

BoostB4: Boost Brittle Bones Before Birth

Een exploratieve/verkenkende, open label multi-dosis multicenter fase I/II trial ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van prenatale en/of postnatale infusie van allogene foetale lever afkomstige mesenchymale stamcellen voor de behandeling van ernstige oosteogenesis imperfecta in vergelijking met historische en onbehandelde prospectieve controlegroepen. ;In Nederland zullen patiënten niet worden behandeld. Retrospectieve en prospectieve contr

Gepubliceerd: 26-02-2021 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504593-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Het doel van deze studie is het toedienen van meerdere doses menselijk, van de 1st trimester lever-afgeleide MSC voor de...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON52466

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

BoostB4: Boost Brittle Bones Before Birth

Aandoening

- Congenitale en erfelijke aandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

Brozebottenziekte

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Swedish Research Council (921-2014-7209), Grant Agreement Number 681045 BoostB4 European Commission

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: BoostB4, Foetale therapie, Osteogenesis Imperfecta, Stamcellen

Uitkomstmaten**Primaire uitkomstmaten**

Het primaire doel is het bepalen van de veiligheid en verdraagzaamheid in het kind, de foetus en de vrouw na postnatale of prenatale intraveneuze toediening van 4 doseringen van BOOST cellen elke vier maanden in proefpersonen met OI type III of ernstige type IV.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire doelen:

het bepalen van het effect van intraveneuze toediening van 4 doseringen van BOOST cellen elke vier maanden in proefpersonen met OI type III of ernstige type IV.

1. Aantal breuken vanaf baseline tot eerste en long-term follow-up
2. Tijd (dagen) tot eerste breuk na laatste dosering
3. Aantal of breuken na geboorte (alleen voor prenatale groep, en postnatale groep wanneer beschikbaar)
4. Botdichtheid (BMD)
5. Groei
6. Klinische status van OI
7. Biochemische bot turnover.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Osteogenesis Imperfecta (OI), oftewel botziekte, is een slopende aangeboren aandoening met prenataal begin die leidt tot osteopenie en botbrosheid. Getroffen kinderen en volwassenen lijden aan herhaalde, meerdere botbreuken, waarbij ziekenhuisopname en operaties nodig zijn, wat vaak leidt tot onomkeerbare misvormingen bij ernstig getroffen personen. De diagnose wordt meestal gesteld tijdens de routine foetale anomalie-echoscopie uitgevoerd in het midden van de zwangerschap in landen in de Europese Unie (EU), waar de karakteristieke kortere lange botten en breuken al aanwezig en detecteerbaar zijn.

OI is een groep van genetische aandoeningen die voornamelijk wordt veroorzaakt door > 1.400 verschillende dominante en > 150 recessieve mutaties. Eén kind van de 10-20.000 wordt geboren met OI en mutaties in de collageengenen die resulteren in abnormale collageen microfibrilassembelage komen het meest voor bij de gematigde / ernstige types. De belangrijkste klinische manifestaties zijn atypische skeletontwikkeling, osteopenie, meervoudige pijnlijke fracturen en kort gestalte, maar > 50% van de OI-patiënten heeft ook last van broze tanden, gehoorverlies en hypermobiele gewrichten en er is ook een groter risico op hartklepinsufficiëntie, aneurysma's en bloedingen en stollingsgebreken gedurende hun hele leven. OI presenteert zich op een klinisch heterogene manier, variërend van het milde type I dat mogelijk pas in de volwassenheid duidelijk wordt tot het perinataal letale type IIA / C. De levensverwachting wordt niet beïnvloed in mildere OI-typen, maar kan worden verkort voor mensen met ernstigere types. Type III OI is de meest ernstige vorm die compatibel is

met overleven op volwassen leeftijd. Personen die getroffen zijn door OI type III kunnen honderden breuken in hun leven ervaren. Type III is de meest ernstige vorm bij kinderen die de neonatale periode overleven, zich manifesterend met extreem korte gestalte en meerdere pijnlijke fracturen, spinale misvormingen en kyphoscoliose die predisponeren tot voortijdige respiratoire dood in de zwaarst getroffen gevallen. OI presenteert zich echter meestal in de kindertijd met meerdere fracturen na weinig of geen trauma (type I / mild type IV). O type IV resulteert in verminderde statuur en is matig vervormend

