

Een fase II open-label studie met transplantatie van UM171-geëxpandeerde navelstrengbloedstamcellen bij patiënten met hoog en zeer hoog risico acute leukemie en myelodysplastisch syndroom

Gepubliceerd: 09-11-2022 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517583-36-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primair:1) Veiligheid (inclusief beoordeling van de mate van transplantaatfalen) en haalbaarheid van het toedienen van een...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON53840

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ECT-001-CB geëxpandeerde navelstrengbloed transplantatie studie

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

hoog risico acute leukemie en myelodysplastisch syndroom

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: ExCellThera inc

Overige ondersteuning: ExCellThera inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: engraftment, geëxpandeerde navelstrengbloed transplantatie, hoog risico acute leukemie / myelodysplastisch syndroom, UM171

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Veiligheid en haalbaarheid van het toedienen van een enkele

ECT-001-geëxpandeerde navelstreng eenheid.

Recidiefvrije en algehele overleving (RFS en OS) zullen gedurende het hele onderzoek worden gecontroleerd en in het bijzonder op 1 en 2 jaar na transplantatie.

RFS en OS worden gemeten vanaf het moment van transplantatie tot progressie, overlijden of laatste follow-up.

RFS: een gebeurtenis wordt gedefinieerd als recidief/progressie of overlijden.

OS: een gebeurtenis wordt gedefinieerd als overlijden.

Secundaire uitkomstmaten

Kinetiek van hematopoëtische engraftment

- Neutrofiele engraftment

- Engraftment van bloedplaatjes

Behandelingsgerelateerde mortaliteit

Incidentie van acute en chronische GVHD

Ernstige infectieuze complicaties

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Navelstrengbloed (CB) is een effectieve en veelgebruikte bron van stamcellen voor patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie ondergaan. Belangrijk is dat CB enkele duidelijke voordelen biedt ten opzichte van conventionele stamcelbronnen. Omdat CB wordt verzameld op het moment van geboorte en vervolgens gecryopreserveerd totdat het overeenkomt met een specifieke ontvanger, zijn CB-donoren direct beschikbaar zonder risico op donoruitval.

Bovendien is er een grotere tolerantie voor mismatching van humaan leukocytenantigeen (HLA) zonder een toename van graft-versus-hostziekte (GVHD), waardoor de beschikbare donoren toenemen, vooral voor patiënten uit minderheidsgroepen of patiënten met een gemengde etniciteit. CB-transplantaten bevatten echter ongeveer 1/10e van het aantal hematopoëtische stamcellen in vergelijking met conventionele beenmerg- of perifere bloedstamceltransplantaten, wat resulteert in een bekend verhoogd risico op vertraagde engraftment of transplantaatfalen en vroege post-transplantatiegerelateerde morbiditeit en mortaliteit. De lage celdosis in een CB-transplantaat blijft dus een significante barrière voor het meer wijdverbreide gebruik van deze stamcelbron.

Een van de eerste strategieën gericht op het verhogen van de beschikbare celdosis voor CB-transplantatie (CGT) was het gebruik van twee CB-donoren voor transplantatie, een "dubbele" CBT. Deze aanpak bleek veilig te zijn, resulteerde in een verminderde incidentie van primair transplantaatfalen en bracht het navelstreng transplantatie veld aanzienlijk vooruit, waardoor dit een standaardbenadering is geworden voor volwassen patiënten. Zelfs met een dubbele CB-transplantaat waarbij de celdosis wordt verhoogd, is er echter nog steeds een aanzienlijke vertraging in het herstel van het hematopoëtische systeem. Geïnfundeerde CD34+-celdosis wordt beschouwd als de belangrijkste voorspeller van de kinetiek van myeloïde engraftment. Bovendien lopen navelstreng transplantatie patiënten een hoger risico op vroege transplantatie gerelateerde sterfte (TRM), vooral bij die patiënten met een tijd tot neutrofielen engraftment van ≥ 26 dagen. Bovendien is aangetoond dat een neutrofielen getal van > 100 op een bepaalde dag na stamceltransplantatie een kritische drempel is voor een verminderd risico op sterfte vóór dag 100 na

transplantatie. De aanzienlijke vertraging in myeloïde herstel die wordt waargenomen bij navelstreng transplantatie ontvangers blijft dus een kritieke barrière voor succesvolle resultaten in de navelstreng transplantatie setting.

