

# پروتکل کارآزمایی بالینی مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران

۱۴۰۵/۰۵/۱۰

## بررسی اثربخشی تزریق اینتراتکال سلول‌های کشنده طبیعی آلورژیک فعال در بیماران مبتلا به گلیوما با درجه بالا؛ کارآزمایی بالینی چند مرکز فاز II

### چکیده پروتکل

#### هدف از مطالعه

ارزیابی اثربخشی تزریق اینتراتکال سلول‌های کشنده طبیعی فعال شده آلورژیک در بیماران مبتلا به گلیوما درجه بالای مغزی

#### طراحی

کارآزمایی بالینی فاز 2، کنترل دار، تصادفی شده، غیر کورسازی شده

#### نحوه و محل انجام مطالعه

بیماران پس از ورود به مطالعه به صورت تصادفی به نسبت 3 به 1 در گروه مداخله و کنترل در دو طبقه اطفال و بزرگسال تقسیم میشوند و در یکی از بیمارستان‌های بیمارگیری در سه نوبت سلول‌های NK را به صورت اینتراتکال دریافت خواهند کرد.

#### شرکت کنندگان/شرایط ورود و عدم ورود

بیماران موارد جدید دارای تومورهای مغزی گرید 3 یا 4 از موارد: آستروسایتوما با جهش IDH، الیگودندروگلیوما با جهش IDH، گلیوبلاستوما بدون جهش IDH، گلیومای منتشر خط مرکز، گلیومای منتشر همیسفریک، گلیومای درجه بالای منتشر اطفال بدون جهش IDH که امکان جراحی رزکسیون کامل یا partial توده (به غیر از موارد Diffuse midline glioma) باشد یا اینکه کمتر از 3 ماه از جراحی گذشته باشد و در حال دریافت کموتراپی باشند. محدوده سنی از 3 تا 60 سال از هر دو جنسیت امتیاز شاخص عملکردی لانسکی/کارنوفسکی بیشتر از 60 داشتن رضایت آگاهانه از بیمار و یا پدر یا مادر یا قیم قانونی برای کودکان سطح هموگلوبین بیشتر از 10 گرم/دسی لیتر خون تعداد گرانولوسیت (AGC) بیشتر از 500 در هر میکرولیتر خون تعداد پلاکت بیشتر از 50000 در هر میکرولیتر خون INR کمتر از 2 و PTT کمتر از 1/5 برابر حداکثر مقدار طبیعی سطح بیلی روبین پلاسما کمتر از 1/5 برابر حداکثر مقدار طبیعی سطح پلاسمایی ترانس آمینازهای کبدی (ALT و AST) کمتر از 3 برابر حداکثر مقدار طبیعی سطح پلاسمایی کراتینین کمتر از 1/5 برابر حداکثر مقدار طبیعی

#### گروه‌های مداخله

گروه مداخله: بیماران در 3 نوبت سلول‌های NK را به صورت اینتراتکال با دوز 200 میلیون سلول در هر تزریق دریافت خواهند کرد. تزریقات در فاصله بین رادیوتراپی و کموتراپی و در فواصل بین کورس‌های کموتراپی انجام خواهد شد. گروه مداخله: بیماران در گروه کنترل هیچ گونه سلولی دریافت نخواهند کرد و تنها از درمان‌های معمول بهره‌مند میشوند.

