

Behandeling van patiënten met laag-risico myelodysplastisch syndroom (MDS) door transplantatie van mesenchymale stromale cellen (MSCs) direct in het beenmerg (een fase I/II studie)

Gepubliceerd: 19-09-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het doel van deel 1 van het onderzoek is de veiligheid van 3 verschillende doses MSCs die direct in het beenmerg worden toegediend te bestuderen. In deel 2 van de studie worden mensen met de hoogste dosis behandeld om de effectiviteit van de directe...

Ethische beoordeling	Afgewezen
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37006

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PMDS28 / Transplantatie van mesenchymale stromale cellen in MDS.

Aandoening

- Hematopoëtische neoplasmata (excl. leukemieën en lymfomen)

Synoniemen aandoening

myelodysplastisch syndroom; pre-leukemie

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: KWF aanvraag wordt ingediend (juni ronde)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: mesenchymale stromale cellen (MSCs), myelodysplastisch syndroom (MDS), transplantatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

* De veiligheid van direct in de beenmergholte toedienen van MSCs bij laag en int-laag risico (volgens IPSS) MDS patienten

Secundaire uitkomstmaten

* Efficacy (CR, PR, Hematological Improvement, SD, PD) 3 maanden na toediening van MSC in de beenmergholte

* Efficacy (CR, PR, Hematological Improvement, SD, PD) 12 maanden na toediening van MSC in de beenmergholte

* Overall survival gemeten vanaf de datum van de eerste MSC infusie

* De kans op progressie van de laag risico MDS naar AML na MSC toediening in de beenmergholte

* Aantal en totale duur van ziekenhuisopnames en transfusie behoefte (rode bloedcel en trombocyten transfusies)

* Cytogenetische response in de CD34+ en de CD45- cel fracties bepaald middels FISH

* Bepaling van prognostische factoren voor respons

* Adverse events

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Myelodysplastisch syndroom (MDS) is een heterogene groep van beenmergaandoeningen gekenmerkt door bloedarmoede, lage aantallen bloedplaatjes en/of lage aantallen afweercellen in het bloed. In het beenmerg hebben cellen kenmerkende vormveranderingen (dysplasie). In Nederland worden ongeveer 500 nieuwe patiënten per jaar gediagnosticeerd. Op basis van het aantal blasten (hele jonge cellen) in het beenmerg, bepaalde cytogenetische afwijkingen en de ernst van de mate van tekort aan rijpe cellen in het bloed, kan MDS worden ingedeeld als hoog-risico of laag-risico. Bij patiënten met hoog-risico MDS heeft de ziekte de neiging over te gaan in acute myeloïde leukemie (AML). Deze patiënten worden daarom ook behandeld als AML patiënten. Patiënten met laag-risico MDS overlijden meestal aan beenmerg falen. Behalve "best supportive care" (bloedtransfusies, antibiotica), is geen standaard behandeling beschikbaar voor deze patiënten.

Hoewel de meeste onderzoeken naar MDS zijn gericht op bloedvormende stam- en voorlopercellen zijn er ook afwijkingen van het immuunsysteem en de micro-omgeving van het beenmerg beschreven bij MDS patiënten. Dit inzicht heeft geleid tot het gebruik van geneesmiddelen die het immuunsysteem moduleren (bijv. lenalidomide) of onderdrukken (bv ATG en/of ciclosporine). Echter, maar een beperkt aantal patiënten reageert op deze behandelingen en het is niet aangetoond dat deze middelen een verlenging van levensduur geven. Recentelijk hebben we de beschikking over mesenchymale stromale cellen (MSCs), afkomstig van gezonde donoren, die ook sterk immuun modulerende eigenschappen hebben. In tegenstelling tot de standaard immuun modulerende geneesmiddelen, geven MSCs een specifiekere en krachtigere modulatie van het immuunsysteem. Dit wordt geïllustreerd door onze positieve ervaring met MSCs bij de behandeling van steroïd-resistente graft-versus-host ziekte (GVHD). Daarnaast hebben MSCs een ander potentieel voordeel: MSC's, gekweekt uit beenmerg stroma, produceren bioactieve moleculen en kunnen de micro-omgeving van het beenmerg repareren. Dit is vooral interessant omdat afwijkingen in de micro-omgeving van het beenmerg als belangrijk onderdeel van de ziekte MDS worden beschouwd. Met behulp van MSCs kan dus zowel een specifieke en krachtige immuunmodulatie gecombineerd worden met herstel van de micro-omgeving van het beenmerg. Dit is vooral belangrijk, omdat in de dagelijkse klinische praktijk, de meeste patiënten met een laag-risico MDS maar weinig behandelingsopties hebben en deze patiënten uiteindelijk vaak overlijden aan MDS. Om MSCs in staat te stellen om de beenmerg micro-omgeving optimaal te repareren willen we bij deze studie de MSCs direct in het beenmerg toedienen. In eerdere studies met autologe stamcellen hebben we aangetoond dat de directe toediening in het beenmerg haalbaar is.

