

Een fase 1/2 open-label, multicenter, dosis bepalend en bevestigend onderzoek om de veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid te beoordelen van PBKR03 toegediend aan pediatrische proefpersonen met de vroege infantiele Krabbe-ziekte (globulaire cel leukodystrofie) (GALax-C)

Gepubliceerd: 11-03-2021 Laatste bijgewerkt: 04-04-2024

Deze first in man (als eerste) bij mensen is opgezet om zowel een dosis bepalend als een bevestigings te onderzoeken, met de bedoeling dat alle gegevens die tijdens de studie worden verzameld, registratie ondersteunen. De dosis bepalend zal worden...

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

Samenvatting

ID

NL-OMON51988

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Onderzoek naar veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van PBKR03

Aandoening

- Metabole aandoeningen en voedingsstoornissen, congenitaal
- Demyelinisatieaandoeningen

Synoniemen aandoening

globoïde cel leukodystrofie, Ziekte van Krabbe

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Passage Bio, Inc.

Overige ondersteuning: Passage Bio;Inc.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: erfelijke stofwisselingsziekte, gentherapie, globoïde cel leukodystrofie, vroege infantiele ziekte van Krabbe

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Om de veiligheid en verdraagbaarheid van PBKR03 te beoordelen

Secundaire uitkomstmaten

Om de werkzaamheid van PBKR03 te beoordelen

Om de farmacokinetiek van PBKR03 te beoordelen

Om de effecten van PBKR03 op farmacodynamische en ziektebiomarkers te beoordelen

Om de effecten van PBKR03 op ziekteprogressie te beoordelen

De effecten van PBKR03 op de kwaliteit van leven en het gebruik van

gezondheidszorgmiddelen beoordelen

Toelichting onderzoek**Achtergrond van het onderzoek**

De ziekte van Krabbe (globoïde celluleukodystrofie) is een autosomaal recessieve lysosomale stapelingsziekte (LSD) die wordt veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor het hydrolytische enzym galactosylceramidase (galactocerebrosidase; GALC; EC # 3.2.1.46; Wenger et al. 2000). Dit enzym is

verantwoordelijk voor de afbraak van bepaalde galactolipiden, waaronder galactosylceramide (ceramide) en galactosylsphingosine (psychosine). Bij de ziekte van Krabbe veroorzaakt GALC-deficiëntie toxische ophoping van psychosine in de lysosomen van cellen door het zenuwstelsel (Svennerholm et al 1980). De myeline-producerende oligodendrocyten in het centrale zenuwstelsel (CZS) en Schwann-cellen in het perifere zenuwstelsel (PNS) zijn bijzonder gevoelig voor de ophoping van psychosine, wat leidt tot wijdverbreide dood van deze cellen. De resulterende afbraak van myeline in zowel het CZS als het PNS gaat gepaard met reactieve astrocytische gliosis en de infiltratie van gigantische meerkernige macrofagen ("globoïde cellen") (Suzuki 2003). Agressieve vormen van de ziekte van Krabbe, zoals de vroege infantiele vorm, worden in verband gebracht met uitgebreide centrale en perifere effecten, waaronder hersenatrofie, spasticiteit, verlies van gehoor en gezichtsvermogen, toevallen, gewichtsverlies, aspiratie, verlies van ontwikkelingsmijlpalen en vroege mortaliteit.

Doel van het onderzoek

Deze first in man (als eerste) bij mensen is opgezet om zowel een dosis bepalend als een bevestigings te onderzoeken, met de bedoeling dat alle gegevens die tijdens de studie worden verzameld, registratie ondersteunen. De dosis bepalend zal worden uitgevoerd in cohorten van 3-4 proefpersonen (babis) met de vroege infantiele ziekte van Krabbe, waarbij de beoordeling van de veiligheid het primaire doel zal zijn. Doses die zijn geselecteerd voor toediening en zijn naar verwachting veilig en hebben het potentieel om therapeutische voordelen te bieden aan proefpersonen, zoals bepaald in het niet-klinische ontwikkelingsprogramma. Als de veiligheids- en biomarkergegevens van de dosisbereikfase de voortgang naar de bevestigingsfase van het onderzoek ondersteunen, zullen de primaire doelstellingen voor de bevestigende component zowel veiligheid als werkzaamheid omvatten.