#### متغیرهای پیامد اصلی

اثربخشی

### اطلاعات عمومی

#### علت بروز رسانی

#### نام اختصاری

#### اطلاعات ثبت در مرکز

شماره ثبت کارآزمایی در مرکز: IRCT20170122032121N7

تاریخ تایید ثبت در مرکز: 22-07-2023، ۱۴۰۲/۰۴/۳۱

زمان‌بندی ثبت: registered\_while\_recruiting

آخرین بروز رسانی: 22-07-2023، ۱۴۰۲/۰۴/۳۱

تعداد بروز رسانی‌ها: 0

#### تاریخ تایید ثبت در مرکز

2023-07-22، ۱۴۰۲/۰۴/۳۱

#### اطلاعات تماس ثبت کننده

#### نام

مرضیه ابراهیمی

#### نام سازمان / نهاد

پژوهشگاه رویان

#### کشور

جمهوری اسلامی ایران

#### تلفن

23562516 98+

#### آدرس ایمیل

mebrahimi@royaninstitute.org

#### وضعیت بیمارگیری

بیمارگیری تمام شده

#### منبع مالی

#### تاریخ شروع بیمارگیری مورد انتظار

2023-06-22، ۱۴۰۲/۰۴/۰۱

#### تاریخ پایان بیمارگیری مورد انتظار

2024-06-21، ۱۴۰۳/۰۴/۰۱

#### تاریخ شروع بیمارگیری تحقق یافته

خالی

#### تاریخ پایان بیمارگیری تحقق یافته

خالی

#### تاریخ خاتمه کارآزمایی

خالی

## عنوان علمی کارآزمایی

بررسی اثربخشی تزریق اینترتاکال سلول‌های کشنده طبیعی آلوژنیک فعال در بیماران مبتلا به گلیوما با درجه بالا؛ کارآزمایی بالینی چند مرکز فاز II

## عنوان عمومی کارآزمایی

اثربخشی تزریق اینترتاکال سلول‌های کشنده طبیعی آلوژنیک در بیماران مبتلا به گلیوما مغزی درجه بالا

## هدف اصلی مطالعه

درمانی

## شرایط عمده ورود و عدم ورود به مطالعه

### شرایط عمده ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی:

بیماران موارد جدید دارای تومورهای مغزی گرید 3 یا 4 بر اساس طبقه بندی WHO که شامل یکی از موارد زیر باشند: آستروسایتوما با جهش IDH، الیگودندروگلیوما با جهش IDH، گلیوبلاستوما بدون جهش IDH، گلیوما منتشر خط مرکز، گلیوما منتشر همیسفریک، گلیوما درجه بالای منتشر اطفال بدون جهش IDH که تشخیص بر اساس یافته‌های MRI و پاتولوژی تایید شده باشد و امکان جراحی رزکسیون کامل یا partial توده (به غیر از موارد Diffuse midline glioma) باشد یا اینکه کمتر از 3 ماه از جراحی گذشته باشد و در حال دریافت کموتراپی باشند. محدوده سنی از 3 تا 60 سال از هر دو جنسیت امتیاز شاخص عملکردی لانسکی/کارنوفسکی بیشتر از 60 داشتن رضایت آگاهانه از بیمار و یا پدر یا مادر یا قیم قانونی برای کودکان سطح هموگلوبین بیشتر از 10 گرم/دسی لیتر خون تعداد پلاکت بیشتر از 50000 در هر میکرولیتر خون INR کمتر از 2 و PTT کمتر از 1/5 برابر حداکثر مقدار طبیعی سطح بیلی روبین پلاسما کمتر از 1/5 برابر حداکثر مقدار طبیعی سطح پلاسمایی ترانس آمینازهای کبدی (ALT و AST) کمتر از 3 برابر حداکثر مقدار طبیعی سطح پلاسمایی کراتینین کمتر از 1/5 برابر حداکثر مقدار طبیعی

### شرایط عمده عدم ورود به مطالعه قبل از تصادفی سازی:

شواهد وجود رادیونکروز در MRI یا MRS عدم تحمل درمان جدید به دلیل شرایط اورژانسی سابقه ابتلا به سایر بدخیمی‌ها سابقه ابتلا به بیماری‌های نقص ایمنی یا هر شرایط تضعیف کننده سیستم ایمنی پارگی شنت و عدم امکان اجرای تزریق LP بارداری سابقه ابتلا به بیماری‌های مزمن کنترل نشده مانند: دیابت، نارسایی قلبی، سیروز کبدی، بیماری مزمن کلیوی و غیره

