

Onderzoek naar de farmacokinetiek/farmacodynamiek van Campath® (Alemtuzumab) bij kinderen/adolescenten die een stamceltransplantatie ondergaan (ARTIC).

Gepubliceerd: 22-11-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Het primair doel Het primaire doel van dit onderzoek is om te bestuderen of er bij kinderen en adolescenten die met een standaard Campath® (Alemtuzumab) dosering voor allogene stamceltransplantatie worden behandeld verschillen zijn in de hoeveelheid...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Hemoglobinopathiën
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON55607

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ARTIC onderzoek

Aandoening

- Hemoglobinopathiën
- Immunostelselaandoeningen, congenitaal
- Immunodeficiëntiesyndromen

Synoniemen aandoening

Het onderzoek bestudeert een aantal ernstige erfelijke bloedziekten waarbij abnormale rode bloedcellen (bijv. sikkelcelziekte, thalassemie) en/of witte bloedcellen (bijv. gecombineerde

immundeficiëntie [SCID] die wordt gekarakteriseerd door een gebrek aan functionele T-lymfocyten) worden aangemaakt. Deze ziekten zullen behandeld worden met behulp van een donorstamceltransplantat

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Leiden University Medical Center;The Netherlands; Children's Research Center of Zurich;Switzerland; private charitable foundations (Wolfermann-Nägeli private foundation;Zurich;Switzerland; Aldo e Cele Daccò private foundation;Lugano;Switzerland;EMDO private foundation;Zurich;Switzerland).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: - Campath/Alemtuzumab, - farmacokinetiek/farmacodynamiek, - graft-versus-host ziekte, - herstel van de afweer

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De belangrijkste onderzoeksvariabelen zijn de bloedconcentraties van Campath® (Alemtuzumab). Deze worden 15-30 minuten voor (met uitzondering van de eerste behandeling) en na iedere Alemtuzumab behandeling gemeten, evenals op de dag van de stamceltransplantatie (dag 0), op dag +1/+7/+14/+21 na de stamceltransplantatie alsook 4 en 6 weken na stamceltransplantatie.

Secundaire uitkomstmaten

- Het immuunherstel
- De volgende parameters worden 2, 3, 4, 6, 8, 10 en 12 weken na stamceltransplantatie gemeten: lymfocyten, neutrofielen, monocyten, T-cellen (totaal, CD4+ en CD8+ subgroepen, CD4+/CD8+ verhouding)
- Neutrofielen (CD15+ cellen) engraftment
- Het herstel van de CD4+ T-cellen

- Het herstel van de CD8+ T-cellen

- Het chimerisme-onderzoek van de perifere mononucleaire bloedcellen 4, 8 en 12 weken na stamceltransplantatie en 6, 9 en 12 maanden na stamceltransplantatie;

- De incidentie en scoring van acute en chronische graft-versus-host-ziekte;

- De algehele overleving;

- De complicatie-vrije overleving (er is geen tweede stamceltransplantatie nodig);

- De incidentie van behandeling gerelateerde mortaliteit (TRM);

- De incidentie van *graft failure* die is gedefinieerd als geen engraftment of afstoting van de donorcellen;

- De incidentie van donor lymfocyten infusie (DLI) binnen de eerste 100 dagen;

- De incidentie van virale infecties (bijv. cytomegalovirus, adenovirus) binnen de eerste 100 dagen;

- De incidentie van bacteriële, parasitaire en schimmelinfecties binnen de eerste 100 dagen;

- De incidentie van auto-immuun reacties (bijv. auto-immuun cytopenie) binnen de eerste 10 jaren na stamceltransplantatie;

- De incidentie van secundaire endocriene stoornissen (bijv. hypothyreosis).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Patiënten die aan ernstige erfelijke ziekten van het bloed- en/of immuunsysteem lijden, hebben als gevolg daarvan een slechte levenskwaliteit en een verminderde levensverwachting. Zij zullen behandeld kunnen worden met behulp van een allogene stamceltransplantatie die door gezonde donorstamcellen een

nieuw krachtig bloed- en immuunsysteem herstelt. Een donorstamceltransplantatie is de enige curatieve behandeling, maar daarvoor moet een intensieve therapie (zogenaamde conditionering) met afweer onderdrukkende medicijnen en chemotherapie gegeven worden. Het risico van ernstige complicaties zoals infecties, graft-versus-host ziekte en sterfte is groot.

