

Een fase 2, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dosisbepalingsstudie in meerdere centra ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van verschillende doses en regimes van allocetra-OTS voor de behandeling van orgaanfalen bij volwassen sepsispatiënten

Gepubliceerd: 23-09-2022 Laatste bijgewerkt: 18-01-2025

Het vergelijken van de veiligheid en werkzaamheid van verschillende doses en regimes van Allocetra-OTS met die van placebo bij de behandeling van orgaanfalen bij volwassen sepsispatiënten.

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Zal niet starten
Type aandoening	Infecties - pathogeen niet-gespecificeerd
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON53483

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Werkzaamheid en veiligheid van Allocetra-OTS bij sepsis te evalueren

Aandoening

- Infecties - pathogeen niet-gespecificeerd

Synoniemen aandoening

1. Bloedvergiftiging; 2. Een levensbedreigende, medische noodsituatie veroorzaakt door een infectie in het bloed die verschillende organen kan aantasten

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Enlivex Therapeutics R&D Ltd;

Overige ondersteuning: Enlivex Therapeutics R&D;Ltd.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Allocetra-OTS, celtherapie, orgaanfalen, Sepsis

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Werkzaamheid: Verandering ten opzichte van de baseline in SOFA score gedurende

28 dagen. Veiligheid: Aantal en ernst van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen

(SAE's) gedurende de opvolgingsperiode van 28 dagen.

Secundaire uitkomstmaten

- Dagen zonder beademingsapparaat gedurende 28 dagen
- Vasopressorvrije dagen gedurende 28 dagen
- Dagen zonder nierfunctievervangende therapie (dialyse)
- Tijd op de IC en tijd in het ziekenhuis
- Aantal dagen met creatinine $\leq$ uitgangswaarden +20%
- Mortaliteit door alle oorzaken op dag 28 na de eerste dosis
- Veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarde in C-reactief proteïne (CRP)-waarden
- Aantal en ernst van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen gedurende de opvolgingsperiode van 12 maanden

- Opsporen van auto-immune en humane leukocytenantigene (HLA) antilichamen

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Sepsis is door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) aangewezen als een mondiale gezondheidsprioriteit en heeft geen bewezen farmacologische behandeling anders dan geschikte antibiotica, vloeistoffen en indien nodig, vasopressoren. Allocetra-OTS is een celtherapie die bestaat uit allogene mononucleaire verrijkte cellen van gezonde donoren, die in een apoptotische toestand worden gebracht. Allocetra-OTS wordt geleverd in cryopreservatiezakken, die elk 50% PlasmaLyte en 50% CryoStor5® bevatten. Allocetra-OTS vertegenwoordigt een meer holistische nieuwe benadering van de behandeling van sepsis, die leidt tot een nieuw evenwicht tussen pro- en anti-inflammatoire cytokinen en chemokinen, groeifactoren en andere immunomodulerende stoffen, door herprogrammering van monocyten/macrofagen en dendritische cellen. Allocetra-OTS bleek een gunstig effect te hebben op de verlaging van anti- en pro-inflammatoire cytokinen, zowel in diermodellen als in vitro-modellen. Bovendien is in een afgeronde Fase 1b open-label studie met Allocetra-OTS voor de preventie van sepsis-gerelateerde orgaanschade, aangetoond dat Allocetra-OTS veilig is en een potentieel significante klinische werkzaamheid heeft via een immuunherstellend effect.

Doel van het onderzoek

Het vergelijken van de veiligheid en werkzaamheid van verschillende doses en regimes van Allocetra-OTS met die van placebo bij de behandeling van orgaanfalen bij volwassen sepsispatiënten.

