

Analyze van de veiligheid van intra-arteriële autologe myogene stamcel therapie voor m.3243A>G mutatiedragers

Gepubliceerd: 07-06-2019 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

De fase I / IIa klinische studie zal bestaan uit een intra-arteriële injectie (via een katheter in de dijbeenslagader) van autologe MABs in het linker onderbeen van 5 m.3243A>G patiënten. Het primaire doel is het beoordelen van de veiligheid van...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON50120

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

MABs therapie m.3243A>G mutatiedragers

Aandoening

- Spieraandoeningen

Synoniemen aandoening

mitochondriële myopathie; mitochondriële spierziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Overige ondersteuning: Prinses Beatrix Spierfonds;Metakids;Ride4Kids;UMDF

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: mesoangioblasten, mitochondriële myopathie, mtDNA, spierregeneratie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het primaire eindpunt is om de veiligheid te beoordelen door middel van:

- monitoring van infusie (angiografie)
- monitoring van acute bijwerkingen (24 uur)
- bloedafname en spierafname om lokale en systemische ontsteking en spiermarkers (CK) te beoordelen (na 24 uur en na 28 dagen)

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten zijn beoordeling van de effectiviteit op weefselniveau:

- migratie van de IC-Green-gelabelde mesoangioblasten uit de bloedbaan naar de tibialis anterior-spier (24 uur na infusie)
- vorming van nieuwe spiervezels en m.3243A> G-mutatiepercentage (28 dagen na infusie).

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Mitochondriële aandoeningen zijn progressieve, vaak fatale multisysteem aandoeningen, welke voor een deel worden veroorzaakt door mitochondriële DNA (mtDNA) mutaties. Epidemiologische studies hebben aangetoond dat 1/10,000 mensen een mtDNA aandoening heeft, hetgeen resulteert in hoge gezondheidskosten en verlies van kwaliteit van leven. De klinische manifestaties treffen voornamelijk organen met een hoge energie behoefte, zoals het brein en de spieren. Op dit moment is er geen effectieve behandeling beschikbaar die het ziekteproces kan beïnvloeden. Therapieën gebaseerd op het gebruik van myogene stamcellen om te compenseren voor defecte spiervezels zijn veelbelovend om de myopathie en bewegingsintolerantie te bestrijden, welke voorkomen bij >50% van

de dragers van een heteroplasmische mtDNA mutatie. Myogene stamcellen genaamd mesoangioblasten (MABs) zijn momenteel de enige myogene stamcellen die aan alle criteria voldoen om gebruikt te worden als "advanced cell therapy medicinal product" voor systemische behandeling, aangezien MABs goede ex vivo proliferatie capaciteit hebben, hoge myogene differentiatiecapaciteit en door de bloedvatwand naar de aangedane spieren kunnen migreren, dus geschikt zijn voor intra-arteriële (systemische) toediening. Op dit moment wordt allogene MABs transplantatie gebruikt voor spierregeneratie in diermodellen en patiënten met Duchenne spierdystrofie. Behandeling met ex vivo geëxpandeerde donor MABs heeft geresulteerd in significante spierregeneratie in Duchenne Muscular Dystrofie (DMD) hond en muismodellen. Intraarteriële toediening van allogene MABs in jongens met DMD (fase I/IIa klinische studie) heeft aangetoond dat deze behandeling relatief veilig is en dat dystrofine wordt geproduceerd door nieuwe spiervezels, maar onvoldoende was om klinische verbetering te induceren. Onze aanpak is superieur aangezien wij autologe MABs gebruiken, waardoor het gebruik van immunosuppressiva niet nodig is, bovendien hebben wij maar gedeeltelijke correctie nodig. We hebben aangetoond dat MABs van de meeste m.3243A>G mutatiedragers geen of slechts een klein percentage (<10%) van de mtDNA mutatie bevat, waardoor ex vivo expansie van patiënt-eigen gezonde MABs mogelijk is. Doel van dit project is om spierregeneratie te induceren door middel van deze autologe gezonde MABs, als "advanced therapy medicinal product (ATMP)".

