

Een fase III onderzoek naar ALD-101 als aanvullende behandeling bij navelstrengbloedtransplantatie van niet verwante donoren bij patienten met aangeboren stofwisselingsstoornissen

Gepubliceerd: 10-11-2009 Laatste bijgewerkt: 04-05-2024

1. Het bepalen van de effectiviteit van ALD-101 als adjuvante behandeling in het versnellen van het aanslaan van bloedplaatjes transplantatie in patienten die ook standaard navelstrengbloed transplantatie ondergaan. 2. Het bepalen van de veiligheid...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON32439

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

UCBT-002

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal

Synoniemen aandoening

aangeboren stofwisselingsstoornissen, genetische metabole ziekten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Aldagen, Inc.

Overige ondersteuning: Aldagen;Inc (bedrijf)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Aangeboren stofwisselingsstoornissen, Navelstrengbloedtransplantatie, Niet verwante donor

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Thrombocyten 'engraftment': de eerste dag dat de patient een thrombocyten gehalte $> 50.000/\text{mm}^3$ heeft, gedurende minimaal 7 dagen plaatjes transfusie onafhankelijk is en $> 90\%$ donor chimerisme heeft.

Neutrofielen 'engraftment': een absoluut neutrofielen gehalte $> 500/\text{mm}^3$ gedurende drie opeenvolgende metingen over drie of meer dagen voor dag 42 met een $> 90\%$ donor chimerisme.

Secundaire uitkomstmaten

Infusie toxiciteit

Bijwerkingen

Primaire afstoting van de transplantatie

Overleving na 180 dagen

Incidentie van transplantatie ziekte

Incidentie van infectie

Herstel van het immuunsysteem

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Navelstrengbloed transplantatie is een goede alternatieve bron voor hematopoetische stamcellen voor patiënten voor wie geen voor donatie geschikt familielid en geen niet-verwante beenmerg donor beschikbaar is. Een nadeel van navelstrengbloed transplantatie is de vertraging in het optreden van het herstel van bloedplaatjes en neutrofielen. Dit kan leiden tot infecties, noodzaak voor transfusies en bloedingen. Infecties zijn de belangrijkste oorzaak van overlijden na transplantatie. ALD-101 wordt gemaakt vanuit allogeen navelstrengbloed waarbij ALDH-br cellen worden geselecteerd die het enzym ALDH tot expressie brengen. Dierstudies hebben aangetoond dat deze cellen lange termijn, meervoudige lijnen xenografts bewerkstelligen en hematopoetische kolonies in culture studies. Daarnaast zijn er klinische rapporten die suggereren dat de snelheid van herstel van neutrofielen en bloedplaatjes alsook de conversie naar volledig donor chimerisme correleert met het aantal ALDH-br cellen.

ALD-101 wordt ontwikkeld om de tijd tot herstel van bloedplaatjes en neutrofielen te bespoedigen in patiënten die een navelstrengbloed transplantatie ondergaan. De fase I/II studie toonde aan dat het mogelijk en veilig was om ALD-101 te geven en dat ALD-101 bloedplaatjes en neutrofielen herstel na navelstrengbloed transplantatie versneld.

Het huidige onderzoek, welke oorspronkelijk is gestart in de Verenigde Staten en nu wordt uitgebreid naar Europa, heeft als doel de effectiviteit en veiligheid van ALD-101 aan te tonen in patiënten met aangeboren stofwisselingsziekten die een navelstrengbloed transplantatie ondergaan.

Doel van het onderzoek

1. Het bepalen van de effectiviteit van ALD-101 als adjuvante behandeling in het versnellen van het aanslaan van bloedplaatjes transplantatie in patiënten die ook standaard navelstrengbloed transplantatie ondergaan.
2. Het bepalen van de veiligheid van ALD-101 als adjuvante behandeling door het bepalen van infusie toxiciteit, bijwerkingen en primary afstoting.
3. Het bepalen van de effectiviteit van ALD-101 als adjuvante behandeling in het versnellen van het aanslaan van neutrofielen transplantatie in patiënten.

Onderzoeksopzet

Open label studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

Eenmalige toediening van ALD-101 middels een transfusie. ALD-101 is een subpopulatie van navelstrengbloed cellen welke een hoge expressie hebben van ALDH (een enzym).

Inschatting van belasting en risico

De belasting van de patient als gevolg van het deelnemen aan het onderzoek bestaat uit het ontvangen van een extra navelstrengbloed transfusie via een veneuze katheter die de patient reeds heeft in het kader van zijn reguliere navelstrengbloed transplantatie.

