

Fase I/II studie van "minor histocompatibility antigen (mHag) gebaseerde Dendritische cel (DC) vaccinatie na allogene stamceltransplantatie met als doel de veiligheid en effectiviteit van donor lymfocyte infusies te verbeteren

Gepubliceerd: 22-06-2012 Laatste bijgewerkt: 26-04-2024

Het hoofddoel van de studie is om de veiligheid en de effectiviteit vast te stellen van vaccinatie met Donor Dendritische cellen die beladen zijn met hematopietisch gerestricteerde mHags bij patiënten na een allogene stamceltransplantatie. Patiënten...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Plasmacelneoplasmata
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON37500

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

mHag donor DC vaccinatie bij hematologische maligne aandoeningen

Aandoening

- Plasmacelneoplasmata

Synoniemen aandoening

beenmerg en lymfeklieren, hematologische maligniteiten, kanker van bloed

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Utrecht

Overige ondersteuning: KWF UU 2011-5136

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: DC vaccinatie, Donor lymfocyten infusie, hematologische maligniteit, minor histocompatibility antigeen

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeks variabelen zijn het evalueren van de veiligheid, toxiciteit, het optreden van Graft versus Host ziekte en het induceren van een positieve response op de gecombineerde DLI + DC behandeling.

Secundaire uitkomstmaten

De immunologische effecten van de behandeling inclusief het onderzoek of er specifieke mHag responses worden geïnduceerd na de vaccinatie

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Voor veel patiënten met kwaadaardige hematologische ziekten is transplantatie met de stamcellen van een geschikte donor de enige therapie met kans op genezing. Het therapeutische effect van deze behandeling wordt met name veroorzaakt door de *killer* cellen (T lymfocyten) die al aanwezig zijn in het donor transplantaat. Deze cellen zijn in staat om kankercellen te herkennen aan hun specifieke celoppervlakte structuren (antigenen, minor histocompatibility antigenen : mHag) en om ze vervolgens te vernietigen. Donor lymfocyten (DLI) worden daarom vaak toegediend aan patiënten die niet goed reageren op transplantatie. Echter deze therapie gaat vaak gepaard met een ernstige en soms fatale complicatie: Graft versus Host ziekte. Deze ziekte ontstaat omdat de donor killer cellen ook de gezonde organen van de patient (zoals de lever, darm

en huid) kunnen aanvallen. Bovendien is bij veel patiënten het anti-tumor effect te zwak om de patiënt volledig te kunnen genezen. Een aannemelijke verklaring hiervoor is het ontbreken van een specifiek soort cellen, de antigeen presenterende cellen. De antigeen presenterende cel moet de donor killercellen stimuleren en activeren tegen de kanker cellen. De hypothese is dat het therapeutisch effect van toegediende killer T cellen (DLI) wordt verbeterd door gelijktijdige toediening van antigeen presenterende cellen (Dendritische cellen: DC) die beladen zijn met geschikte hematopietisch gerestricteerde mHags.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van de studie is om de veiligheid en de effectiviteit vast te stellen van vaccinatie met Donor Dendritische cellen die beladen zijn met hematopietisch gerestricteerde mHags bij patiënten na een allogene stamceltransplantatie. Patiënten komen in aanmerking als zij nog restziekte hebben na een donor lymfocyten infusie (DLI)

Onderzoeksopzet

Het betreft een fase I/II onderzoek met als primaire eindpunten veiligheid en effectiviteit van een gecombineerde DLI en DC vaccinatie bij patiënten met recidief of residuale ziekten na een donor stamceltransplantatie. en 1e DLI Studie eindpunten zijn graad 4 CTC toxiciteit, late onset Graft versus Host ziekte graad 3 en 4 en voor effectiviteit response criteria voor de verschillende maligne hematologische aandoeningen.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Geschikte patiënten zullen worden behandeld met een gecombineerde infusie van DLI en in het laboratorium gekweekte antigeen presenterende cellen die beladen zijn met de relevante antigenen. Patiënten met minimaal 1 relevante mismatch in de graft versus tumor richting komen in aanmerking (HA-1, HA-2, ACC-1, ACC-2, CD19L, PANE1, LRH-1, UTA2-1 or HB-1). De toediening van antigeen presenterende cellen zal tweemaal herhaald worden. Patiënten zullen worden onderzocht op het optreden van bijwerkingen, anti-tumor effect, invloed op het immuunsysteem en het ontwikkelen van specifieke afweerreacties tegen de gebruikte antigenen. Positieve uitkomsten van het onderzoek kunnen betekenen dat vaccinatie met antigenen die alleen op kwaadaardige cellen voorkomen een standaard behandeling wordt bij de behandeling van patiënten met kwaadaardige hematologische ziekten, met als uiteindelijk doel de kans op genezing te verhogen.