Whole-body dual energy X-ray absorptiometry (DXA) -afbeeldingen van volwassenen met OI tonen het brede spectrum van skeletale manifestaties in OI; van de milde afwijkingen in type I OI tot de ernstige misvormingen bij type III OI. De punten van de pijlen geven orthopedische staven in de lange botten aan en de pijlen de fragmentatie van de epifysaire groeiplaten ("popcorn-epifysen"). Een persoon met type IV OI onderging een amputatie van beide benen ten gevolge van meerdere fracturen.

Er is geen remedie voor OI. De enige huidige farmaceutische behandelingen zijn symptomatisch en ontoereikend in het verminderen van de lange botbreukfrequentie en falen in het aanpakken van de onderliggende moleculaire pathologie: de botbrosheid en collageenafwijkingen. De behandeling is gericht op het verhogen van de algehele botsterkte om breuken te voorkomen en de mobiliteit te behouden en / of te vergroten. Dit wordt bereikt met fysiotherapie om de spieren te versterken en de mobiliteit te verbeteren en met levenslange orthopedische interventies, zoals het inbrengen van staven in de lange botten om botafwijkingen te corrigeren. Bisfosfonaten (BP) worden gebruikt om botresorptie te verminderen en botmassa te verhogen. Twee recente meta-analyses van gerandomiseerde onderzoeken naar BP-behandeling voor OI toonden echter geen verbetering in fractuurcijfers, vermindering van pijn of functionele mobiliteit. Er bestaat ook toenemende bezorgdheid over de rol van BP bij het veroorzaken van verstoorde botremodellering bij deze kinderen, wat contraproductief kan zijn. Een studie heeft aangetoond dat personen met OI de meeste zorg nodig hebben op de leeftijd van 1-14 jaar met een grote vraag naar ziekenhuisdiensten, wat het belang aantoont van vroeg actie ondernemen tegen deze destructieve ziekte. Er zijn dus nieuwe behandelingsmodaliteiten nodig. Infusie van stamcellen die gezond collageen produceren en dat in beschadigde botten kan hechten en de ontwikkeling van nieuw normaal bot kan ondersteunen, is een benadering die veelbelovend is voor OI-individueen, en zoals hieronder beschreven, kan prenatale behandeling zelfs effectiever zijn dan postnatale behandeling.

In heel Europa wordt prenatale diagnose van ernstige OI vaak vermoed bij de routinematige anomalie-scan uitgevoerd rond 18-20 weken zwangerschap. Een prenatale diagnose van OI kan niet worden bevestigd zonder een moleculaire diagnose van foetaal genetisch materiaal verkregen na vruchtwaterpunctie of vlokkentest. Het resultaat is vaak niet beschikbaar vóór 21-22 weken

zwangerschap, wat in sommige landen een gebruikelijke deadline is voor het beëindigen van de zwangerschap. Koppels, zelfs als zij zwangerschapsafbreking als een optie overwegen, hebben daarom deze keuze vaak niet meer. Prenatale therapie met foetale mesenchymale stamcellen (MSC) infusie geeft paren een derde optie, om de foetus voor de geboorte te behandelen. Bovendien wil een aanzienlijk deel van de ouders de zwangerschap niet beëindigen, maar wil ze de situatie van hun kind verbeteren, ongeacht de ernst van de gedetecteerde foetale ziekte. Dergelijke paren zouden binnenkort prenatale therapieën kunnen krijgen. Ten slotte kan prenatale behandeling klinische voordelen hebben ten opzichte van postnatale benaderingen (zie sectie 4.1. en 4.3. van het protocol).