Onderzoeksopzet

Pediatrische proefpersonen van ≥ 1 tot < 9 maanden (maximaal 28 proefpersonen) met vroege infantiele ziekte van Krabbe, ofwel presymptomatisch of symptomatisch met aanvang van de symptomen op een leeftijd van ≤ 6 maanden, zullen worden geïnccludeerd.

Alle proefpersonen krijgen een enkele dosis PBKR03 toegediend door middel van ICM-injectie en zullen gedurende 2 jaar worden beoordeeld op veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid, en daarna gedurende nog eens 3 jaar follow-up voor veiligheid en duurzaamheid van het effect. Beginnend 1 dag vóór de toediening van PBKR03, zullen systemische corticosteroïden worden toegediend gedurende ongeveer 1 maand, en daarna zal de dosis corticosteroïden geleidelijk worden afgebouwd gedurende ongeveer 1 maand totdat de normale bijnierfunctie is gedocumenteerd. Onderwerpen mogen langer dan 5 jaar worden gevolgd in

overeenstemming met de lokale voorschriften.

In het dosisbereikgedeelte van deze studie zullen onafhankelijke dosis-escalatiecohorten worden opgenomen in 2 leeftijdsgroepen van proefpersonen met de vroege infantiele ziekte van Krabbe, voor een gepland totaal van 12 proefpersonen in 4 cohorten:

- Cohort 1: 3 proefpersonen in de leeftijd van ≥ 4 tot < 9 maanden zullen de lage dosis krijgen (dosis I)
- Cohort 2: 3 proefpersonen van ≥ 4 tot < 9 maanden zullen de hoge dosis krijgen (dosis II)
- Cohort 3: 3 proefpersonen van ≥ 1 tot < 4 maanden krijgen de lage dosis (dosis I)
- Cohort 4: 3 proefpersonen van ≥ 1 tot < 4 maanden zullen de hoge dosis krijgen (dosis II)

Vanwege de beperkte klinische ervaring met de ICM-procedure bij kinderen, zullen in deze studie aanvankelijk proefpersonen van ≥ 4 maanden worden opgenomen. Drie proefpersonen zullen worden ingeschreven in het lage dosis-cohort (Cohort 1, Dosis I) voordat dosisverhoging wordt overwogen. De veiligheid zal worden bewaakt door de sponsor en een onafhankelijke gegevensbewakingscommissie (IDMC), en het doorlopende veiligheidsbeheer van proefpersonen zal gebaseerd zijn op ongewenste voorvallen (AE's) en stopregels die prospectief in dit protocol zijn gedefinieerd. Nadat de veiligheids- en farmacodynamische (PD) gegevens van alle proefpersonen in Cohort 1 zijn beoordeeld en door de IDMC als aanvaardbaar zijn bevonden, kan het onderzoek worden voortgezet om extra proefpersonen van dezelfde leeftijdsgroep in te schrijven in het hoge dosis-cohort (Cohort 2, Dosis II). Ook kunnen op dat moment proefpersonen van < 4 maanden en zo jong als 1 maand worden opgenomen in het lage dosis-cohort (Cohort 3, Dosis I). Inschrijving van proefpersonen in de leeftijd < 4 maanden en niet ouder dan 1 maand in het cohort met hoge doses (Cohort 4, Dosis II) zal worden voortgezet als aan de bovenstaande criteria wordt voldaan.