Geen infusietoxiciteit of onverwachte bijwerkingen zijn waargenomen tot op heden. Het kan altijd voorkomen dat er onverwachte en nog niet eerder gerapporteerde bijwerkingen optreden. Tot op heden zijn er geen ernstige, aan ALD-101 gerelateerde bijwerkingen gemeld edoch alleen bijwerkingen welke gerelateerd waren aan de standaardprocedure.

ALD101 therapie kan mogelijk het aanslaan van de transplantatie vertragen omdat patienten niet de volledige navelstrengbloed transplantatie krijgen. In plaats daarvan krijgen ze 80% niet gemanipuleerde fractie en alleen de ALDHbr cell populatie van de 20% fractie. De ALDHbr populatie is een klein percentage van de 20% fractie. Echter, de 80% fractie zou voldoende moeten zijn om de minimaal acceptabele hoeveelheid van totaal 2.5×10^7 cellen te behalen. De effectiviteitsdata van de UCBT-001 trial suggereren dat het risico klein is. In patienten die ALD-101 kregen steeg het aantal neutrofielen en bloedplaatjes sneller dan van de patienten in het COBLT historische controle cohort. Daarom wordt dit risico ingeschat als zijnde laag.

Infusie met ALD-101 doet het risico van mogelijk besmetting tijdens het sorteren van de cellen toenemen alsmede het risico op onzuiverheden tijdens productie. Geen toename in infecties of andere toxicologische bijwerkingen is waargenomen in behandelde patienten tijdens de UCBT-001 studie. Alle cel producten welke gedurende deze trial werden vervaardigd voldeden aan de vrijgifte criteria inclusief de steriliteitstest. Het productie proces van ALD-101 is verder vereenvoudigd en minder reagentia en proces stappen zijn nu nodig. De bestaande productie en kwaliteitswaarborgingsprocedures zijn effectief in het beperken van het risico.

Reagentia gebruikt om ALDHbr cellen te identificeren tijdens productie kunnen overgebracht worden met de cellen in de patient en pathologische reacties veroorzaken. Echter, het sorteerproces verwijderd alle waarneembare reagentia en reactie producten. Blootstelling aan deze reagentia is het enige verschil tussen de cellen in ALD-101 en de andere cellen in navelstrengbloed die worden toegediend aan patient in een dosis welke gemiddeld 10,000 keer hoger is dan ALD-101.

Preklinische studies hebben de effecten van hele hoge doses reagentia, welke gebruikt worden om ALDH te detecteren, in weefsel en dierstudies geëxploreerd. Daarnaast zijn hoge doses van het ALDH substraat direct in het hart van honden

toegediend welke vervolgens histologisch en elektrofysiologisch onderzocht zijn voor acute en chronische pathologische effect. Geen bijwerkingen van de reagentie zijn waargenomen. Hierbij werd aangetoond dat uit ALDHbr cellen snel alle detecteerbare BAA, het ALDH reactie product, uitstroomt. Dit gebeurt binnen enkele minuten na incubatie op kamertemperatuur. De hoeveelheid welke wordt overgebracht in de mens is zeer laag. Berekeningen tonen aan dat de maximaal mogelijk dosis van reagentia welke kan worden overgebracht met de cellen in ALD-101 104 tot 109 keer lager is dan de dosis in de preklinische studies waarbij geen toxisch effect van de reagentia werd waargenomen. Derhalve wordt het risico ingeschat als zijnde laag.

Contactpersonen

Publiek

Aldagen, Inc.

2810 Meridian Parkway, Suite 148
Durham, NC27713
Verenigde Staten

Wetenschappelijk

Aldagen, Inc.

2810 Meridian Parkway, Suite 148
Durham, NC27713
Verenigde Staten

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

Patienten bij wie de een aangeboren stofwisselingsziekte is gediagnosticeerd middels 2 testen.

Patienten die 16 jaar of jonger zijn.

Patient die minimaal 5 kilogram of meer wegen.

Patienten met een goede algehele conditie (Lansky score 80% of meer)

Patienten met een adequate functie van andere belangrijke organen.

Levensverwachting van minimaal 6 maanden.

Goede kandidaat voor standaard navelstrengbloed transplantatie.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Patienten die HIV, hepatitis B en/of hepatitis C hebben.

Patienten die in een andere klinische studie deelnemen die het aanslaan van de transplantatie of de immuun reconstitutie beïnvloedt.

Patienten met ongecontroleerde infecties.

Patienten die in de voorafgaande 12 maanden een stamceltransplantatie van een niet-verwante donor hebben ondergaan waarbij cytoreductieve, voorbereidende therapie werd gegeven.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 28-06-2010
Aantal proefpersonen: 12
Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel
Generieke naam: Somatische cellen allogene

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO
Datum: 10-11-2009
Soort: Eerste indiening
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO
Datum: 28-12-2009
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	EUCTR2009-017026-39-NL

Register

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

NCT00654433

NL30416.000.09