Onderzoeksopzet

Dit is een multicenter, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dosisbepalingsstudie ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van verschillende doses en regimes van allocetra-OTS worden vergeleken bij maximaal 160 volwassen patiënten met sepsis. Potentiële patiënten met orgaandisfunctie worden geïdentificeerd en gescreend op de respectievelijke afdeling of zaal. In deel 2 van de studie (vanaf protocol versie 10), na voltooiing van de procedure voor geïnformeerde toestemming volgens de lokale regelgeving en bevestiging van de geschiktheid van de patiënt, wordt de patiënt gerandomiseerd in cohort 1 (placebo) of cohort 4 (enkele of twee i.v. doses Allocetra OTS, 10×10^9 cellen per dosis).

Onderzoeksproduct en/of interventie

Allocetra-OTS is een op cellen gebaseerd therapeutisch middel dat bestaat uit allogene gezonde, mononucleair verrijkte donorcellen, die in een apoptotische toestand zijn gebracht. Allocetra-OTS wordt geleverd in cryopreservatiezakken, elk met $2,5 \times 10^9$ cellen, gesuspendeerd in een oplossing met 50% Plasma-Lyte en 50 CryoStor5® (definitieve DMSO-concentratie van 2,5%), tot een totaal volume van 100 ml (per zak). Allocetra-OTS wordt bij $\leq -150^\circ\text{C}$ bewaard voor langdurige opslag (in vloeibare stikstof). Kortdurende opslag is mogelijk bij -80°C , volgens secundair etiket. Vóór IV toediening wordt elke Allocetra-OTS zak afzonderlijk ontdooid en binnen 2 uur gevuld. De placebo bevat een oplossing met 50% Plasma-Lyte en 50% CryoStor5® (definitieve DMSO-concentratie van 2,5%) en wordt ontdooid en IV toegediend.

Inschatting van belasting en risico

De meest voorkomende AEs beoordeeld als gerelateerd aan Allocetra-OTS zoals gerapporteerd in eerdere Sepsis en COVID-19 klinische studies waren potentiële AEs geassocieerd met IV infusies. Aangezien Allocetra-OTS een bloedproduct is, kan zich mogelijk een transfusiële reactie voordoen. Allocetra-OTS bevat een laag gehalte aan bloedplaatjes. Een milde febriele niet-hemolytische transfusiële reactie (FNHTR) (rillingen) is beoordeeld en gerapporteerd als mogelijk gerelateerd aan Allocetra-OTS bij 2 patiënten in fase 1b klinisch onderzoek. Dit risico werd beperkt door de toedieningsfrequentie te verlagen. De studie DSMB heeft de gegevens over 28 dagen van de eerste 16 gedoseerde patiënten (ongeveer 4 patiënten in elk cohort) beoordeeld en heeft bevestigd dat de studie volgens plan kan worden voortgezet. Periodieke en ad hoc DSMB-vergaderingen zullen ook tijdens het onderzoek worden gehouden om advies te geven over de veiligheid van het onderzoek op basis van de veiligheidsinformatie van het onderzoek.

De veiligheid van de proefpersonen zal worden bewaakt door de onderzoekers en de medische monitors. Patiënten zullen tijdens en na de infusie nauwlettend worden gecontroleerd op vitale functies en AEs, inclusief allergische reacties. Patiënten die een allergische reactie ondervinden, kunnen worden behandeld met conventionele behandeling volgens het inzicht van de onderzoeker met adrenaline, corticosteroïden en antihistaminica.

Het nieuwe werkingsmechanisme van Allocetra-OTS en de ondersteunende niet-klinische en preliminaire klinische gegevens suggereren een potentieel voordeel in werkzaamheid ten opzichte van bestaande methoden die een agressieve immuunsuppressie kan induceren en wordt geassocieerd met een hoog veiligheidsprofiel in tegenstelling tot agressieve middelen die vandaag worden gebruikt.

Rekening houdend met de maatregelen die zijn genomen om de risico's voor patiënten die deelnemen aan deze studie tot een minimum te beperken, worden de potentiële risico's die zijn geïdentificeerd in verband met Allocetra-OTS gerechtvaardigd door de verwachte voordelen die kunnen worden geboden aan

patiënten met sepsis.