Als een behandelingsgerelateerde PD-respons (dwz verandering in niveaus van GALC-activiteit of psychosine) niet zeker is vanwege de variabiliteit van de respons bij de eerste 3 proefpersonen die in cohort 1 of Cohort 3 werden gedoseerd, kan een extra proefpersoon tegelijkertijd worden ingeschreven. dosisniveau vóór dosisverhoging. Als een behandelingsgerelateerde matige bijwerking (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] graad 2) optreedt bij 1 van de eerste 3 proefpersonen die in een cohort worden gedoseerd, wordt een extra proefpersoon in hetzelfde dosiscohort opgenomen. Het optreden van bepaalde bijwerkingen die prospectief in dit protocol worden gedefinieerd, suggereert dat de maximaal getolereerde dosis (MTD) mogelijk is bereikt of overschreden, en dat verdere dosering niet wordt voortgezet totdat de IDMC is bijeengeroepen om alle beschikbare gegevens te bekijken en te bepalen of de MTD is bereikt. , en heeft een aanbeveling gedaan of het onderzoek moet worden voortgezet in de oorspronkelijke opzet, moet doorgaan met modificatie (bijv. dosisverlaging) of de inschrijving moet staken. Beoordeling van alle beschikbare gegevens van een van de lage-dosiscohorten kan er ook toe

leiden dat de IDMC een escalatie aanbeveelt naar een dosis die lager is dan oorspronkelijk was gepland (bijv. Kleinere oplopende verhoging). Tijdens de lopende dosisbereikfase van het onderzoek zal het IDMC de gegevens bekijken die zijn gepoold uit beide lage-dosis-cohorten (Cohort 1 en Cohort 3) of uit beide hoge-dosis-cohorten (Cohort 2 en Cohort 4) om de effecten van dosis I en dosis II te beoordelen. en helpen bij het informeren van aanbevelingen over studie resultaten.

enrollment van individuele proefpersonen binnen een cohort wordt gescheiden door minimaal 60 dagen om beoordeling van 30 dagen biomarker en zenuwgeleidingsonderzoek (NCS) gegevens en 60 dagen veiligheidsgegevens mogelijk te maken.

De dosisbereikcohorten zijn bedoeld om een **dosis te definiëren voor verdere evaluatie in een uitgebreid, bevestigend cohort. De optimale dosis voor het bevestigende cohort (die de doses die in de dosis-escalatiecohorten zijn getest niet zal overschrijden) zal worden gekozen op basis van de beschikbare veiligheid, verdraagbaarheid, biomarker en klinische gegevens die zijn verzameld in de dosisbereikcohorten. Deze optimale dosis zal verder worden gekarakteriseerd in het bevestigende cohort, waarin naar verwachting 12 proefpersonen zullen worden ingeschreven. Alle proefpersonen in de bevestigende cohorten kunnen tegelijkertijd worden ingeschreven. Verwacht wordt dat een geïntegreerde analyse van gepoolde gegevens van alle cohorten voldoende zal zijn om conclusies te trekken over de veiligheid en werkzaamheid van PBKR03 bij deze zeldzame ziekte

Onderzoeksproduct en/of interventie

Om GALC effectiever af te leveren aan cellen in het CZS terwijl de procedure-gerelateerde morbiditeit tot een minimum wordt beperkt, is AAV-vectorafgifte in het CSF geëvalueerd. PBKR03 wordt toegediend via ICM-injectie

Inschatting van belasting en risico

Samenvattend, wanneer de risico's van PBKR03-toediening worden vergeleken, is het verwachte voordeel van correctie van de onderliggende pathofysiologie en het verbeteren van het ontwikkelingspotentieel en de overleving wegen zwaarder dan de mogelijke risico's die samenhangen met PBKR03 en onderzoeksprocedures, allemaal vermeld in hoofdstuk 5.3.2 van het protocol

Contactpersonen

Publiek

Passage Bio, Inc.

Commerce Square Two 2001 Market Street
Philadelphia PA 19103
US

Wetenschappelijk

Passage Bio, Inc.