Strategieën die gericht zijn op het verkorten van de tijd tot herstel van neutrofielen en bloedplaatjes na navelstreng transplantatie zijn belangrijk voor een effectieve vermindering van het hoge risico op transplantatie gerelateerde sterfte dat wordt ervaren door navelstreng transplantatie ontvangers en voor het verbeteren van de algehele overleving (OS) en is een gebied van klinische behoefte .

Excellthera-001-CB (ECT-001-CB) is een technologie die expansie van CB-eenheden mogelijk maakt, gebaseerd op het gebruik van een klein molecuul, UM171, en een geoptimaliseerd kweekstelsel.

UM171 werd geïdentificeerd en er werd gerapporteerd dat het de hematopoietische stamcel expansie actief bevordert terwijl het de differentiatie van CD34+CD45RA--cellen voorkomt. De toepassing van UM171 op CB-expansie is succesvol gebleken bij muizen, waarbij de infusie van navelstrengbloed geëxpandeerd met UM171 in het fed-batch-systeem in NSG-muizen liet zien dat deze muizen langdurige (tot 30 weken) menselijke multilineage-engraftment hadden. Deze cellen konden opnieuw worden getransplanteerd wat hun vermogen tot zelfvernieuwing aantoonde en daarbij was er sprake van een niet-tumorigeen veiligheidsprofiel. Door hematopoietische stamcellen te expanderen, stelt het gebruik van UM171 klinici in staat om kleinere navelstrengunits te selecteren die ook de beste HLA-match bevatten om complicaties te minimaliseren, om langdurige engraftment in vivo te garanderen en om beide te vergroten met een betere overleving en kwaliteit van leven. Een volledige beschrijving van de in vitro en in vivo experimenten, inclusief immuunrestitutie, farmacokinetiek, toxiciteit en veiligheidsstudies, uitgevoerd met verhoogde doses UM171 is beschikbaar in de ECT-001 Investigator's Brochure.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517583-36-01 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primair:

- 1) Veiligheid (inclusief beoordeling van de mate van transplantaatfalen) en haalbaarheid van het toedienen van een enkelvoudig ECT-001-geëxpandeerd navelstrengbloed bij patiënten met acute leukemie/myelodysplasie met hoog en zeer hoog risico
- 2) Evalueer de recidievrije overleving 1 en 2 jaar na transplantatie bij een groep patiënten met acute leukemie/myelodysplasie met een hoog risico

Secundair:

- 1) Kinetiek van hematologische implantatie (inclusief implantatie van

neutrofielen en bloedplaatjes) na infusie van een enkel ECT-001-geëxpandeerd navelstrengbloed.

2) Incidentie van transplantatiegerelateerde mortaliteit op dag 100 en 1 jaar na transplantatie.

3) Incidentie van acute en chronische GVHD volgens NIH-criteria 2 jaar na transplantatie

4) Incidentie van infectieuze complicaties van graad 3 of hoger

5) Incidentie van pre-engraftment/engraftment-syndroom dat therapie vereist

Onderzoeksopzet

Prospectieve, eenarmige, open-label, multicenter, niet-gerandomiseerde fase II-studie.

