

# Veiligheid en werkzaamheid van uit MCA verkregen mesenchymale stromale celtherapie in niertransplantatie ontvangers: de NEREID studie

Gepubliceerd: 26-01-2023 Laatste bijgewerkt: 13-05-2024

Het doel van het onderzoek is om te testen of de behandeling met stamcel-MSC's veilig en effectief is om de tacrolimus dosering te verlagen na niertransplantatie. Het effect van stamcel-MSC-therapie en daarop volgende tacrolimus verlaging op de...

|                             |                                        |
|-----------------------------|----------------------------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO                        |
| <b>Status</b>               | Werving nog niet gestart               |
| <b>Type aandoening</b>      | Nieraandoeningen (excl. nefropathieën) |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek                  |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON53310

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

Stamcel-MSC therapie in niertransplantatie ontvangers

### Aandoening

- Nieraandoeningen (excl. nefropathieën)

### Synoniemen aandoening

afstoting getransplanteerde nier, Biopsie bewezen acute rejectie

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Leids Universitair Medisch Centrum

**Overige ondersteuning:** Europese Unie

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** Immuunmodulatie, Mesenchymale stromale cellen, Niertransplantatie, Pluripotente stamcellen

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is de incidentie van biopsie-bewezen acute rejectie of transplantaatfalen na stamcel-MSc-therapie.

### Secundaire uitkomstmaten

- Nierfunctie gemeten door berekende GFR, eGFR (CKD-EPI) en Iohexol klaring
- CMV en BK infectie (viremie, ziekte, syndroom en subtype van BK)
- Donorspecifieke HLA sensitisering door luminex voor en na MSC infuus
- Immuunmonitoring voor en na MSC behandeling
- Incidentie en ernst van gemelde SAE's en AE's op 12 maanden

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Niertransplantatie heeft het overleven en de kwaliteit van leven van patiënten met eindstadium nierfalen aanzienlijk verbeterd. Ondanks de verbetering van de immunosuppressieve therapie is de overleving op lange termijn voor niertransplantatiepatiënten de afgelopen tien jaar echter niet verbeterd. Er is duidelijk behoefte aan nieuwe therapeutische opties omdat 1) patiënten mogelijk niet reageren op de huidige behandelingen 2) geen verbetering van de fibrosevorming laten zien, 3) ze geen positief effect laten zien op de lange termijn overleving 4) ze ernstige (soms fatale) bijwerkingen en toxiciteiten laten zien.

Het LUMC heeft 3 studies uitgevoerd met beenmerg-afgeleide mesenchymale stromale cellen (BM-MSc) die zowel de veiligheid als de werkzaamheid hebben aangetoond in de behandeling van niertransplantatiepatiënten.

MSc-isolatie en kweek uit zowel autologe als allogene bronnen wordt bemoeilijkt door cellulaire heterogeniteit en replicatieve veroudering. Verkrijgen van MSc uit geïnduceerde pluripotente stamcellen (iPSC), de zogenaamde stamcel-MSc, kan

deze beperkingen omzeilen. Stamcel-MSc is onlangs getest in klinische onderzoeken en is veilig en kosteneffectiever bevonden dan traditionele MSC. Gezien de voordelen van stamcel-MSc stellen we voor om in een klinische studie te testen of stamcel-MSc veilig is in de setting van niertransplantatie. De TRITON-studie waarin werd aangetoond dat MSC-therapie het afbouwen van de nefrotoxische calcineurineremmer (CNI) tacrolimus mogelijk maakt, zal de ruggengraat vormen voor deze klinische studie waarin 16 patiënten stamcel-MSc zullen krijgen in combinatie met tacrolimusverlaging om de veiligheid en werkzaamheid van stamcel-MSc-therapie te bestuderen.

## **Doel van het onderzoek**

Het doel van het onderzoek is om te testen of de behandeling met stamcel-MSc's veilig en effectief is om de tacrolimus dosering te verlagen na niertransplantatie.

Het effect van stamcel-MSc-therapie en daarop volgende tacrolimus verlaging op de nierfunctie, het voorkomen van opportunistische infecties en de ontwikkeling van de novo donor-specifieke antistoffen te onderzoeken.

## **Onderzoeksopzet**

Open label, niet-gerandomiseerd, niet geblindeerd, prospectieve, single center, fase I/IIb studie naar de veiligheid van stamcel-MSc's door beoordelen van de incidentie van adverse events en biopsie-bewezen rejectie/transplantaat verlies na stamcel-MSc-therapie.

