsreacties op enkele bestanddelen van oNKord® (bijv. Het excipiëns dimethylsulfoxide [DMSO] of onzuiverheid): onmiddellijke koorts of koude rillingen, huiduitslag, bronchospasme of anafylactische shock en vertraagd serum -ziekte-achtige reacties.

Omdat oNKord® niet-overeenkomende donor-NK-lymfocyten bevat, kan een oorzakelijk verband tussen acute of chronische GVHD en oNKord®-toediening niet worden uitgesloten.

oNKord®-infusie zal ook nauwlettend worden gevolgd op twee unieke en immunotherapie-specifieke toxiciteiten: cytokine release syndrome (CRS) en neurotoxiciteit, het zogenaamde immuno-effectorcel-geassocieerde neurotoxiciteitssyndroom (ICANS).

CRS is een systemische ontstekingsreactie die kan worden veroorzaakt door een verscheidenheid aan factoren, waaronder immunotherapie-geneesmiddelen zoals de chimere antigeenreceptor (CAR) -T-cel (Shimabukuro-Vornhagen et al.2018). De vroege CRS-manifestaties zijn vergelijkbaar met griepachtige symptomen, waaronder hoge koorts, malaise, artralgie / myalgie, misselijkheid en hoofdpijn. Binnen enkele uren kunnen de symptomen evolueren naar hypotensie, vasculaire lekkage, verspreide intravasculaire coagulatie (DIC) en ademhalingsfalen, wat uiteindelijk leidt tot falen van meerdere organen (Garcia Borrega et al.2019).

ICANS is de tweede belangrijke bijwerking die zich ontwikkelt bij een aanzienlijk deel van de patiënten die worden behandeld met op CD19 gerichte CAR-T-cellen (Santomasso et al. 2019). De symptomen en de presentatie van ICANS zijn heterogeen en kunnen evolueren van hoofdpijn, vermoeidheid en milde afasie tot ernstigere en mogelijk levensbedreigende symptomen, waaronder toevallen, verhoogde intracraniale druk met hersenoedeem en coma (Garcia Borrega et al.2019).

De kans op het optreden van CRS en ICANS na oNKord®-infusie is echter verminderd in vergelijking met CAR-T-celtherapieën. Allogene NK-cellen hebben inderdaad een beperkte in vivo persistentie na adoptieve overdracht omdat ze niet klonaal uitzetten en snel (binnen dagen tot weken) door het immuunsysteem worden afgestoten (Rezvani et al. 2017; Dolstra et al. 2017).

Bovendien omvat het productieproces van oNKord® een wasstap die de verwijdering van resterende cytokinen in het eindproduct mogelijk maakt. Mogelijke gedetecteerde sporen zijn meer dan 5 logs lager dan wat is gebruikt bij directe toediening van IL-2, IL-7 en IL-15 aan patiënten met kanker of virale infecties

(Miller et al. 2005; Curti et al. 2011).

oNKord® immunogeniciteit

De ontwikkeling van een immuunreactie tegen oNKord® allogene NK-cellen kan de verschijning van anti-HLA-antilichamen veroorzaken na oNKord®-infusie(s). De impact van deze antilichamen op de werkzaamheid of veiligheid van oNKord® moet nog worden beoordeeld.

Epstein-Barr Virus (EBV) -infectie

De hoge prevalentie van EBV-positieve navelstrengbloeddonors impliceert een slechte haalbaarheid van EBV-negatieve productproductie. Om het risico op infectie voor EBV-negatieve proefpersonen te verkleinen, worden deze proefpersonen uitgesloten van de WiNK-proef (zie paragraaf 1.5.3). Meer informatie over de risico's verbonden aan oNKord® vindt u in hoofdstuk 6.9. van de IB.

De procedures of tests die tijdens dit onderzoek worden gebruikt, kunnen complicaties of ongemakken met zich meebrengen.

ECG

De ECG procedure kan tot milde klachten leiden tijdens het plaatsen op en verwijderen van de elektroden van de huid. Patienten kunnen ook lokale irritatie, roodheid of branderig gevoel ervaren op de plaats waar de elektroden zijn bevestigd.