Commerce Square Two 2001 Market Street
Philadelphia PA 19103
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Baby's en peuters (28 dagen - 23 maanden)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. ≥ 1 maand en < 9 maanden oud bij inschrijving, en presymptomatisch of symptomatisch zijn met de eerste symptomen van de ziekte van Krabbe op een leeftijd van ≤ 6 maanden
2. Leukocyten GALC-activiteit $\leq$ onderste limiet van normaal (LLN)
3. Volbloed (gedroogde bloedvlek) psychosine > 10 nM
4. Biallelische pathogene GALC gen variaties in verband werden gebracht met de vroege infantiele ziekte van Krabbe of varianten die als waarschijnlijk pathogeen geclassificeerd (testen moeten worden uitgevoerd in een Clinical Laboratory Improvement Amendment [CLIA] of CLIA-equivalent laboratorium dat is gecertificeerd volgens de lokale norm. Als de GALC-gen analyse wordt uitgevoerd in het VK of de Europese Unie (EU), moet conformite Europeene (CE) gemarkeerde test zal worden gebruikt) Zie ook bijlage 2 van het protocol ,

classificatie GALC-gen varianten.

Opmerking: proefpersonen zonder documentatie van twee pathogene of waarschijnlijk pathogene GALC varianten maar die aan alle andere inclusiecriteria voldoen, kunnen in aanmerking komen voor het onderzoek. In dat geval moet het geheel van de beschikbare gegevens, inclusief relevante familiegeschiedenis, consistent zijn met een diagnose van de vroege infantiele ziekte van Krabbe. Voor de complete lijst met inclusie criteria see hoofdstuk 6.1 van het protocol

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Elk klinisch significant neurocognitief defect dat niet kan worden toegeschreven aan de ziekte van Krabbe

2. Een acute ziekte die ziekenhuisopname vereist binnen 30 dagen na inschrijving dat naar de mening van de onderzoeker de beoordeling van het onderzoeksproduct of de interpretatie van de veiligheid van de proefpersoon of onderzoeksresultaten zou verstoren.
3. Geschiedenis van chronische beademingsondersteuning (gedefinieerd als gebruik van meer dan 12 uur / dag bilevel positieve luchtwegdruk, continue positieve luchtwegdruk of beademing) of een behoefte aan tracheostomie als gevolg van hun ziekte. Opmerking: dit sluit proefpersonen niet uit die ademhalingsvesten gebruiken.
4. Onbehandelbare aanval of ongecontroleerde epilepsie, gedefinieerd als een episode van status epilepticus, of aanvallen die ziekenhuisopname vereisen. Dit sluit personen niet uit met een geschiedenis van starende spreken die niet in verband zijn gebracht met EEG-bevindingen
5. Familiegeschiedenis van epileptische stoornissen of epilepsie die bij kinderen of in de kindertijd ontstaan, anders dan koortstuipen. Dit sluit personen met een familiegeschiedenis van de ziekte van Krabbe niet uit
6. Elke contra-indicatie voor de ICM-toedieningsprocedure, inclusief contra-indicaties voor fluoroscopische beeldvorming, IT-contrast en anesthesie, of elke aandoening die het risico op nadelige gevolgen van de ICM-procedure zou verhogen, inclusief maar niet beperkt tot de aanwezigheid van ruimte innemende laesie die massa-effect veroorzaakt of tekenen van verhoogde intracraniale druk, niet-communicerende hydrocephalus, ruimte-innemende laesie in de fossa posterior of foramen magnum, afwijkende vasculaire anatomie zoals een grote achterste inferieure cerebellaire slagader in de middellijn, veneuze anomalie zoals een grote cerebellaire ader in de middellijn of occipitale sinus, aangeboren anatomische afwijkingen zoals Chiari-misvorming. voor de complete lijst met exclusie criteria see hoofdstuk 6.2 van het protocol

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	28-06-2021
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Genetisch gemodificeerde organisme

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	11-03-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-08-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-12-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-02-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-06-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	04-07-2022
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	21-12-2022
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	EUCTR2020-005229-95-NL
CCMO	NL76430.000.21