Campath® (de werkzame stof heet Alemtuzumab) is een antistof die is gericht op het antigeen CD52 dat tot expressie komt op bepaalde immuun cellen (bijv. T-cellen, B-cellen, NK-cellen). In de context van een stamceltransplantatie zorgt Campath® (Alemtuzumab) voor de depletie van deze (met name T-cellen) in het bloed van patiënten, om het optreden van afstoting van de donor cellen en graft-versus-host ziekte te voorkomen. Maar Campath® kan bij langdurige aanwezigheid in het bloed ook mogelijk leiden tot vertraagd herstel van de afweer, infecties en auto-immuunziekten.

Campath® (Alemtuzumab) wordt al vele jaren voor de standaardbehandeling (*standard of care*) van kinderen gebruikt en is onderdeel van de behandelprotocollen die worden aanbevolen door de EBMT. Uit de bevindingen van eerdere onderzoeken naar Campath® (Alemtuzumab) bij andere categorieën transplantatie patiënten is gebleken dat er bij een standaarddosering grote verschillen zijn in de halfwaardetijd en klaring van dit medicijn en ten slotte in de hoeveelheid Campath® (Alemtuzumab) die in het bloed te meten is.

De primaire Hypothese

Er bestaat een grote interindividuele variabiliteit van Campath® (Alemtuzumab) bij kinderen die getransplanteerd worden voor niet-oncologische ziekten van het bloed- en afweersysteem en die behandeld worden volgens bestaande standaardprotocollen.

De secundaire Hypothese

De variabele Campath® (Alemtuzumab) blootstelling is van invloed op het immuunherstel, de incidentie van gemengd chimerisme, het ontstaan van graft-versus-host-ziekte, het optreden van infecties/auto-immuunreacties/secundaire endocriene stoornissen.

Doel van het onderzoek

Het primair doel

Het primaire doel van dit onderzoek is om te bestuderen of er bij kinderen en adolescenten die met een standaard Campath® (Alemtuzumab) dosering voor allogene stamceltransplantatie worden behandeld verschillen zijn in de hoeveelheid Campath® (Alemtuzumab), in de halfwaardetijd en klaring van dit medicijn. Deze hoeveelheid is in het bloed te meten.

Op basis van deze metingen en resultaten willen we een computermodel ontwikkelen om voor de individuele patiënt de optimale Campath® (Alemtuzumab) dosering kunnen voorspellen.

De secundaire vraagstelling

Tevens wordt er gekeken of er een verband is tussen de individueel gemeten Campath® (Alemtuzumab) blootstelling van de proefpersonen en de klinische uitkomsten (het herstel van het immuunsysteem, de incidentie van gemengd chimerisme, het ontstaan van graft-versus-host-ziekte, het optreden van infecties/auto-immuunreacties/secundaire endocriene stoornissen).

Onderzoeksopzet

Internationale multicenter observationele studie.

Inschatting van belasting en risico

In ons onderzoek bestuderen we kinderen die een ernstige erfelijke ziekte van het bloed- en/of immuunsysteem hebben en daarom een allogene stamceltransplantatie moeten ondergaan. Een vergelijkbaar onderzoek met volwassenen is niet mogelijk omdat stamceltransplantatie voor deze aandoeningen vrijwel uitsluitend op de kinderleeftijd wordt uitgevoerd.

Kinderen met aangeboren ernstige immunologische of hematologische stoornissen dragen een zware ziektelast en zonder definitieve behandeling is de aandoening meestal fataal. Allogene hematopoëtische stamceltransplantatie is een uiterst effectieve manier om de immuno- en hematopoëse te herstellen.

In deze studie zal de invloed van Campath® (Alemtuzumab) op de klinische uitkomst bij kinderen nauwkeurig worden onderzocht. Campath wordt toegediend om lymphocyten te depletieren en afstoting te onderdrukken, maar kan bij langdurige aanwezigheid ook mogelijk leiden tot vertraagd herstel van de afweer. Door het verzamelen van farmacokinetische gegevens over Campath, zal in de toekomst een nauwkeuriger dosering mogelijk worden. De farmacokinetiek zal worden bestudeerd in kinderen die Campath toegediend krijgen als onderdeel van de standaard behandeling om extra belasting en ongemak te minimaliseren.