In dit voorstel willen we de veiligheid en werkzaamheid van intra-beenmerg transplantatie van MSCs bij laag-risico MDS patiënten bestuderen. Onze

hypothese is dat intra-beenmerg transplantatie van MSCs de normale bloedaanmaak bij deze patiënten zal verbeteren.

Aan deze klinische studie zijn verschillende afgeleide studies gekoppeld om uit te zoeken hoe MSCs de bloedaanmaak bij laag-risico MDS kunnen verbeteren.

Doel van het onderzoek

Het doel van deel 1 van het onderzoek is de veiligheid van 3 verschillende doses MSCs die direct in het beenmerg worden toegediend te bestuderen. In deel 2 van de studie worden mensen met de hoogste dosis behandeld om de effectiviteit van de directe toediening van MSC in het beenmerg te onderzoeken. We denken dat door het direct toedienen van MSCs in het beenmerg het afweersysteem wordt onderdrukt en dat de micro-omgeving van het beenmerg zich herstelt waardoor de aanmaak van bloed verbetert en de bloedwaarden zich zullen herstellen.

Daarnaast vindt er extra wetenschappelijk onderzoek plaats op bloed en beenmerg om inzicht te krijgen in het ontstaan van de ziekte en de behandeling ervan. Deze kennis is zeer belangrijk voor de ontwikkeling van nieuwe behandelingen.

Onderzoeksopzet

Deel 1: In totaal zullen 9 patiënten worden behandeld met oplopende doseringen MSCs die direct in het beenmerg worden toegediend. De eerste 3 patiënten krijgen een lage dosering, de volgende 3 patiënten krijgen een hogere dosering en de laatste 3 patiënten krijgen de hoogste dosering. De volgorde van inclusie zal de hoogte van de dosering bepalen.

Met de maximale dosis (ongeveer 1 miljoen MSCs per kg), via een normaal infuus toegediend, bestaat uitgebreide ervaring bij de behandeling van patiënten met andere aandoeningen. Deze ervaring leert dat toediening in de bloedbaan van MSCs veilig is.

Deel 2: In totaal zullen 20 patiënten worden behandeld met een bepaalde dosering MSCs die direct in het beenmerg wordt toegediend. Deze dosering is bepaald in een fase I studie. De maximale dosering MSCs die in de fase I studie wordt onderzocht bedraagt 1 miljoen MSC cellen per kg. Met deze dosering, via een normaal infuus toegediend, bestaat uitgebreide ervaring bij de behandeling van patiënten met andere aandoeningen. Deze ervaring leert dat toediening in de bloedbaan van MSCs veilig is.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Deel 1: In totaal zullen 9 patiënten worden behandeld met oplopende doseringen MSC die direct in het beenmerg worden toegediend. De eerste 3 patiënten krijgen een lage dosering, de volgende 3 patiënten krijgen een hogere dosering en de laatste 3 patiënten krijgen de hoogste dosering. De volgorde van inclusie zal de hoogte van de dosering bepalen. Met de

maximale dosis (1 miljoen MSC cellen per kg), via een normaal infuus toegediend, bestaat uit uitgebreide ervaring bij de behandeling van patiënten met andere aandoeningen. Deze ervaring leert dat toediening in de bloedbaan van MSC veilig is. Deel 2: In totaal zullen 20 patiënten worden behandeld met een bepaalde dosering MSC die direct in het beenmerg wordt toegediend. Deze dosering is bepaald in een fase I studie. De maximale dosering MSC die in de fase I studie wordt onderzocht bedraagt 1 miljoen MSC cellen per kg. Met deze dosering, via een normaal infuus toegediend, bestaat uit uitgebreide ervaring bij de behandeling van patiënten met andere aandoeningen. Deze ervaring leert dat toediening in de bloedbaan van MSC veilig is.