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-504593-38-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Het doel van deze studie is het toedienen van meerdere doses menselijk, van de 1st trimester lever-afgeleide MSC voor de behandeling van ernstige OI om de veiligheid, verdraagbaarheid en klinische effectiviteit van prenatale en / of postnatale infusie van MSC van foetussen met dezelfde donor te bepalen. De proef zal gegevens verschaffen ter ondersteuning van de toekomstige klinische ontwikkeling en commercialisering van deze therapie. We zullen ook het potentieel beoordelen van niet-invasieve prenatale methoden voor OI voor verbeterde klinische vertaling van prenatale therapeutische benaderingen. De proef zal worden uitgevoerd in overeenstemming met het Clinical Trial Protocol, Good Clinical Practice (GCP), de Verklaring van Helsinki en de toepasselijke wettelijke vereisten.

Ernstige OI is een invaliderende, overerfelijke chronische ziekte zonder genezende of voldoende effectieve behandeling. OI veroorzaakt al schade in het foetale leven. Daarom is het wenselijk om de behandeling zo vroeg mogelijk in te voeren voordat aanvullende pathologie optreedt en op het moment waar het skelet zich snel ontwikkelt. MSC kan OI verlichten en kan vóór en / of na de geboorte worden toegediend en suggereert een mogelijke behandeling van OI. Personen met ernstige vormen van OI zijn ernstig ziek en lijden aan meerdere handicaps en chronische pijn gedurende hun hele leven. Een prenatale of vroege behandeling van deze ernstige aandoening zou daarom van nut zijn. Hoewel een enkele prenatale infusie mogelijk niet klinisch voldoende is voor permanente verbetering, is een prenatale infusiebenadering nog steeds te rechtvaardigen, omdat de immunologische naïviteit van de foetus de ontwikkeling van immuuntolerantie naar de donorcellen mogelijk maakt waardoor de postnatale boosterexcisie efficiënter wordt. Pre-klinische studies tonen aan dat vroege behandeling in utero of in neonatale muizen effectiever is bij het behandelen van OI dan bij latere behandeling. Omdat de infusie wordt toegediend in de navelstreng in de foetus, zal deze bovendien de longcirculatie omzeilen via twee foetale shunts, de ductus venosus en het foramen ovale. Dit zorgt ervoor

dat de toegediende MSC rechtstreeks in de systemische bloedsomloop terechtkomt en vervolgens rechtstreeks naar de botten kan gaan. MSC-infusie na de geboorte wordt uitgevoerd in een perifere ader, waarbij veel MSC vast komt te zitten in de microcirculatie van de longen, voordat minder MSC de systemische circulatie bereiken.

De reden voor herhaalde infusies (vier infusies per kind) postnataal van dezelfde donor is gebaseerd op de klinische gegevens van de gepubliceerde onderzoeken naar stamceltransplantatie in OI, waarbij het effect verminderde na 3-6 maanden na transplantatie, en op onze eigen ervaring en gegevens. Als de ontwikkelende botten van het kind herhaaldelijk worden versterkt, is er een goede kans dat het OI-fenotype minder ernstig zal zijn, ook later in het leven.

De dosis foetale MSC voor prenatale en postnatale infusie is ongeveer 3×10^6 cellen / kg lichaamsgewicht. De doses hebben betrekking op het totale aantal levende cellen in het preparaat na ontdooien. De dosis is gebaseerd op onze beschikbare gegevens over veiligheid en werkzaamheid van pre- en postnatale infusie bij foetussen, baby's en kinderen en onze niet-gepubliceerde gegevens over experimentele behandeling van OI, Gaucher Ziekte type 2 en bronchopulmonale dysplasie (zie de Onderzoekers Brochure, IB).

De eerste trimester lever is geselecteerd als uitgangsmateriaal voor de IMP. Dit komt door het superieure kenmerk van deze geïsoleerde cellen in vergelijking met andere celbronnen. MSC afgeleid van foetale weefsels worden gevonden op een hogere frequentie met grotere kolonievormende capaciteit, hebben langere telomeren en een superieure proliferatieve en differentiërende capaciteit. Foetale MSC zijn ook meer osteogeen in vergelijking met MSC uit volwassen bronnen. Foetale MSC hebben, vergelijkbaar met volwassen MSC, een laag immunogeen profiel. Tenslotte is bij prenatale transplantatie aangetoond dat het beter is om foetale cellen te gebruiken dan volwassen cellen. Foetale levercellen hadden een tien keer hoger concurrerend engraftmentvoordeel in vergelijking met volwassen beenmergcellen, en foetale levercellen herpopuleerde 8,2 keer beter dan volwassen beenmergcellen.