Echo/MUGA-scan

Deze tests laten zien hoe goed uw hart werkt. Een echocardiogram (echo) is een echoscopie van het hart. Een echo wordt in het algemeen goed door patiënten verdragen en is veilig. Als u een hartscintigrafie (MUGA-scan) krijgt, wordt er via een injectie een radioactieve vloeistof in een ader gespoten. Deze injectie kan pijn veroorzaken. De dosis radioactiviteit is zeer laag en wordt als veilig beschouwd. Uw lichaam zal zich binnen ongeveer 24 uur ontdoen van de radioactieve stof.

CT-scan/röntgen borst

Wanneer u een CT-scan of röntgenfoto van de borst ondergaat, wordt u blootgesteld aan straling. De extra straling valt binnen de in uw land gestelde grenzen voor dit type extra stralingsblootstelling.

Voor sommige CT-scans is het nodig dat u een injectie met een contrastmiddel krijgt. Er is een klein risico dat u een allergische reactie tegen het middel ontwikkelt. Deze reactie kan licht van aard zijn (jeuk, huiduitslag, misselijkheid) of ernstig (moeite met ademen of shock). De meeste allergische reacties kunnen met geneesmiddelen worden beheerst. Laat het het onderzoeksteam weten als u allergieën hebt, zoals hooikoorts, jodiumallergie of eczeem, of allergisch bent voor bijvoorbeeld bijen of voedsel.

Het contrastmiddel kan ook uitdroging of nierschade veroorzaken. In het ergste geval kan dat leiden tot nierfalen. Als u uitgedroogd bent of een slechte

nierfunctie hebt, kunnen we besluiten een bloedmonster af te nemen om te controleren of uw nieren goed genoeg werken, voordat er een CT-scan wordt gedaan.

Beenmergbiopsie/beenmergaspiratie

We zullen u een anestheticum geven om het gebied te verdoven en de pijn te beperken. Deze procedure kan desalniettemin erg pijnlijk zijn. De pijn duurt echter slechts ongeveer 15 tot 30 seconden. Het gebied kan nog enkele dagen pijnlijk zijn. Het is mogelijk, maar niet waarschijnlijk dat u een infectie of een grotere bloeding krijgt. In zeer zeldzame gevallen kunnen mensen een allergische reactie op het verdovingsmiddel krijgen. De allergische reactie kan bestaan uit huiduitslag/galbulten, rood worden van het gezicht, jeuk, niezen en gevoel van beklemming in de keel.

Bloedafname

Het afnemen van bloedmonsters kan pijn, bloedingen, blauwe plekken, infecties of trombose (een bloedstolsel) veroorzaken rond de plaats waar de naald is ingebracht. Deze problemen verdwijnen doorgaans vanzelf. U kunt flauwvallen tijdens of na de bloedafname. Er is een kleine kans op zenuwbeschadiging met blijvende pijn. Als er regelmatig bloedmonsters worden afgenomen, kan dat leiden tot bloedarmoede waarvoor een bloedtransfusie nodig kan zijn. Het personeel dat de bloedafname uitvoert, zal alles in het werk stellen om deze ongemakken tot een minimum te beperken.

Contactpersonen

Publiek

Glycostem Therapeutics

Kloosterstraat 9
Oss 5349 AB
NL

Wetenschappelijk

Glycostem Therapeutics

Kloosterstraat 9
Oss 5349 AB
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)

Om voor deelname aan dit onderzoek geschikt te zijn, moeten proefpersonen voldoen aan alle volgende geschiktheidscriteria:

1. Mannelijke of vrouwelijke proefpersonen van ≥ 18 jaar oud
2. Proefpersonen met een diagnose van AML en gerelateerde precursor-neoplasmen volgens de classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) uit 2016 (met uitzondering van acute promyelocyttaire leukemie), inclusief secundaire AML na een voorafgaande hematologische ziekte (bijv. myelodysplastisch syndroom) en therapiegerelateerde AML
3. a. Voor cohort A1, A2, A3, A5 (en indien van toepassing cohort B): proefpersonen die morfologische CR, inclusief CRi, en complete klinische remissie hebben bereikt, met bij screening gedocumenteerde MRD, na één of twee kuren met remissie-inductie-chemotherapie en die consolidatiechemotherapie hebben voltooid of die morfologische CR met gedocumenteerde MRD hebben bereikt met hypomethylerende middelen (HMA's) of andere relevante geschikte therapieën bijv. HMAs in combinatie met venetoclax
b. Voor cohort A4 (en indien van toepassing cohort B): Proefpersonen met nieuw gediagnosticeerde AML die morfologische CR, inclusief CRi hebben bereikt na behandeling volgens de standaardzorg met azacitidine-venetoclax, en die MRD-positief zijn op dag 28 (+/- 7 dagen) van ten minste behandelingscyclus 3 of latere cycli (≥ 3).
4. Proefpersonen die momenteel (op het moment van screening) niet doorgaan naar allo-HSCT, d.w.z. :
een.
a. Proefpersonen met een contra-indicatie voor allo-HSCT (bijv. Leeftijd > 75 jaar, diffunderend vermogen van de longen voor koolmonoxide [DLCO] $< 60\%$, linkerventrieklejectiefractie [LVEF] $< 40\%$, levercirrose, creatinineklaring < 30 ml / min, hematopoëtische stamceltransplantatie-specifieke comorbiditeitsindex [HCT-CI] ≥ 5); of

