

PSCT19 Vaccinatie met PD-L1/L2-silenced minor histocompatibiliteit antigeen beladen donor DC vaccins ter versterking van het graft-versus-tumor effect donor stamceltransplantatie (een fase 1/2 studie)

Gepubliceerd: 21-11-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Het hoofddoel van deze studie is het bestuderen van de veiligheid, toxiciteit en het vermogen om tumorspecifieke T-cel reacties te induceren van vaccinaties met donor DCs getransfecteerd met PD-L1/L2 siRNA en geelectroporeerd met mRNA coderend voor...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41198

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

PD-L-silenced MiHA-DC vaccinatie na allo-SCT, PSCT19

Aandoening

- Diverse en niet plaatsgespecificeerde neoplasmata, benigne

Synoniemen aandoening

bloedcelkanker, hematologische maligniteiten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Overige ondersteuning: KWF en ZonMW

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: dendritische cellen, minor histocompatibiliteit antigenen, PD-L1/L2, stamceltransplantatie, vaccinatie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire onderzoeksvariabelen zijn het evalueren van de veiligheid, toxiciteit, optreden van GVHD en het vermogen om MiHA-pecifieke CD8+ T-cel reacties te induceren na vaccinatie met donor DCs getransfecteerd met PD-L1/L2 siRNA en geelectroporeerd met mRNA coderend voor hematopoietisch-specifieke MiHA in patienten na allogene SCT met een transplantaat van een HLA-identieke, MiHA-incompatibele donor.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire onderzoeksvariabelen zijn het evalueren van het klinische activiteit van de DC vaccinaties in geval van detecteerbare minimale restziekte en/of gemengd chimerisme.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Allogene stamceltransplantatie (allo-SCT) is een potente behandeling en soms de enige genezende therapie voor aggresieve hematologische maligniteiten. Het therapeutisch effect wordt toegerekend aan het graft-versus-tumor effect, waarbij donor CD8+ T-cellen worden geactiveerd door polymorfe, patient-specifieke minor histocompatibiliteit antigenen (MiHA) die gepresenteerd worden door dendritische cellen (DCs). Als gevolg hiervan, zullen

deze alloreactieve donor T-cellen zich klonaal vermeerderen, ontwikkelen in cytotoxische effector T-cellen en MiHA-positieve tumorcellen doden. Maar in een aanmerkelijk aantal patienten is er sprake van persisterende en terugval van de maligne ziekte, wat een duidelijke aanduiding is dat de graft-versus-tumor immuniteit onvoldoende is. Dit wordt verder ondersteunt door onze waarneming dat niet alle patienten een productieve CD8+ T-cel respons ontwikkelen na allo-SCT, ondanks dat de patient en donor incompatibel zijn voor bepaalde MiHA. Een veelbelovende strategie om graft-versus-tumor immuun responsen te induceren of te boosten is profylactische of therapeutische vaccinatie met ex vivo gekweekte PD-L1/L2 negatieve donor DCs beladen met MiHA die exclusief tot expressie komen op hematopoietische cellen van de patient, inclusief de tumorcellen. In tegenstelling tot profylactische donor lymfocyten infusie (DLI) met polyclonale donor T-cellen, geeft de MiHA-DC vaccinatie aanpak minder kans op het induceren van graft-versus-host ziekte en heeft de potentie om meer efficiënte en specifieke graft-versus-tumor immuniteit te geven.

Doel van het onderzoek

Het hoofddoel van deze studie is het bestuderen van de veiligheid, toxiciteit en het vermogen om tumorspecifieke T-cel reacties te induceren van vaccinaties met donor DCs getransfecteerd met PD-L1/L2 siRNA en geelectroporeerd met mRNA coderend voor hematopoietisch-specifieke MiHA in patienten na allogene SCT met een transplantaat van een HLA-identieke, MiHA-incompatibele donor. Het secundaire doel is te het bestuderen van het klinische effect van de DC vaccinaties in geval van detecteerbare minimale restziekte en/of gemengd chimerisme.

Onderzoeksopzet

De studie is opgezet als een fase I studie in een cohort van totaal 10 allo-SCT patienten. Het onderzoekscohort betreft MiHA-incompatibele allo-SCT patienten die geen acute GVHD * graad 2 of extensive chronische GVHD ontwikkelen na het stoppen van immuunsuppressie met cyclosporine A, en die geen of beperkte MiHA-specifieke T-cel respons hebben ontwikkeld na allo-SCT (gedefinieerd als *1.0% van totaal aantal CD8+ T-cellen). Deze patienten zullen profylactisch worden gevaccineerd met PD-L1/L2-silenced MiHA-beladen donor DC vaccins.