## **Onderzoeksproduct en/of interventie**

Alle patiënten worden behandeld volgens LUMC protocol en inductie therapie met basiliximab op dag 0 en dag 4 (20mg intraveneus). Patiënten ontvangen 1 of 2 maal een dosis van  $2 \times 10^6$  (+/- 10%) stamcel-MSc/kg, de eerste dosis 6 weken na niertransplantatie en de eventuele tweede na 7 weken na niertransplantatie.

## **Inschatting van belasting en risico**

Bezoeken aan het ziekenhuis: 14 bezoeken waarvan 4 extra naast de standaardbezoeken (inclusief 1 of 2 MSC-infusies); tijdens 2 bezoeken wordt een lohexol-klaring gedaan, die bestaat uit 4 extra bloedmonsters, gedurende 2 uur, wat zal worden gedaan met behulp van een perifere veneuze katheter. Alle andere bloedmonsters worden gecombineerd met de routinebloedmonsters. In totaal wordt er in de loop van 12 maanden 576 ml extra bloed afgenomen; risico's MSC-infusie worden als laag beschouwd (mogelijk infecties en sensibilisatie).

In tegenstelling tot de eerdere MSC-onderzoeken, zullen we geen potentieel schadelijke nierbiopsies uitvoeren, aangezien onze eerdere onderzoeken geen vermindering van de kwantitatieve fibroscore tijdens de onderzoeksperiode

lieten zien (fibrose was over het algemeen laag op deze tijdstippen).

## Contactpersonen

### Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
Leiden 2333ZA  
NL

### Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2  
Leiden 2333ZA  
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. Man of vrouw, leeftijd tussen 18 en 75 jaar.
2. Deelnemer is bereid mee te doen aan de studie, heeft de mogelijkheid om informed consent te geven en het informed consent is verkregen voor de eerste studieprocedure.

3. Ontvangers van een eerste niertransplantaat van een levende, niet-gerelateerde donor, of een niet-HLA identieke, gerelateerde donor. Als de donor > 50 jaar is, moet de ontvanger > 25 jaar zijn.
4. Panel Reactive Antilichamen (PRA)  $\leq 10\%$
5. Geen HLA mismatch overeenkomsten (repeated mismatches) tussen stamcel-MSD en nierdonor.
6. Patiënten moeten het studieschema kunnen volgen en kunnen voldoen aan de protocol eisen.
7. Indien het gaat om vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd mogen zij niet zwanger zijn, geen borstvoeding geven en adequate anticonceptie gebruiken.

## **Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)**

1. Ontvanger van dubbele orgaantransplantatie.
2. Biopsie bewezen acute afstoting (volgens de Banff-criteria) in de eerste 6 weken na transplantatie.
3. Patiënten met tekenen van actieve infectie of abscessen (met uitzondering van een ongecompliceerde urineweginfectie) vóór MSD-infusie.
4. Patiënten met leverfalen.
5. Patiënten die lijden aan een actieve auto-immuunziekte.
6. Patiënten die eerder een BM-transplantatie hebben gehad.
7. Een psychiatrische, verslavende of andere stoornis die het vermogen om echt geïnformeerd te geven in gevaar brengt toestemming voor deelname aan dit onderzoek.
8. Gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel na transplantatie.
9. Gedocumenteerde hiv-infectie, actieve hepatitis B, hepatitis C of tbc volgens de huidige inclusiecriteria voor transplantatie.
10. Proefpersonen die momenteel een actieve opportunistische infectie hebben op het moment van stamcel-MSD-infusie (bijv. herpes zoster [gordelroos], cytomegalovirus (CMV), Pneumocystis carinii (PCP), aspergillose, histoplasmose of andere mycobacteriën dan TB, BK) na transplantatie.
11. Maligniteit (inclusief lymfoproliferatieve ziekte) in de afgelopen 2-5 jaar (behalve plaveiselcel- of basaalcelcarcinoom van de huid die is behandeld zonder bewijs van recidief) volgens de huidige inclusiecriteria voor transplantatie.
12. Bekend recent middelenmisbruik (drugs of alcohol).
13. Patiënten die ontvangers zijn van ABO-incompatibele transplantaties.
14. Koude ischämietijd >30 uur.
15. Patiënten met ernstige totale hypercholesterolemie ( $>7,5$  mmol/L) of totale hypertriglyceridemie ( $>5,6$  mmol/L) (patiënten die een lipidenverlagende behandeling ondergaan met gecontroleerde hyperlipidemie zijn aanvaardbaar).
16. Herhaalde HLA-mismatch tussen de stamcel-MSD en de mismatch tussen donor en

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-07-2023

Aantal proefpersonen: 16

Type: Verwachte startdatum

### In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Somatische cellen allogeen

## Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-01-2023

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-08-2023

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-05-2024  
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  | EUCTR2022-004168-11-NL |
| CCMO     | NL83484.000.22         |