

Een fase I/II studie naar dendritische celvaccinatie tegen WT1 na een navelstrengbloed stamceltransplantatie in kinderen en jongvolwassenen met acute myeloïde leukemie: de U-DANCE-tegen-AML studie

Gepubliceerd: 26-03-2018 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517922-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Hoewel dendritische celvaccinaties eerder gebruikt zijn in allo-transplantatie settings, zijn er geen eerdere studies met CBDC...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON55718

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

U-DANCE-tegen-AML

Aandoening

- Leukemieën

Synoniemen aandoening

AML: Acute Myeloïde Leukemie / kanker van het bloed en beenmerg

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Overige ondersteuning: NWO (ZonMW), KiKa

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Acute myeloïde leukemie, dendritische celvaccinatie, kinderen, navelstrengbloed stamceltransplantatie, recidief/ refractair

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Deel A: Veiligheid: Frequentie van DLTs vanaf de eerste vaccinatie ($t = 0$) tot 84 dagen na de derde CBDC vaccinatie

Deel B: Activiteit: Een jaar WT1+ AML recidief-vrije overleving vanaf de 1e vaccinatie, vergeleken met historische controles.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire eindpunten (deel A)

- Door behandeling ontstane ongewenste voorvallen (TEAEs), vanaf het begin of toegenomen in ernst na de 1e vaccinatie
- Een jaar cumulatieve incidentie van WT1-specifieke immunitiet na de 1e vaccinatie
- Een jaars algehele overleving, vanaf de 1e vaccinatie
- Een jaars WT1 + AML relapse-vrije overleving, vanaf de 1e vaccinatie

De secundaire eindpunten (deel B):

- TEAEs, vanaf het begin of toegenomen in ernst na de 1e vaccinatie
- Een jaar cumulatieve incidentie van WT1-specifieke immunitiet na de 1e

vaccinatie

- Een jaar algehele overleving van de eerste vaccinatie

De verkennende eindpunten (deel B):

- Wijzigingen van de algemene immuun parameters tussen de monsters die genomen zijn vóór en degenen die genomen zijn na de eerste vaccinatie zijn tot één jaar follow-up.
- Expressie van remmende (immuun checkpoint) moleculen op de AML in het geval van recidief die zich voordoet na de eerste vaccinatie tot één jaar follow-up
- WT1 T cel reactie in beenmerg
- Vroege kosten effectiviteitsanalyse

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ontwikkeling van nieuwe (immuun) therapieën met als doel het verlagen van het aantal recidieven (momenteel 50%) is van uiterst belang om de overlevingskansen te verbeteren in kinderen en jong volwassenen met acute myeloïde leukemie (AML) die een stamceltransplantatie ondergaan (in dit geval een navelstrengbloed transplantatie).

Het is onze hypothese dat een met tumor-antigeen belaadde dendritische celvaccin gekweekt uit het navelstrengbloed (CBDC) gecombineerd met de intrinsieke anti-leukemische en proliferatieve capaciteit van de T cellen in het getransplanteerde navelstrengbloed zal leiden tot in een snelle proliferatie en differentiatie van tumor-antigeen specifieke cytotoxische T lymfocyten. Wilms tumor 1 (WT1) is een tumoreiwit dat tot overexpressie komt in de meerderheid van de AMLen. Om die reden zal het CBDC vaccin worden beladen met dit tumor antigeen door middel van pulsen met een WT1 peptide pool. Deze beladingsstrategie maakt gebruik van twee verschillende antigeenbeladingsroutes en verzekerd daarmee een maximale MHC klasse I en II presentatie zonder verdere HLA restricties. Dit zal leiden tot de inductie van WT1-specifieke CD8 en CD4 responsen, welke nodig zijn voor de inductie van

immunologisch geheugen en een optimale anti-tumor immuniteit.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2024-517922-24-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Hoewel dendritische celvaccinaties eerder gebruikt zijn in allo-transplantatie settings, zijn er geen eerdere studies met CBDC vaccinatie na navelstrengbloed transplantatie. De studie is om die reden in 2 delen (deel A en B) verdeeld:

Deel A primaire doelstelling:

- Het vaststellen van de veilige dosis voor CBDC vaccinatie na navelstrengbloed transplantatie door te kijken naar het voorkomen van dosis-limiterende toxiciteit (DLT). De DLT evaluatie periode vindt plaats vanaf de eerste vaccinatie tot 84 dagen na de derde vaccinatie.

Deel A secundaire doelstellingen:

- Het vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de vaccinatie strategie
- Het vaststellen van het induceren of laten toenemen van WT1-specifieke immuniteit in elke gevaccineerde individu gedurende een jaar opvolging vanaf de 1e vaccinatie
- Het vaststellen van de overall overleving, 1 jaar na de 1e vaccinatie
- Het vaststellen van de WT1+ AML relapse-vrije overleving 1 jaar na de 1e vaccinatie

Deel B primaire doelstelling:

- Een toename aantonen in de WT1+ AML recidief vrije overleving door het WT1-belaadde CBDC vaccin, gedurende een jaar opvolging vanaf de eerste vaccinatie (hierbij gebruiken we een historisch cohort die geen CBDC vaccin heeft ontvangen, als referentie data voor het Simon-2-stage design)

Deel B: secundaire doelstellingen:

- Het vaststellen van de veiligheid en verdraagbaarheid van de vaccinatie strategie
- Het vaststellen van het induceren of laten toenemen van WT1-specifieke immuniteit in elke gevaccineerde individu gedurende een jaar opvolging vanaf de 1e vaccinatie
- Het vaststellen van de overall overleving, 1 jaar na de 1e vaccinatie