Doel van het onderzoek

De fase I / IIa klinische studie zal bestaan uit een intra-arteriële injectie (via een katheter in de dijbeenslagader) van autologe MABs in het linker onderbeen van 5 m.3243A>G patiënten. Het primaire doel is het beoordelen van de veiligheid van toediening van autologe MABs, die nog niet eerder als behandeling bij de mens zijn gebruikt.

Secundaire doelstellingen zijn:

- (1) om de migratie (homing) van de autologe MABs naar de tibialis anterior spier 24 uur na i.a. toediening te analyseren
- (2) de werkzaamheid op weefselniveau te beoordelen op basis van de myogenese en het percentage m.3243A>G

Onderzoeksopzet

Monocenter prospectieve open label intra-subject gecontroleerde fase I/IIa klinische studie

Onderzoeksproduct en/of interventie

intra-arteriële toediening van 5×10^7 MABs/kg in linker onderbeen (totale dosis $1,9 \times 10^8$ MABs (gebaseerd op behandeling van onderbeen van persoon van 75 kg)

Inschatting van belasting en risico

15 deelnemers worden geïnccludeerd in deze studie, waarvan er 5 worden geselecteerd voor de klinische studie.

- Bij het eerste bezoek (inclusiebezoek) zal een routinematig lichamelijk en een neurologisch onderzoek worden uitgevoerd en zal een vastus lateralis skeletspierbiopsie (~ 30 mg) worden uitgevoerd voor bepaling van het m.3243A>G mutatiepercentage in MABs en spier.

De 5 deelnemers, die het laagste m.3243A>G mutatie hebben in MABs (max. 10%) en het hoogste percentage in spier (min. 40%), zullen geselecteerd worden voor deelname aan de klinische studie en zullen nog 4x een bezoek brengen aan het Maastricht UMC. Voor de andere 10 deelnemers eindigt de studie na het eerste bezoek.

- Bij het tweede bezoek (5 patiënten), zal een routine lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, een vastus lateralis skeletspierbiopsie (~100 mg) voor kweek van MABs voor autologe transplantatie, wordt er een veneus bloedmonster (~10 ml) verzameld en zullen ze oefenen met de bewegingsoefening op de Biodex-machine.

- Bij bezoek 3: routine lichamelijk onderzoek en een maximale eccentriche bewegingsoefening zal worden uitgevoerd en een veneus bloedmonster (10 ml) zal worden verzameld.

- Bij bezoek 4: routine lichamelijk onderzoek, intra-arteriële toediening van 5×10^7 /kg MABs (totale dosis voor behandeling onderbeen van patient van 75kg is $1,9 \times 10^8$ autologe MABs) via arterie femoralis naar de arterie tibialis anterior in linker onderbeen, angiografie voor en na toediening van de MABs, gevolgd door 24 uur observatie in het ziekenhuis inclusief regelmatige bloedafname (4x ~ 10 ml) en een ~ 30 mg tibialis anterior spierbiopsie uit beide benen 24 uur na infusie van de MABs.

- Bezoek 5 bestaat uit een neurologisch en routine lichamelijk onderzoek, een veneus bloedmonster (~10 ml) en een ~ 30 mg tibialis anterior spierbiopsie uit beide benen.

De belasting en risico's verbonden aan deelname aan de klinische studie (5 patiënten) zullen bestaan **uit de verzameling van in totaal 6 skeletspierbiopsies, de intra-arteriële toediening van $1,9 \times 10^8$ MABs (gebaseerd op een persoon van 75 kg) en 7 veneuze bloedafnames (10 ml). Spierbiopsies kunnen in sommige gevallen pijnlijk zijn. Infecties en bloedingen achteraf zijn mogelijk, maar zeldzaam. Om de belasting van de patiënt te minimaliseren, zullen de vijf kleine (~30 mg) spierbiopsies (bezoek 1, 4 en 5) worden verzameld met behulp van het Pro-Mag I automatische biopsie-instrument, een snelle en routinematig gebruikte procedure om een **klein spierfragment te oogsten met de belasting van de patiënt werd beperkt tot het tijdstip van de procedure (anekdotische informatie van >500 patiënten). Intra-arteriële injectie kan bloedingen veroorzaken en een allergische reactie op het contrastmiddel is mogelijk. Er wordt niet verwacht dat intra-arteriële injectie van autologe cellen een immuunrespons veroorzaakt, vooral omdat er geen ontbrekend eiwit wordt geïntroduceerd zoals in DMD. Migratie van MABs is mogelijk na