Inschatting van belasting en risico

Belasting: Patiënten zullen worden behandeld en gecontroleerd op de polikliniek wekelijks of 2 wekelijks voor de gebruikelijke controles waaronder lichamelijk onderzoek en bloedonderzoek en zonodig aanvullend rontgenonderzoek en

beenmergpuncties.

Extra studie procedures houden in: 3 DC vaccinaties met een interval van 2 weken en bloedafnames om de immunologische effecten te beoordelen: 40 ml bloed week -2 en ook op week 0,1,2,4,10,14 en 2 na de 1e vaccinatie en DTH testen 2 weken na de 3e vaccinatie

Risico van de vaccinatie is de inductie van Graft versus Host ziekte. Om dit risico zo klein mogelijk te maken zal dezelfde T cel dosis worden toegediend als welke bij de voorafgaande DLI is gegeven en er zal ook een interval van minimaal 10 weken worden aangehouden tussen de 1e en 2e DLI bij de 1e 3 patiënten. In een voorafgaande studie fase I/II studie met onbeladen DCs trad geen toxiciteit op (GvHD). Omdat in de huidige studie hematopietisch gerestricteerde mHags gebruikt worden verwachten we geen toxiciteit, maar kunnen dit niet geheel uitsluiten.

Voordeel: Een 2e DLI met een hogere dosis T cellen is de standaard behandeling voor patiënten die niet hebben gereageerd op een 1e DLI. Deze procedure is geassocieerd met een aanzienlijk risico op ernstige soms fatale GvHD. Als de voorgestelde behandeling effectief en veilig is kunnen aanhoudende remissies worden bereikt bij patiënten met een anderszins mogelijke fataal verloop van hun ziekte

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelberglaan 100
Utrecht 3584CX
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)

1. Patienten met meetbare ziekte na een voorafgaande DLI welke is gegeven voor persisterende of recidief maligne ziekte na een Allogene-SCT. Reinductie behandeling ingeval van snel progressieve ziekte (bv AML) is toegestaan.
2. Ontvanger en donor met tenminste 1 relevante mismatch in mHags HA-1, HA-2, ACC1, ACC2, PANE1, LRH-1, UTA2-1, CD19L of HB-1 in de Graft versus Tumor richting (ontvanger mHag positief, donor negatief).
3. Ontvanger en donor positief voor de relevante HLA, die de mismatch mHag presenteert.
4. Expressie van de mismatch in de maligniteit.
5. Leeftijd 18-70 jaar
6. Afwezigheid van GvHD >graad1 of extensieve chronische GvHD
7. Geen behandeling in de 8 voorafgaande weken met immuunsuppressieve middelen zoals prednison, neoral of MMF.
8. WHO performance status 0-2 (zie appendix 1)
9. Afwezigheid van ernstige cardale, lever, nier of metabole ziekte.
10. Geschreven informed consent

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. WHO performance 3-4
2. Aanwezigheid van ernstige, hart, lever, nier of stofwisselings ziekten
3. Snel progressieve ziekte
4. Levensverwachting > 3 maanden

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	23-05-2014
Aantal proefpersonen:	30
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	DC vaccin beladen met mHag DC

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	22-06-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	21-09-2012
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-10-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-12-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	15-09-2015
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
Ander register	12402 NTR
EudraCT	EUCTR2012-002435-28-NL
CCMO	NL39604.000.12