- b. Proefpersonen die geen contra-indicatie hebben voor allo-HSCT maar niet verder gaan:
 - i. Door persoonlijke keuze; of
 - ii. Omdat er naar verwachting geen compatibele donor tijdig beschikbaar zal zijn; of
 - iii. Vanwege een ongunstige patiëntspecifieke risico-batenanalyse die is besproken tussen de behandelende arts en de patiënt en zijn / haar naaste familieleden. Factoren waarmee rekening wordt gehouden, zijn onder meer het ziektegerelateerde risico (risico op terugval, toxiciteit of andere behandelingsopties, indien van toepassing), het patiëntgerelateerde risico (leeftijd, comorbiditeit inclusief de HCT-CI-score) en het genezende potentieel van allo-HSCT versus toxiciteit. (behandelintensiteit, transplantaat versus leukemie-effect, niet-recidief sterfterisico) (Muller en Muller-Tidow 2015)
- 5. Levensverwachting van ≥ 6 maanden bij screening
- 6. Adequate nier- en leverfunctie binnen 14 dagen vóór onderzoeksscreening (tenzij afwijking duidelijk ziektegerelateerd is), zoals aangegeven door de volgende laboratoriumwaarden:
 - a. Serumcreatinine ≤ 3 keer de bovengrens van normaal (ULN) en geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73m²
 - b. Totaal serumbilirubine $< 2,0$ mg/dl, tenzij als gevolg van syndroom van Gilbert
 - c. Alanine-transaminase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN
- 7. Karnofsky-status $\geq 50\%$
- 8. Seropositiviteit to Epstein-Barr virus (EBV)
- 9. Mannelijke proefpersonen met een vrouwelijke partner die kinderen kan krijgen moeten gebruikmaken van een effectieve anticonceptiemethode tijdens het onderzoek en gedurende minimaal 6 maanden na onderzoeksbehandeling, of moeten ten minste 6 maanden voorafgaand aan opname in het onderzoek met succes vasectomie hebben ondergaan (bevestigd via sperma-analyse)
- 10. Vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen krijgen moeten een negatieve zwangerschapstest met serum hebben bij screening en moeten akkoord gaan met het gebruik van een effectieve anticonceptiemethode tijdens het onderzoek en gedurende ten minste 6 maanden na onderzoeksbehandeling
- 11. Bekwaam om te begrijpen en bereid om schriftelijke geïnformeerde toestemming te geven om deel te nemen aan de proef
- 12. Aansluiting bij een nationale ziektekostenverzekering (volgens de toepasselijke lokale vereisten)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patiënten die bij screening aan één of meer van de volgende criteria voldoen worden uitgesloten van deelname aan het onderzoek:

1. Patiënten die eerder allo-HSCT hebben ondergaan

2. Patiënten met acute promyelocyttaire leukemie
3. Diagnose van een eerdere of gelijktijdige maligniteit is een exclusie criterium, behalve wanneer de patiënt de behandeling (chemotherapie en/of chirurgie en/of radiotherapie) met curatieve intentie voor deze maligniteit ten minste 6 maanden voorafgaand aan inschrijving heeft afgerond
4. Blastencrisis van chronische myeloïde leukemie
5. Gelijktijdige ernstige en/of ongecontroleerde medische aandoening (bijv. Ongecontroleerde diabetes, ongecontroleerde infectie, actieve of gecontroleerde infectie met hypertensie), inclusief abnormale laboratoriumwaarden die de naleving van het onderzoeksprotocol in gevaar kunnen brengen of onaanvaardbare veiligheidsrisico's kunnen veroorzaken.
6. Bekende allergie voor één of meer van de bestanddelen van oNKord® (bijv. dimethylsulfoxide) of voor één of meer van de geneesmiddelen die bij het voorbereidingsregime voor oNKord®-infusie moeten worden toegediend
7. Voor cohort A1, A2, A3, A5 (en indien van toepassing cohort B): contra-indicatie voor één of meer van de geneesmiddelen die bij het conditioneringsregime voor lymfodepletie moeten worden toegediend. Dit omvat cyclofosfamide, fludarabine en medicatie in verband met profylaxe van bijwerkingen.
8. Cardiale disfunctie zoals bepaald door:
 - a. Myocardinfarct binnen 3 maanden vóór opname in het onderzoek, of
 - b. Verminderde linkerventrikelfunctie met een ejectiefractie van <40% zoals gemeten via een multi-gated acquisition (MUGA) scan of echocardiogram binnen 28 dagen vóór screening, of
 - c. Instabiele angina, of
 - d. Congestief hartfalen klasse IV volgens de New York Heart Association (NYHA)
 - e. Instabiele hartritmestoornissen
9. Longdisfunctie zoals gedefinieerd door: zuurstofverzadiging <90% in kamerlucht. Longfunctietest (LFT) is alleen vereist in het geval van symptomatische of voorafgaande bekende beperkingen binnen 28 dagen vóór screening - met longfunctie <50% gecorrigeerde (DLCO) en geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1)
10. Grote operatie binnen 4 weken voorafgaand aan screening of een grote wond die niet volledig is genezen
11. Gevaccineerd met levende, verzwakte vaccins binnen 4 weken voorafgaand aan screening
12. Proefpersonen moeten in staat zijn om geen prednison of andere immunosuppressieve medicatie voor gelijktijdige ziekte te gebruiken gedurende ten minste 3 dagen voorafgaand aan:
 - a. de start van het Cy/Flu-regime in cohort A1, A2, A3, A5 (en indien van toepassing cohort B)
 - b. de eerste oNKord®-infusie in cohort A4 (en indien van toepassing cohort B)
13. Voorgeschiedenis van beroerte of intracraniële hemorragie binnen 6 maanden voorafgaand aan screening
14. Actieve infectie (virale, bacteriële of schimmelinfectie) die specifieke therapie vereist. Acute anti-infectieuze therapie moet binnen 14 dagen voorafgaand aan onderzoeksbehandeling zijn afgerond

15. Voorgeschiedenis van infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of actieve infectie met hepatitis C of B
16. a. Voor cohort A1, A2, A3, A5 (en indien van toepassing cohort B): proefpersonen die chemotherapie (inclusief HMA*s), bestralingstherapie, doelgerichte therapie of immunotherapie ondergaan of zullen ondergaan die niet ten minste 1 week vóór de start van het Cy/Flu-conditioneringsregime kan worden voltooid of gestopt.
- b. Voor cohort A4 (en indien van toepassing cohort B): proefpersonen die chemotherapie (exclusief HMA*s), bestralingstherapie, doelgerichte therapie of immunotherapie ondergaan of zullen ondergaan die niet ten minste 1 week vóór de eerste oNKord®-infusie kan worden voltooid of gestopt.
17. Positieve zwangerschapstest voor vrouwen die kinderen kunnen krijgen of vrouwen die borstvoeding geven
18. Gebruik van andere onderzoeksgeneesmiddelen / therapieën binnen 3 weken voorafgaand aan de proefbehandeling (binnen 6 weken in het geval van geneesmiddelen / therapieën met een lange halfwaardetijd) of deelname aan een gelijktijdige interventionele klinische studie
19. Elke ernstige gelijktijdige medische aandoening, medicatie of therapie die naar de mening van de onderzoeker deelname aan het onderzoek in gevaar zou kunnen brengen.
20. Onderwerpen onder wettelijke beschermingsmaatregel (voogdij, trusteeship of rechtsbescherming) en / of onvermogen of onwil om te voldoen aan de vereisten en procedures van deze proef

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 30-11-2020

Aantal proefpersonen: 8

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-03-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2020

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-10-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 27-10-2020

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-01-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 05-02-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	22-03-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-11-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-05-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-07-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-12-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 22-02-2023

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	ID
EudraCT	EUCTR2019-003686-17-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04632316
CCMO	NL73236.000.20