## سن

از سن 3 ساله تا سن 60 ساله

## جنسیت

هر دو

## فاز مطالعه

2

## گروه‌های کور شده در مطالعه

اطلاعات موجود نیست

## حجم نمونه کل

حجم نمونه پیش‌بینی شده: 40

## تصادفی سازی (نظر محقق)

اختصاص تصادفی به گروه‌های مداخله و کنترل

## توصیف نحوه تصادفی سازی

در این مطالعه بیماران در دو طبقه به صورت مجزا تصادفی سازی می‌شوند: طبقه اول بیماران زیر 18 سال و طبقه دوم بیماران بالای 18 سال. جهت تخصیص تصادفی بیماران در هر طبقه، از روش بلوک تصادفی استفاده می‌شود. نسبت بیماران گروه مداخله به گروه کنترل در هر طبقه 3 به 1 خواهد بود و جهت تصادفی سازی از 5 بلوک چهارتایی در هر طبقه استفاده می‌شود به نحوی که هر بلوک شامل یک بیمار گروه کنترل و سه بیمار گروه مداخله باشد. بلوک‌های مورد نیاز با استفاده از نرم افزار آنلاین Sealed Envelope (آدرس: [www.sealedenvelope.com](http://www.sealedenvelope.com)) طراحی و به صورت تصادفی انتخاب می‌شوند. بیماران بر اساس ترتیب تاریخ ورود به مطالعه در خانه‌های هر بلوک در هر طبقه قرار می‌گیرند.

## کور سازی (به نظر محقق)

کور نشده است

## توصیف نحوه کور سازی

دارو نما

ندارد

## اختصاص به گروه‌های مطالعه

موازی

## سایر مشخصات طراحی مطالعه

## کد ثبت در سایر مراکز ثبت بین‌المللی

خالی

## تاییدیه کمیته‌های اخلاق

### 1

#### کمیته اخلاق

#### نام کمیته اخلاق

کمیته اخلاق پژوهشگاه رویان

#### آدرس خیابان

تهران، بزرگراه رسالت، خیابان بنی هاشم، میدان بنی هاشم، خیابان حافظ، کوچه رویان، کمیته اخلاق پژوهشگاه رویان

#### شهر

تهران

#### استان

تهران

#### کد پستی

1665659911

#### تاریخ تایید

2023-02-28, 1401/12/09

#### کد کمیته اخلاق

IR.ACECR.ROYAN.REC.1402.001

## بیماری‌های (موضوعات) مورد مطالعه

### 1

#### شرح

گلیوما درجه بالای مغزی

#### کد ICD-10

C71

#### توصیف کد ICD-10

Malignant neoplasm of brain

## متغیر پیامد اولیه

### 1

#### شرح متغیر پیامد

مقایسه اثربخشی بین گروه کنترل و گروه مداخله

#### مقاطع زمانی اندازه‌گیری

یک تا دو هفته پس از آخرین تزریق با پیگیری‌های 3، 6، و 12 ماه پس از آخرین تزریق

#### نحوه اندازه‌گیری متغیر

با استفاده از چک لیست IRANO و انجام MRI و MRS

## متغیر پیامد ثانویه

### 1

#### شرح متغیر پیامد

## بی خطری مقاطع زمانی اندازه‌گیری

پس از هر تزریق تا تزریق بعدی و تا 2 هفته پس از آخرین تزریق  
نحوه اندازه‌گیری متغیر  
با استفاده از چک لیست CTCAEs

## 2

### شرح متغیر پیامد

بقای کلی و بقای بدون پیشرفت بیماری  
مقاطع زمانی اندازه‌گیری  
پس از خاتمه مطالعه  
نحوه اندازه‌گیری متغیر  
با استفاده از متد کاپلان-میر

## 3

### شرح متغیر پیامد

آنالیز مایع مغزی-نخاعی شامل هماتولوژی، بیوشیمی، کشت، سطح  
سایتوکاین و ایمنوفنوتایپ سلول‌ها  
مقاطع زمانی اندازه‌گیری  
قبل از هر تزریق نمونه مایع مغزی-نخاعی از بیماران جهت آنالیز گرفته  
می‌شود  
نحوه اندازه‌گیری متغیر  
با استفاده از لام و میکروسکوپ، اسپکتروفتومتر، سنجش سطح  
آنزیم، الایزا و فلوسایتومتری