Succesvolle klinische demonstratie van BOOSTB4-therapie met foetale MSC in OI zal de weg vrijmaken voor de behandeling van vele ontwikkelingsstoornissen van de foetus. Het verminderen van de ernst van deze aangeboren ziektes resulteert in levenslange voordelen voor het getroffen individu vanaf de geboorte, waardoor vele tientallen jaren van voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren worden geboden. Voor de ouders kan het geven van een behandeling zodra een prenatale diagnose wordt gesteld in plaats van te wachten tot na de geboorte, een deel van de angst in verband met de diagnose wegnemen. Er kan worden geconcludeerd dat de totale risico's (voornamelijk de tumorvorming, die laag is berekend en de risico's die samenhangen met de infusieprocedure, die 0,1-1% is) voor de proefpersonen in deze studie laag zijn en niet opwegen tegen de mogelijke voordelen. (zie paragraaf 16.3 protocol voor meer informatie).

Onderzoeksopzet

De studie is een verkennend, open label, meervoudige dosis multicenter fase I / II-onderzoek van allogene menselijke foetale MSC-infusie voor de behandeling van OI type III of ernstige type IV vergeleken met historische en onbehandelde prospectieve controles. De proef is onderverdeeld in een 2- jaar behandelingsperiode (periode 1) gevolgd door een niet-interventionele follow-up periode tot 10 jaar na inclusie (periode 2). Proefpersonen kunnen worden geïnccludeerd tijdens de eerste 3 jaar van de behandelingsperiode. De maximale behandelingsduur voor elke proefpersoon is 20 maanden.

In totaal zullen twee groepen van 30 proefpersonen worden geïnccludeerd en deze groepen zullen worden vergeleken met een derde historische en / of toekomstige onbehandelde controlegroep. De proefpersonen zijn geïnccludeerd in de twee groepen op basis van beschikbaarheid en praktische overwegingen:

1. Prenatale groep: zwangere vrouwen bij wie de foetus prenataal is gediagnosticeerd met OI type III of ernstig OI type IV op basis van echografie, bevestigd met behulp van moleculaire analyse van foetaal genetisch materiaal met een pathogene collageenmutatie;
2. Postnatale groep: baby's gediagnosticeerd met OI type III of ernstige OI type IV op klinische bevindingen, bevestigd met behulp van moleculaire analyse van foetaal genetisch materiaal met een pathogene collageenmutatie;
3. Ten minste 30 historische en prospectieve controles met OI type III of ernstige OI type IV op klinische bevindingen, bevestigd met behulp van moleculaire analyse van foetaal genetisch materiaal met een pathogene collageenmutatie.

Personen met OI worden vanuit heel Europa gerekruteerd uit drie klinische locaties in Zweden, het Verenigd Koninkrijk en Nederland. . Proefpersonen in de prenatale groep zullen worden opgenomen in het onderzoek vóór de geboorte tussen 16 en 35 + 6 weken zwangerschap en proefpersonen in de postnatale groep kunnen worden opgenomen in het onderzoek op drie vaste tijdstippen na de geboorte (4, 8 en 12 maanden oud)) en ontvang behandeling op de tijdstippen 0, 4, 8, 12 maanden na opname. Alle tijdpunten worden gedefinieerd als ± 1 maand.