Onderzoeksproduct en/of interventie

PD-L1/L2-silenced MiHA mRNA getransfecteerde DC vaccins (2.5×10^5 /kg lichaamsgewicht) zullen via infusie aan patienten worden toegediend, maximaal 3 keer met telkens 2 weken ertussen.

Inschatting van belasting en risico

Deelnemende patienten zullen eerst wekelijks en daarna twee-wekelijks de

polikliniek bezoeken voor standaard lichamelijk onderzoek en bloedafnames vanaf de eerste DC vaccinatie tot 12 weken na de eerste DC vaccinatie. Om te onderzoeken of de behandeling effect heeft zullen er op verschillende momenten bloed monsters worden afgenomen uit de arm van de patients (screening, vlak voor toediening eerste DC vaccin, en op dag 7, 14, 21, 28, 42, 63 and 84 gedurende de volgende vaccinaties en daarna). Het totale bloedvolume dat maximaal zal worden afgenomen voor de studie is 315 ml in drie maanden. Daarnaast zullen 3 extra beenmergaspiraties voor deze studie worden gedaan (pre-studie, op dag 42 and 84 na de eerste DC vaccinatie). Wanneer de DC-vaccinaties sterke specifieke T-cel reacties induceren dan is er mogelijk een kans op optreden van GVHD en een anaphylactische reactie. Echter de te gebruiken MiHA HA-1, LRH-1 en ARHGDIB komen alleen tot expressie op hematopoietische cellen van de patient, waardoor we geen ernstige acute GVHD verwachten. Bovendien kan een CD8+ T-cel respons tegen deze hematopoietisch-specifieke MiHA natuurlijk optreden na allo-SCT, en in deze patienten is niet eerder een systemische anaphylactische reactie waargenomen. In een eerdere DC vaccinatie studie met autologe, ontvanger DCs die expressie hebben van endogene MiHA, was de toxiciteit beperkt tot milde koorts en rillingen, maar geen van de patienten ontwikkelde GVHD (Levenga et al. BBMT 2010). Tenslotte, wanneer MiHA-DC vaccinatie leidt tot een productieve immuun respons met een toenemend donor chimerisme en/of afnemende residuale ziekte, dan is misschien behandeling met DLI niet meer nodig en daarmee een verlaging van de kans op acute GVHD. Bovendien, inductie van MiHA-specifieke CD8+ T-cel reacties door DC vaccins kan zorgen voor lagere kans op terugkomen van de ziekte.

Contactpersonen

Publiek

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6525GA
NL

Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Sint Radboud

Geert Grooteplein Zuid 8
Nijmegen 6525GA
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)

- * Patienten met AML, MDS, ALL, CML (geacceleerde of blastaire fase), CLL, MM of NHL die zijn behandeld met een HLA-matched donor stamceltransplantatie
- * Patienten positief voor HLA-A2 and/or HLA-B7
- * Patienten positief voor HA-1, LRH-1 en/of ARHGDIB getransplanteerd met een transplantaat van een corresponderend MiHA-negatieve donor
- * Patienten ≥ 18
- * WHO performance 0-2

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- * Levensverwachting < 3 maanden
- * Ernstige neurologische of psychiatrische ziekte
- * Progressieve ziekte die cytoreductieve therapie vereist
- * HIV positiviteit
- * Patienten met acute GVHD graad 3 of 4
- * Patienten met severe chronic GVHD
- * Patienten met actieve infecties (viraal, bacterieel of schimmel) die specifieke therapie vereist. De behandeling moet binnen 14 dagen voorafgaand aan studiebehandeling voltooid zijn.
- * Ernstige cardiovasculaire ziekte (aritmie die chronische behandeling vereist, congestie hartverlamming of symptomatische ischemische hartkwaal)
- * Ernstige longdysfunctie
- * Ernstige nierdysfunctie (serumcreatinine > 3 keer normaal niveau)
- * Ernstige leverdysfunctie (serumbilirubine of transaminases > 3 keer normaal niveau)

* Patienten met allergie tegen schaaldieren

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 08-04-2016

Aantal proefpersonen: 10

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-11-2014

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-02-2015

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum:	29-09-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-02-2017
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-07-2019
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
EudraCT	EUCTR2014-003537-26-NL
CCMO	NL49913.000.14