Onderzoeksproduct en/of interventie

De expansie en transplantatieprocedure kan als volgt worden samengevat: De te expanderen navelstreng bloed eenheid wordt ongeveer 15 dagen voor de transplantatie ontdooid en ondergaat CD34+-selectie. Het CD34-product is gecryopreserveerd en zal op dag 0 (dag van transplantatie) worden ontdooid en geïnfundeerd. Het CD34+-product zal in kweek worden gebracht met UM171 voor een expansie van 7 dagen, gecryopreserveerd en zal worden ontdooid en geïnfundeerd op dag 0. Als de geëxpandeerde navelstreng bloed eenheid en/of CD34-componenten niet voldoen aan de vrijgavecriteria, zal een niet-gemanipuleerde navelstreng bloed eenheid worden toegediend. Er zijn per protocol twee voorbereidende conditioneringsregimes toegestaan: • Regime A: hoge dosis bestaande uit 1320 cGy TBI + fludarabine + cyclofosfamide (18 tot < 45 jaar oud) • Regime B: verminderde dosis bestaande uit 400 cGy TBI + Fludarabine + Cyclofosfamide + Thiotepa (18 tot < 70 jaar oud). Patiënten krijgen standaard ondersteunende zorg, groeifactoren en GVHD-profylaxe (tacrolimus en MMF)

Inschatting van belasting en risico

Dit wordt uitgebreid beschreven in protocol 4.4 Potential risks and benefits of ECT-001-CB expansion

Contactpersonen

Publiek

ExCellThera inc

Chemin de Polytechnique 2950
Montreal H3T 1J4

CA

Wetenschappelijk

ExCellThera inc

Chemin de Polytechnique 2950
Montreal H3T 1J4
CA

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) leeftijd 18-65 jaar
- 2) hoog of zeer hoog risico hematologische maligniteit, gedefinieerd als:
 - a. Acute Myeloïde Leukemie:
 - i. Primair inductie falen (geen CR or CRi na ≥ 2 kuren van intensieve inductie therapie of na ≥ 1 inductie met hoge dosis Ara-C)
 - ii. Chemo refractaire relapse (geen CR of CRi na 1 chemo intensieve behandeling)
 - iii. Relapse na allogene or autologe transplantatie.
 - iv. Hoog risico AML in CR1 volgens definitie European Leukemia Net (ELN)
 - v. $\geq$ CR2
 - vi. aanwezigheid van MRD ten tijde van transplantatie
 - b. Acute Lymfatische Leukemie
 - i. Primair inductie falen (≥ 2 inductie kuren)
 - ii. Hoog risico ALL in CR1: Ph-like ALL of een andere slecht risico kenmerk
 - iii. $\geq$ CR2
 - iv. Chemorefractaire relapse (minimaal 1 intensieve inductie chemotherapie)
 - v. Relapse na allogene of autologe transplantatie

vi. aanwezigheid van MRD ten tijde van transplantatie

c. Myelodysplastisch syndroom (MDS):

i. Relapse na allogene of autologe transplantatie

ii. $\geq 10\%$ blasten binnen 30 dagen na start conditionering

iii. slecht risico cytogenetica

iv. CMML met een hoge of intermediaire HCT-specifieke CPSS score

v. Stabiele ziekte (geen CR/PR/Hi) na 6 cycli azacitidine (of andere demethylating agent)

vi. Progressieve ziekte onder azacitidine (of andere demethylerende therapie)

d. Chronisch Myeloïde Leukemie: Patiënten met blastencrisis.

3) Beschikbaarheid van 2 UCBs $\geq 4/6$ HLA match (zie protocol voor details)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1) Allogene myeloablatieve transplantatie in de voorafgaande 6 maanden.

2) Autologe stamceltransplantatie in de voorafgaande 6 maanden.

3) Actieve or recente (binnen 6 maanden) invasieve schimmel infectie zonder consult en akkoord infectioloog.

4) De aanwezigheid van een andere maligniteit met een verwachte overleving minder dan 75% bij 5 jaar.

5) HIV positief.

6) Hepatitis B or C infectie met meetbare virus load.

7) Levercirrose

8) Zwangerschap, vrouwen die borstvoeding geven of geen bereidheid tot het gebruik van adequate contraceptie.

9) Deelname aan een studie met een onderzoeksmiddel binnen 30 dagen voor start in deze studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland
Status: Werving gestart
(Verwachte) startdatum: 23-01-2023
Aantal proefpersonen: 5
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen allogene

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-11-2022
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 09-11-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-11-2022
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 07-02-2023
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 15-05-2023
Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-09-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-07-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-08-2024
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
CTIS	CTIS2024-517583-36-01
EudraCT	EUCTR2022-002458-26-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04103879
CCMO	NL81857.000.22