## گروه‌های مداخله

## 1

### شرح مداخله

گروه مداخله: بیماران گروه مداخله در 3 نوبت سلول‌های NK را به  
صورت اینترانکال (از طریق LP یا Resorvor) با دوز 200 میلیون  
سلول در هر تزریق دریافت خواهند کرد. در بیمارانی که به تازگی  
جراحی شده اند (یا قرار است به زودی جراحی شوند) و نوبت  
رادیوتراپی پس از جراحی پیش رو دارند، در صورتی که شرایط بیمار  
برای تزریق IT مناسب باشد دوز اول را یک تا دو هفته پس از پایان  
رادیوتراپی دریافت خواهند کرد. دوزهای بعدی در فواصل بین  
کورس‌های کموتراپی و در فاصله یک هفته پس از پایان هر کورس  
تزریق خواهد شد. در مورد بیمارانی که جراحی و رادیوتراپی شده اند و  
در حال انجام کموتراپی هستند و در مواردی که بیماران قابل جراحی و  
رادیوتراپی نیستند (مانند بیماران 3، diffuse midline glioma) دوز  
سلول NK در فواصل بین کورس‌های کموتراپی و با فاصله یک هفته  
پس از پایان هر کورس تزریق خواهد شد. قبل از هر تزریق مایع CSF  
از بیماران جهت انجام ارزیابی‌های لازم گرفته خواهد شد. به پزشکان  
درمانگر توصیه خواهد شد جهت پیشگیری از اثرات مخرب  
کورتیکواستروئیدها (به ویژه دکزامتازون) بر عملکرد سلول‌های NK تا  
حد امکان دوز حداقلی از این داروها از 3 روز قبل تا یک هفته پس از  
تزریق سلول‌های NK تجویز شود. البته هیچ گونه اجباری در این زمینه  
به دلیل خطرات ناشی از ادم مغزی وجود نخواهد داشت. همچنین در  
صورتی که بیمار اندیکاسیون تجویز داروهای Immune checkpoint  
inhibitors داشته باشد (بیان PD-L1 یا وجود MSI) به پزشک درمانگر  
توصیه به تجویز این داروها جهت افزایش اثربخشی سلول‌ها خواهد  
شد.

### طبقه بندی

درمانی - غیره

## 2

### شرح مداخله

گروه کنترل: بیماران گروه کنترل هیچ گونه سلولی را دریافت نمیکنند و  
فقط روش‌های درمانی معمول (جراحی، رادیوتراپی و کموتراپی) را

طبق نظر پزشک درمانگر دریافت خواهند کرد. به دلیل وجود ریسک  
عارضه جانبی، تزریق IT دارونما نیز برای بیماران گروه کنترل انجام  
نمی‌شود ولی در صورتی که نتایج مطالعه 6 ماه پس از تزریق آخرین  
بیمار حاکی از اثربخشی معنی دار سلول‌های NK باشد، بیماران گروه  
کنترل در صورت رضایت می‌توانند از پروتکل درمانی با سلول‌های NK  
به صورت رایگان بهره مند شوند. پیگیری‌های گروه کنترل تا یک سال  
پس از ورود به مطالعه جهت مقایسه با گروه مداخله انجام خواهد شد.

### طبقه بندی

غیره

## مراکز بیمار گیری

## 1

### مرکز بیمار گیری

نام مرکز بیمار گیری

بیمارستان رسول اکرم

نام کامل فرد مسؤول

دکتر محمد فرانوش

آدرس خیابان

تهران، محله ستارخان، خیابان شهر آرا، خیابان نیایش، بیمارستان  
حضرت رسول اکرم، طبقه چهارم، بخش انکولوژی اطفال

شهر

تهران

استان

تهران

کد پستی

1445613131

تلفن

5328 6652 21 98+

ایمیل

faranoush47@gmail.com

## 2

### مرکز بیمار گیری

نام مرکز بیمار گیری

بیمارستان مرکز طبی کودکان

نام کامل فرد مسؤول

دکتر زهره حبیبی

آدرس خیابان

تهران، انتهای بلوار کشاورز، خیابان دکتر قریب، پلاک 63،  
بیمارستان مرکز طبی کودکان

