

Toediening van ex vivo gegenereerde allogene natural killer cellen in combinatie met subcutaan IL-2 in patiënten met acute myeloïde leukemie: een fase I/IIa studie

Gepubliceerd: 04-03-2020 Laatste bijgewerkt: 30-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515357-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. De studie is verdeeld in 2 fasen. Het doel van de eerste fase is de veiligheid en toxiciteit te onderzoeken van de toediening van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55708

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

NK4AML

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

Acute myeloïde leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Radboud Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: KWF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute myeloïde leukemie, Immuuntherapie, Natural killer cell

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Fase 1: patiënten zullen intensief gecontroleerd worden op toxiciteit gebruik maken van de CTCAE toxiciteit criteria en graft versus host ziekte classificatie criteria. Op basis hiervan wordt bepaald of er sprake is van dosis beperkende toxiciteit (DLT). Indien 1 patiënt in het cohort van een bepaalde dosis een DLT ervaart zal het cohort uitgebreid worden naar 6 patiënten. De maximaal verdraagbare dosis is de dosis waarbij minder dan 2 patiënten in een cohort van 6 patiënten een DLT ervaren.

Fase 2: hierin zal de klinische effectiviteit bepaald worden van natural killer cel toediening in combinatie met IL-2. Effectiviteit is gedefinieerd als een partiële of complete respons zoals gedefinieerd is in de ELN criteria.

Secundaire uitkomstmaten

- Overleving en expansie van de natural killer cellen na toediening, met en zonder IL-2. In fase 2 van de studie wordt een succesvolle expansie gezien als een absoluut aantal van 100 NK cellen afkomstig van de donor per ul bloed op dag 7 en/of 14 na toediening.
- Functionele activiteit van de donor natural killer cellen in bloed en

beenmerg, met of zonder toediening van IL-2, gebruik maken van flow cytometry en CD107a degranulatie en IFN γ secretie assays.

- Evaluatie van IL-2 plasma levels en cytokine concentraties voor en na toediening van IL-2, die gecorreleerd zullen worden aan lymfocyten aantal en natural killer cel overleving en expansie.
- Aantal patiënten dat op dag 28 na NK cel toediening in aanmerking komt voor allogene stamceltransplantatie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

AML is het meest voorkomende type van acute leukemie in volwassenen en de incidentie neemt toe met de leeftijd. Ondanks (agressieve) behandeling blijft de prognose slecht, waarbij momenteel slechts 35-40% van de jongere en 5-15% van de oudere AML patiënten nog in leven zijn 5 jaar na diagnose. Daarom zijn nieuwe behandelmethoden noodzakelijk. Allogene natural killer cell-gebaseerde immuuntherapie is een veel belovende adjuvante behandeling met relatief weinig bijwerkingen. Echter het therapeutische effect kan en moet nog verder verbeterd worden. In een vorige studie hebben we laten zien dat toediening van ons NK-cel product aan een oudere AML populatie veilig was. Deze studie liet ook zien dat de NK cellen tijdelijk in het lichaam aanwezig zijn. In deze studie willen we daarom het NK-cel product combineren met IL-2, een groeifactor en activator voor NK cellen.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-515357-16-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

De studie is verdeeld in 2 fasen.

Het doel van de eerste fase is de veiligheid en toxiciteit te onderzoeken van de toediening van gecryopreserveerde RNK001 natural killer cellen, met en zonder toediening van IL-2 in patiënten met AML, nadat ze immuunremmende medicatie hebben gekregen. In deze fase zullen we de maximaal verdraagbare dosis IL-2 bepalen.

Het doel van de tweede fase is het effect van toediening van RNK001 NK cellen

in combinatie met IL-2 op de ziekte activiteit te bepalen in patiënten met AML.