Patiënten in de prenatale groep zullen de eerste behandeling prenataal ontvangen (tussen de zwangerschaps weken 16 en 35 + 6) en zullen dan worden behandeld en geëvalueerd op 4, 8, 12 maanden oud en follow-up zal worden uitgevoerd 6 en 12 maanden na de laatste infusie. Patiënten in de postnatale groep zullen worden geïnccludeerd en de eerste behandeling krijgen op de leeftijd van 4, 8 of 12 maanden (optie 1, 2 of 3) en vervolgens worden behandeld en geëvalueerd op 4, 8, 12 maanden na inclusie. De follow-up zal worden uitgevoerd 6 en 12 maanden na de laatste infusie (periode 1). Alle infusies worden uitgevoerd met cellen van dezelfde donor voor elk subject. Na de follow-up 12 maanden na de laatste infusie, zullen alle personen (alle kinderen en de moeders waarbij de infusie werd uitgevoerd tijdens de

zwangerschap) worden gevolgd gedurende ten minste 10 jaar na opname in de studie (periode 2).

Vrouwen wier foetus prenataal een infusie van MSC onderging, zullen tot 4 maanden na de geboorte van hun kind worden gevolgd met maternale bloedmonsters om te analyseren op overdracht van donorcellen en ontwikkeling van donor-specifieke antilichamen. Na dit punt worden er geen bloedmonsters genomen tenzij klinisch geïndiceerd. Vrouwen die deelnemen aan de huidige trial zullen worden geïnformeerd dat zij het BOOSTB4-onderzoekscentrum en hun huisarts in kennis moeten stellen in geval van een toekomstige zwangerschap.

In het kort: dit zal een multi-center, open label, meervoudige dosis, fase I / II studie zijn van allogene menselijke foetale MSC-infusie voor de behandeling van OI type III of ernstige type IV in vergelijking met historische en onbehandelde prospectieve controles.

In Nederland zullen alleen retrospectieve en prospectieve controle patiënten worden gevraagd mee te doen. (C)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Bij de historische en prospectieve controles met OI type III of ernstige type IV op klinische gronden met een bevestigende sequentievariant (mutatie) in een van de genen van het type I collageen (COL1A1 en COL1A2) worden geen interventies toegepast

Inschatting van belasting en risico

Nvt

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)

Kinderen (2-11 jaar)

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

Pasgeborenen

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

INCLUSIE CRITERIA

Controle groep

a) Gematchte historische controles

1. Ouder/wettelijk vertegenwoordiger heeft informed consent ondertekend.
2. Klinische en moleculaire diagnose van OI (Glycine substitutie in het collageen triple-helix geëncodeerde gebied van ofwel het COL1A1 ofwel het COL1A2 gen)
3. Gegevens over botbreuken en groei zijn beschikbaar
4. Ouder/wettelijk vertegenwoordiger is 18 jaar of ouder.

b) Prospectieve onbehandelde controles

Postnatale deelname: de inclusie-criteria voor de postnatale groep zijn van toepassing

Prenatale deelname: de inclusie-criteria voor de prenatale groep zijn van toepassing met uitzondering van criterium 2.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Exclusie criteria

Controle groep:

a) Gematchte historische controles

1. Bestaan van een andere afwijking die het onderzoek zou kunnen beïnvloeden
2. Abnormaal karyotype

b) Prospectieve onbehandelde controles

Postnatale deelname: de exclusiecriteria, behalve exclusiecriteria 4, 5, 6 en 7 (contra-indicatie voor invasieve procedures, bekend risico voor stollingsproblematiek, positieve donor specifieke antibody-test en bekende allergie/hypersensitiviteit for Fungizone en/of Gensumycine) voor de postnatale groep zijn van toepassing.

Prenatale deelname: de exclusie criteria, behalve criteria 1, 4, 5 6 en 7 (meerlingzwangerschap, contra-indicatie voor invasieve procedures, bekend risico voor stollingsproblematiek, positieve donor specifieke antibody-test en bekende allergie/hypersensitiviteit voor Fungizone en/of Gensumycine) van de prenatale groep zijn van toepassing

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Preventie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	19-10-2022
Aantal proefpersonen:	0
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Registratie:	Geen registratie
Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-02-2021
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	01-07-2022
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

CTIS

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

CTIS2023-504593-38-00

EUCTR2015-003699-60-NL

NCT03706482

NL64015.000.17