شهر

تهران

استان

تهران

کد پستی

1419733151

تلفن

9234 6692 21 98+

ایمیل

mahdizadehmd@yahoo.com

## 3

### مرکز بیمار گیری

نام مرکز بیمار گیری

بیمارستان لقمان حکیم

نام کامل فرد مسؤول

دکتر گویو شریفی

آدرس خیابان

هران - چهار راه لشگر- خیابان مخصوص - بیمارستان لقمان حکیم

شهر

تهران

استان

تهران

کد پستی

1333635445

تلفن

9005 5541 21 98+

ایمیل

gsharifi@gmail.com

## حمایت کنندگان / منابع مالی

### 1

حمایت کننده مالی

نام سازمان / نهاد

شرکت کیان ایمن سلول

نام کامل فرد مسوول

حسن صالحی مقدم

آدرس خیابان

تهران، بزرگراه رسالت، خیابان بنی هاشم، میدان بنی هاشم، کوچه

کشوری، پلاک 6، مرکز تجاری سازی و شتاب دهی فناوری های

نوآورانه رویان، طبقه اول، شرکت کیان ایمن سلول

شهر

تهران

استان

تهران

کد پستی

1665813339

تلفن

8248 2233 21 98+

ایمیل

kiacell.immune@gmail.com

آدرس صفحه وب

https://kiacell-immune.com

ردیف بودجه

کد بودجه

آیا منبع مالی همان سازمان یا نهاد حمایت کننده مالی است؟

بلی

عنوان منبع مالی

شرکت کیان ایمن سلول

درصد تامین مالی مطالعه توسط این منبع

90

بخش عمومی یا خصوصی

خصوصی

مبدأ اعتبار از داخل یا خارج کشور

داخلی

طبقه بندی منابع اعتبار خارجی

خالی

کشور مبدأ

طبقه بندی موسسه تامین کننده اعتبار

موارد دیگر

### 2

حمایت کننده مالی

نام سازمان / نهاد

پژوهشگاه رویان

نام کامل فرد مسوول

مرضیه ابراهیمی

آدرس خیابان

تهران، بزرگراه رسالت، خیابان بنی هاشم، میدان بنی هاشم،

خیابان حافظ، پژوهشگاه رویان

شهر

تهران

استان

تهران

کد پستی

1665659911

تلفن

2000 2356 21 98+

ایمیل

marzieh.ebrahimi@gmail.com

ردیف بودجه

کد بودجه

آیا منبع مالی همان سازمان یا نهاد حمایت کننده مالی است؟

بلی

عنوان منبع مالی

پژوهشگاه رویان

درصد تامین مالی مطالعه توسط این منبع

10

بخش عمومی یا خصوصی

عمومی

مبدأ اعتبار از داخل یا خارج کشور

داخلی

طبقه بندی منابع اعتبار خارجی

خالی

کشور مبدأ

طبقه بندی موسسه تامین کننده اعتبار

دانشگاهی

## فرد مسوول پاسخگویی عمومی کارآزمایی

اطلاعات تماس

نام سازمان / نهاد

پژوهشگاه رویان و شرکت کیان ایمن سلول

نام کامل فرد مسوول

حمید مهدی زاده

موقعیت شغلی

پژوهشگر

آخرین مدرک تحصیلی

دکترای پزشکی

سایر حوزه های کاری/تخصص ها

ایمونولوژی

آدرس خیابان

تهران، بزرگراه رسالت، خیابان بنی هاشم، میدان بنی هاشم، کوچه

کشوری، پلاک 6، مرکز تجاری سازی و شتاب دهی فناوری های

نوآورانه رویان، طبقه اول، شرکت کیان ایمن سلول

شهر

تهران

استان

تهران

کد پستی

1665813339

تلفن

8248 2233 21 98+

ایمیل

mahdizadehmd@yahoo.com

## فرد مسوول پاسخگویی علمی مطالعه

اطلاعات تماس

نام سازمان / نهاد  
پژوهشگاه رویان و شرکت کیان ایمن سلول  
نام کامل فرد مسوول  
حمید مهدی زاده  