Inschatting van belasting en risico

Er is een kans dat de ziekte gunstig reageert op de directe toediening van MSC in het beenmerg. Hierdoor zou de hoeveelheid bloedtransfusies en infecties kunnen verminderen.

Een mogelijk nadeel van het onderzoek zou kunnen zijn dat de behandeling geen effect heeft ondanks dat de patient de directe toediening van MSC in het beenmerg heeft ondergaan. De toediening van MSC in het beenmerg zou, ondanks optimale pijnbestrijding, nog lichte pijnklachten kunnen geven.

Op standaard evaluatiemomenten 3 en 12 maanden na MSC infusie zal extra bloed en beenmerg worden afgenomen voor wetenschappelijk onderzoek. Voor het routine beenmergonderzoek zal beenmerg worden afgenomen van de linker en rechterzijde van de achterkant van de bekkenkam. Op andere evaluatiemomenten zal het bloedonderzoek worden gebruikt dat routine matig wordt afgenomen (en dus ook afgenomen zou worden als de patient niet mee zou doen met deze studie).

De informatie die uit dit onderzoek verkregen wordt kan in de toekomst bijdragen aan een betere behandeling van patiënten met een laag risico MDS.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6525 GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

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)

De volgende patienten kunnen deelnemen aan deze studie:

- Patienten met een laag risico MDS, bevestigd door aanvullend beenmerg onderzoek en een reden voor behandeling deelnemen. Laag risico betreft: MDS RCUD, MDS RARS, MDS RCMD, MDS RAEB-1 met een IPSS * 1. Reden voor behandeling is transfusie van tenminste 1 zakje rode bloedcellen (in verband met Hb < 6 mmol/l) in de 2 maanden voor inclusie.
- Patienten met MDS RCUD, MDS RARS, MDS RCMD, MDS RAEB-1 en een IPSS * 1 en een erythropoietine spiegel <500 iU/l met progressie na behandeling met erythropoietine.
- Patienten met MDS RCUD, MDS RARS, MDS RCMD, MDS RAEB-1 en een IPSS * 1 en verlies van chromosoom 5q die progressief zijn na behandeling met lenalidomide.
- Patienten met een goede performance score (0, 1 of 2)
- Patienten die schriftelijk toestemming hebben gegeven voor deelname aan deze studie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

De volgende patienten kunnen niet deelnemen aan deze studie:

- Patienten met MDS RCUD, MDS RARS, MDS RCMD, MDS RAEB-1 en een IPSS * 1 en een erythropoietine spiegel <500 iU/l die nog niet zijn behandeld met erythropoietine.
- Patienten met MDS RCUD, MDS RARS, MDS RCMD, MDS RAEB-1 en een IPSS * 1 en verlies van chromosoom 5q die nog niet zijn behandeld met lenalidomide.
- Patienten met MDS RCUD, MDS RARS, MDS RCMD, MDS RAEB-1 en een IPSS * 1 die

gedurende de laatste 6 maanden zijn behandeld met afweer onderdrukkende medicijnen (bijvoorbeeld prednison, ciclosporine)

-Patienten met een verminderde lever of nier functie. Dit is gedefinieerd als: ALT en/of AST > 2.5 x boven waarde van normaal; een bilirubine waarde > 2x boven waarde van normaal; een creatinine waarde van > 2 x boven waarde van normaal (na adequate hydratatie)

-Patienten die tevens een ernstige of ongecontroleerde andere ziekte hebben (bijvoorbeeld een infectie, slecht te reguleren suikerziekte, hoge bloeddruk, kanker etc.)

-Patienten met cardiale dysfunctie, zoals een hartinfarct gedurende de laatste 6 maanden, of een verminderde linker ventrikel ejectie fractie (<50% gemeten met MUGA scan of echo cor), of onstabiele angina pectoris of onstabiele hartritmestoornissen

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blindering: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Zal niet starten

Aantal proefpersonen: 29

Type: Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 19-09-2012

Soort: Eerste indiening

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

Afgewezen
Datum: 27-09-2012
Soort: Eerste indiening
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	EUCTR2012-002390-64-NL
CCMO	NL40819.000.12