intra-arteriële toediening en allogene i.a. toediening van $1,6-9 \times 10^8$ allogene MABs in de arterie femoralis bleek veilig te zijn bij kinderen met DMD. Intra-arteriële infusie van $1,9 \times 10^8$ MAB's kan obstructie van een bloedvat veroorzaken. Om de vorming van celaggregaten te voorkomen, wordt 5 IU/ml heparine aan het medicinaal product toegevoegd en wordt een bolus van 3,000 IU heparine gegeven bij het inbrengen van de katheter. De totale dosis heparine is <3.200 IU, wat ver onder het maximum van 40.000 IU/dag ligt. Na i.a. infusie, patiënten worden 24 uur geobserveerd en medicatie om te reageren in het geval van een bijwerking (trombose, anafylactische shock, allergische reactie) is beschikbaar.

De belasting en het risico voor de 10 personen die zijn uitgesloten van deelname aan de klinische studie, is 1x een bezoek aan het MUMC waarbij een klein (~ 30 mg) spierbiopsie zal worden verzameld met behulp van de Pro-Mag I automatische biopsie instrument.

Meerwaarde van het huidige onderzoek voor mtDNA-patiënten is de karakterisering van de veiligheid van autologe MABs als behandeling voor myopathie en ten tweede, een indicatie van de homing en effectiviteit op het niveau van het weefsel van het labelledlabeled als ATMP (myogenese en m.3243A> G-mutatie) laden). Voor deze patientengroep is er momenteel geen therapie beschikbaar en dit kan niet worden bestudeerd in diermodellen, omdat er geen model beschikbaar is voor de specifieke onderzochte mtDNA-mutatie.

Contactpersonen

Publiek

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229ER
NL

Wetenschappelijk

Medisch Universitair Ziekenhuis Maastricht

Universiteitssingel 50
Maastricht 6229ER
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)

Volwassen dragers van >40% m.3243A>G mutatie in skeletspier

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Gebruik van anti-stollingsmiddelen, antitrombotica en andere medicijnen die de bloedstolling beïnvloeden
- Heb een wekelijkse alcoholinname van ≥ 35 eenheden (mannen) of ≥ 24 eenheden (vrouwen)
- Huidige geschiedenis van drugsmisbruik
- Deficiënt immuunsysteem of auto-immuunziekte
- Ernstige ziekte
- Gelijktijdige deelname aan andere klinische onderzoeken
- Grote operatie binnen 4 weken na het bezoek
- Vaccinatie binnen 4 weken na het bezoek
- Zwangere en lacterende vrouwen
- Psychiatrische of andere stoornissen die van invloed kunnen zijn op geïnformeerde toestemming
- Patiënten die niet in staat en / of bereid zijn om te voldoen aan de behandelings- en studie-instructies
- Beroertes
- Allergie voor contrastvloeistof
- Perifere symptomen van ischemie of vasculopathie
- Een andere factor die naar het oordeel van de onderzoeker de patiënt uitsluit van de studie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type: Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

Deelname

Nederland

Status: Werving gestopt

(Verwachte) startdatum: 19-11-2020

Aantal proefpersonen: 15

Type: Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel

Generieke naam: Somatische cellen autoloog

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-06-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 07-08-2019

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 15-11-2021

Soort: Amendement

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-03-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-03-2023
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	EUCTR2016-001258-16-NL
CCMO	NL68732.000.19