موقعیت شغلی  
پژوهشگر  
آخرین مدرک تحصیلی  
دکترای پزشکی  
سایر حوزه‌های کاری/تخصص‌ها  
ایمونولوژی  
آدرس خیابان  
تهران، بزرگراه رسالت، خیابان بنی هاشم، میدان بنی هاشم، کوچه  
کشوری، پلاک 6، مرکز تجاری سازی و شتاب دهی فناوری‌های  
نوآورانه رویان، طبقه اول، شرکت کیان ایمن سلول  
شهر  
تهران  
استان  
تهران  
کد پستی  
1665813339  
تلفن  
8248 2233 21 98+  
ایمیل  
mahdizadehmd@yahoo.com

## برنامه انتشار

فایل داده شرکت کنندگان (IPD)  
بله - برنامه‌ای برای انتشار آن وجود دارد  
پروتکل مطالعه  
بله - برنامه‌ای برای انتشار آن وجود دارد  
نقشه آنالیز آماری  
بله - برنامه‌ای برای انتشار آن وجود دارد  
فرم رضایتنامه آگاهانه  
بله - برنامه‌ای برای انتشار آن وجود دارد  
گزارش مطالعه بالینی  
بله - برنامه‌ای برای انتشار آن وجود دارد  
کدهای استفاده شده در آنالیز  
هنوز تصمیم نگرفته‌ام - برنامه انتشار آن هنوز مشخص نیست  
نظام دسته‌بندی داده (دیکشنری داده)  
مصادق ندارد  
عنوان و جزئیات بیشتر در مورد داده/مستند  
پس از پنهان سازی اطلاعات شخصی شرکت کنندگان، داده‌های  
مربوط به ارزیابی معیارهای ورود، CRF ها و پیامدهای بدست آمده در  
موارد درخواست قابل اشتراک گذاری هستند  
بازه زمانی امکان دسترسی به داده/مستند  
پس از چاپ مقاله پژوهش در یک مجله علمی-پژوهشی بدون هیچ زمان  
خاتمه ای  
کسانی که اجازه دارند به داده/مستند دسترسی پیدا کنند  
تنها به پژوهشگران ارشد مراکز آکادمیک  
به چه منظور و تحت چه شرایطی داده/مستند قابل استفاده  
است  
داده‌ها به شرط مشورت و تاییدیه مجربان اصلی پروژه قابل استفاده  
هستند  
برای دریافت داده/مستند به چه کسی یا کجا مراجعه شود  
متقاضیان باید یک ایمیل درخواست به دکتر مهدی زاده بزنند و جزئیات  
دقیق از داده‌هایی که نیاز دارند را ذکر کنند.  
یک درخواست برای داده/مستند چه فرایندی را طی می‌کند  
پس از ارسال ایمیل درخواست، دکتر مهدی زاده در طی دو هفته  
صحت و اعتبار درخواست کننده را بررسی میکند. سپس او یک ملاقات  
(حضور یا مجازی) را با دکتر ابراهیمی طی یک ماه آینده هماهنگ  
خواهد کرد. متقاضیان می‌توانند مجوز اشتراک داده‌ها را در این جلسه  
کسب کنند و در صورت کسب تاییدیه، داده‌های مورد نیاز طی دو هفته  
آینده برای آن‌ها ارسال خواهد شد.  
سایر توضیحات

## فرد مسوول به روز رسانی اطلاعات

اطلاعات تماس  
نام سازمان / نهاد  
پژوهشگاه رویان و شرکت کیان ایمن سلول  
نام کامل فرد مسوول  
حمید مهدی زاده  
موقعیت شغلی  
پژوهشگر  
آخرین مدرک تحصیلی  
دکترای پزشکی  
سایر حوزه‌های کاری/تخصص‌ها  
ایمونولوژی  
آدرس خیابان  
تهران، بزرگراه رسالت، خیابان بنی هاشم، میدان بنی هاشم، کوچه  
کشوری، پلاک 6، مرکز تجاری سازی و شتاب دهی فناوری‌های  
نوآورانه رویان، طبقه اول، شرکت کیان ایمن سلول  
شهر  
تهران  
استان  
تهران