Onderzoeksopzet

Nadat patiënten informed consent hebben ondertekend wordt er gekeken of patiënt aan alle inclusiecriteria voldoet. 6 dagen voor de geplande NK cel toediening wordt patiënt opgenomen in het ziekenhuis en krijgt hij/zij gedurende 3 dagen chemotherapie ter voorbereiding op de NK cel toediening. Na de NK cel toediening krijgen patiënten 6 keer om de dag een subcutane injectie met IL-2, beginnend op de dag van NK-cel toediening. Patiënten blijven in het ziekenhuis tot en met de laatste IL-2 toediening.

Fase 1: 3 cohorten van 3 patiënten die IL-2 in oplopende dosis krijgen (0, 3.0, 6.0 x 10⁶ IU/dosis). Toxiciteit zal gescoord worden tot 28 dagen na toediening van de natural killer cellen. 28 dagen na toediening van de natural killer cellen van de laatste patiënt van een bepaald cohort kan een nieuw cohort gestart worden.

Fase 2: fase 2 bestaat uit 2 stages; indien 3 of meer van de 8 patiënten uit stage 1 een respons laten zien, die bepaald wordt op 28 dagen na toediening van de natural killer cellen, zal stage 2 starten, waarin een additionele 10 patiënten geïncubeerd worden om de exacte respons rate te bepalen. Indien minder dan 3 patiënten een respons laten zien in stage 1 zal de studie gestaakt worden.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Ter voorbereiding op de NK-cel toediening krijgen patiënten gedurende 3 dagen chemotherapie, gevolgd door een eenmalige toediening van NK-cellen via een perifere infuus. Op 3 patiënten na, krijgen alle patiënten vervolgens 6 keer om de dag een subcutane injectie van IL-2. Follow up bestaat uit vena puncties en in totaal 3 keer (mogelijk 4 keer) een beenmergaspiratie, gecombineerd met 2 keer (mogelijk 3 keer) een beenmergbiopsie.

Inschatting van belasting en risico

Ten gevolge van de chemotherapie zijn patiënten vatbaar voor infecties die antibiotische behandeling kunnen vereisen. Daarnaast kunnen bloedtransfusies noodzakelijk zijn.

NK-cel therapie is tot dusver veilig gebleken. Patiënten ervaren relatief milde bijwerkingen. In theorie zou een afstotingsreactie op kunnen treden, wat tot nu toe nog niet gezien is.

Toediening met IL-2 kan gepaard gaan met griepachtige verschijnselen, schommelingen in bloeddruk en huiduitslag op de plaats van injectie.

Contactpersonen

Publiek

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Radboud Universitair Medisch Centrum

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6525 GA
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)

Patiënten met MDS met toename van blasten, MDS/AML or AML (ELN 2022) die stabiele ziekte of niet snel progressieve ziekte hebben met of zonder ziekteremmende medicatie die op het moment van inclusie niet in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie.

- Leeftijd ouder dan 18 jaar
- WHO performance 0-2
- Levensverwachting langer dan 4 maanden

- Ondertekende toestemmingsverklaring
- Ziekteremmende medicatie is toegestaan tot 7 dagen voor toediening natural killer cellen (Hydrea tot 3 dagen voor toediening)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Progressieve ziekte indien voorafgaande behandeling
- Patiënten met immuunremmende medicatie of actieve graft versus host ziekte
- Patiënten met actieve infecties
- Ernstige cardiovasculaire, pulmonale, renale, hepatische, neurologische of psychiatrische comorbiditeit
- Patiënten met chemotherapie of interferon-alpha behandeling
- Zwangerschap of borstvoeding

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 03-12-2020

Aantal proefpersonen: 23

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Somatische cellen allogene

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: interleukine-2

Generieke naam: proleukine
Registratie: Geregistreerd voor een andere indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-03-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-05-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-09-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-11-2020
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:	10-02-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-08-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-09-2021
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)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-05-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	17-10-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2024
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

ID: 25848

Bron: NTR

Titel:

In overige registers

Register	ID
CTIS	CTIS2024-515357-16-00
EudraCT	EUCTR2019-001929-27-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04347616
CCMO	NL67150.000.19