Deel B: verkennende doelstellingen:

- Het vaststellen van algemene (niet WT1-specifieke) immuun activatie in elke gevaccineerd individu gedurende een jaar opvolging vanaf de eerste vaccinatie vergeleken met immuniteits parameters voor de vaccinatie
- Het vaststellen van de expressie van remmende (immuun checkpoint) moleculen op de AML in het geval van recidief tijdens de jaar opvolging

- WT1 specifieke T cel responsen in beenmerg binnen het eerste jaar na vaccinatie
- Vroege kosteneffectiviteit van DC vaccinatie met behulp van gegevens van kwaliteit van leven, data en ziekenhuiskosten. Vergelijken met historische 2015-2023 cohort gegevens van getransplanteerde AML-patiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een single-arm open-label fase I / II interventiestudie in pediatrische en jongvolwassen AML patiënten gebruik makend van een "advanced therapeutic medicinal product" (ATMP): cord blood-derived dendritic cell (CBDC) vaccine"

Gegevens uit onze historische cohort van kinderen met een WT1 + AML die CBT zijn ondergaan wordt gebruikt als referentie groep voor primaire doelstelling: toename WT1+ AML recidief vrije overleving. Deze groep heeft precies dezelfde behandeling gehad (navelstrengbloed transplantatie na zelfde voorbereidende chemotherapie, GvHD profylaxe etc).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen drie WT1 15-meer-peptide-pool geladen CBDC-vaccinaties vanaf 8 weken na CBT elke 2 weken (vandaar week 8, 10 en 12 na CBT), na het vervullen van de vaccinatiecriteria voorafgaand aan de 1e vaccinatie. Het CBDC-vaccin zal worden gesplitst in twee gelijke doses die respectievelijk intradermaal en intraveneus worden toegediend.

Inschatting van belasting en risico

Potentiële belasting:

- De intradermale injecties kunnen worden ervaren als pijnlijk (hiervoor zullen we plaatselijke verdoving toepassen met behulp van *lidocaine-tetracaine* (Rapidan-pleisters).
- Herhaalde intradermale injectie kan leiden tot lokale huidreactie gekenmerkt door erythema.
- Gecombineerde intradermale en intraveneuze vaccinaties kunnen lichte vermoeidheid, koorts, koude rillingen, anorexia en spierpijn tot gevolg hebben op het moment van vaccinatie, maar deze verschijnselen zullen nooit langer aanhouden dan tot twee dagen na de vaccinatie en altijd binnen graad 1-2 vallen. Aangezien deze vaccinatie symptomen over het algemeen mild zijn, geen medische ingrepen vereisen en van korte duur zijn zal het optreden hiervan niet worden beschouwd als DLTs.

Potentiële voordelen:

- Hogere kans op aanhoudende complete remissie van AML
 - Langdurige overleving (lange termijn stabilisering van het ziekte niveau)
- Bij elkaar genomen is het onze mening dat de potentiële voordelen (minder

recidief en verbeterde overleving) opwegen tegen de mogelijke risico's.

Contactpersonen

Publiek

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584CS
NL

Wetenschappelijk

Prinses Máxima Centrum voor Kinderoncologie

Heidelberglaan 25
Utrecht 3584CS
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Adolescenten (16-17 jaar)

Volwassenen (18-64 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten met AML die in aanmerking komen voor een allogene stamceltransplantatie volgens standaard zorg richtlijnen, met een over-expressie van WT1 mRNA in aan AML monster (>50 kopieën WT1/ 10^4 kopieën ABL voor perifeer bloed en >250 kopieën WT1/ 10^4 kopieën ABL voor beenmerg) afgenomen bij de diagnose en/of relapse na inductie of consolidatie chemotherapie

-Indicatie voor navelstreng-allogene stamceltransplantatie volgens Prinses Maxima Centrum / UMC Utrecht richtlijnen

-Navelstrengbloed selectiecriteria: de 80% fractie van de unit moet een minimaal aantal kernhoudende cellen bevatten: 3×10^7 NC/Kg Criterium voor iedere match (voor invriezen). Bij voorkeur is de CD34+/kg dosis $>1 \times 10^5$ /Kg in de 80% fractie.

-De totale navelstrengbloed unit moet meer dan 7.5×10^6 total CD34 bevatten + voor invriezen

-Karnofsky/Lansky score ≥ 70

-Leeftijdsgrenzen voor deel A (veiligheid): ≥ 12 - ≤ 30 jaar (eerste drie patienten boven de 16 jaar), 0- ≤ 30 jaar voor deel B

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Patienten die zwanger zijn of borstvoeding geven of geen adequate anticonceptie willen gebruiken

- Bekende allergieën voor bestanddelen die gebruikt zijn tijdens het CBDC (uit navelstreng verkregen dendritische cellen) productieproces of voor lokale anesthesie Lidocaïne-tetracaine (Rapydan®) en EMLA® (lidocaine/ prilocaine) pleisters

- Patienten die geïncludeerd zijn in andere interventie studie die de eindpunten van deze studie kunnen beïnvloeden.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving nog niet gestart

(Verwachte) startdatum: 01-12-2023

Aantal proefpersonen: 54

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie: Geen registratie

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Somatische cellen allogeen

Soort: Geneesmiddel

Merknaam: CBDC vaccin

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 26-03-2018

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-11-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 28-04-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 03-06-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-01-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-01-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	08-02-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	14-06-2024
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	13-08-2024
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	CTIS2024-517922-24-00
EudraCT	EUCTR2018-000698-54-NL
Ander register	https://www.onderzoekmetmensen.nl/nl/trial/55718
CCMO	NL65115.000.18