Voor dit onderzoek zullen bloedafnames gepland worden op de dagen waarop de Campath® (Alemtuzumab) toegediend wordt en gedurende de eerste 6 weken na stamceltransplantatie. Er zijn in totaal 12 (maximaal 16) bloedafnames voor dit onderzoek nodig, waarvan er maximaal 5-9 naast de normale routine worden uitgevoerd. Per afname zal 2 ml (extra) bloed worden afgenomen. Alle patiënten hebben een centrale veneuze katheter waardoor geneesmiddelen standaard worden toegediend en ook de gebruikelijke bloedafnames worden uitgevoerd, evenals de bloedafnames voor deze studie. De patiënten hoeven niet extra geprikt te worden.

Dit observationele onderzoek zal uitsluitend worden uitgevoerd in nationale referentiecentra voor pediatrische immunologische/hematologische aandoeningen,. Alleen onderzoekers en medisch personeel die ervaring hebben met het werken met kinderen, zullen direct betrokken zijn bij de zorg voor patiënten.

De overige bloedbepalingen (bijv. het herstel van het afweersysteem) zijn standaard onderdeel van de allogene stamceltransplantatiebehandeling. Er zijn hiervoor dus geen extra bloedafnames nodig en deze vormen dan ook geen extra belasting voor de patiënten.

De extra verzameling van een beperkt aantal (5 tot maximaal 9) bloedmonsters voor farmacokinetische analyses kan uiteindelijk leiden tot een licht verhoogd risico op het ontwikkelen van een centrale veneuze lijninfectie. We beschouwen dit risico echter als zeer laag.

We zijn van mening dat de deelname aan dit onderzoek een verwaarloosbaar risico en een lichte belasting voor onze jonge patiënten met zich meebrengt.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2333 ZA
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- De diagnose van een ernstige erfelijke bloedziekte (bijv. sikkelcelziekte, thalassemie) en/of van een ernstige erfelijke ziekte van het immuunsysteem (bijv. gecombineerde immuundeficiëntie *SCID*, Hemofagocytair syndroom *HLH*, Chronische granulomateuze ziekte *CGD*) moet gesteld zijn. Deze ziekten zullen behandeld worden met behulp van een allogene stamceltransplantatie volgens de standaard van de EBMT, de Europese organisatie voor bloed en beenmergtransplantatie;
- Voor deze stamceltransplantatie komen kinderen van 0 tot 18 jaar in aanmerking;
- De standaardbehandeling met Campath® (Alemtuzumab) vindt plaats via een infuus als onderdeel van een conditioneringsschema met Busulfan of Treosulfan (reduced intensity schema) voor allogene stamceltransplantatie;
- dit onderzoek betreft donoren en hematopoietische stamcellen van alle soorten;
- de stamceltransplantatie wordt uitgevoerd in het ziekenhuis dat aan het onderzoek deelneemt;
- de schriftelijke toestemming van de ouders en van de patiënt vanaf 12 jaar is van tevoren gegeven;
- dit onderzoek betreft ook patiënten die meerdere stamceltransplantaties moeten ondergaan. Zij moeten echter een minimum interval van 3 maanden zonder serotherapie voor de volgende stamceltransplantatie hebben.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- patiënten die niet aan bovengenoemde inclusiecriteria voldoen;
- patiënten met overgevoeligheid voor Alemtuzumab;
- patiënten die een behandeling met andere serotherapie middelen (bijv. met anti-thymocyte globulin *ATG*) binnen dezelfde behandeling voor stamceltransplantatie moeten ondergaan;
- patiënten van wie bekend is dat zij het HIV-positief zijn;
- patiënten bij wie ernstige infecties voor allogene stamceltransplantatie niet gecontroleerd zijn;
- patiënten met actieve oncologische ziekten;
- zwangere patiënten en patiënten die borstvoeding geven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	01-03-2020
Aantal proefpersonen:	15
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-11-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-04-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Leiden-Den Haag-Delft (Leiden)
	metc-ldd@lumc.nl

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

ID: 22218

Bron: Nationaal Trial Register

Titel:

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL68506.058.19

Resultaten

Einddatum onderzoek: 31-12-2022

Datum resultaten gemeld: 09-05-2023

Totaal aantal deelnemers: 7

Datum eerste publicatie onderzoek

04-04-2023