Contactpersonen

Publiek

Enlivex Therapeutics R&D Ltd;

Einstein 14 14
Ness Ziona 7403618
IL

Wetenschappelijk

Enlivex Therapeutics R&D Ltd;

Einstein 14 14
Ness Ziona 7403618
IL

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)

1. Man of vrouw ≥ 18 jaar en ≤ 90 jaar oud.
2. Diagnose van sepsis voldoet aan de criteria voor sepsis 3, gedefinieerd door de aanwezigheid van orgaandysfunctie zoals geïdentificeerd door een totale SOFA-score ≥ 5 punten boven de SOFA vóór opname (vóór ziekte). Patiënten in

septische shock met een SOFA-score tot 13 kunnen worden opgenomen.

3. Beginnen met antibioticabehandeling voor de vermoedelijke sepsis-veroorzakende infectie.

4. Sepsis als gevolg van infectie in ten minste één van de onderstaande organen:

4.1. Vermoedelijke, veronderstelde of gedocumenteerde Community-Acquired Pneumonia (CAP).

4.2. Urineweginfectie/urosepsis

4.3 Acute cholecystitis

4.4. Acute cholangitis

4.5. Andere intra-abdominale infecties (IAI)

4.6 Huid- of wekedeleninfectie

5. Adequate infectiebroncontrole indien nodig zoals bepaald door de onderzoeker, of broncontrole wordt gepland om voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel te worden voltooid. In het geval dat de broncontrole niet voorafgaand aan de toediening van het onderzoeksmiddel wordt uitgevoerd, is er voorafgaande goedkeuring van de sponsor vereist voor toediening van het onderzoeksmiddel.

6. Ondertekende schriftelijke geïnformeerde toestemming door de patiënt, of toestemming erkregen volgens de lokale regelgeving als de patiënt niet in staat is om geïnformeerde toestemming te even.

7. Vrouwen die zwanger kunnen worden en alle mannen moeten instemmen met het gebruik van 2 adequate anticonceptiemethoden: Eén barrièremethode (bijv. pessarium, of condoom of spons, die elk moeten worden gecombineerd met een zaaddodend middel) en één hormonale methode (bijv. orale, transdermale pleister, geïmplanteerde anticonceptiemiddelen of spiraaltje) voorafgaand aan deelname aan het onderzoek en gedurende de duur van deelname aan het onderzoek tot en met 4 weken na toediening van het onderzoeksmiddel. Proefpersonen die zeer onwaarschijnlijk zwanger zullen worden (bijv. chirurgisch steriel, postmenopauzaal of niet heteroseksueel actief) zijn vrijgesteld. Niet-vruchtbaar is gedefinieerd als (om andere dan medische redenen):

- ≥ 45 jaar oud en heeft al meer dan 2 jaar geen menstruatie gehad.
- < 45 jaar oud en amenorroeïsch gedurende > 2 jaar zonder een hysterectomie en oöforectomie en een waarde voor follikelstimulerend hormoon (FSH) in het postmenopauzale bereik bij evaluatie óór het onderzoek (screening).

Voor vrouwen, na hysterectomie, bilaterale oöforectomie, bilaterale salpingectomie of bilaterale ubaligatie en vasectomie voor mannen ten minste 6 weken voorafgaand aan de screening. Gedocumenteerde hysterectomie of oöforectomie moet worden bevestigd met medische dossiers van de feitelijke procedure of door echografie. Tubaligatie moet worden bevestigd met medische dossiers van de feitelijke procedure.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen

(Exclusiecriteria)

1. Sepsis als gevolg van een andere infectie dan longinfectie, UTI, IAI, huid-/wekedeleninfectie of sepsispatiënten bij wie de plaats van de infectie onduidelijk of onbekend is.
2. Patiënten onder chronische dialyse.
3. Patiënten met acute pancreatitis (serumamylase > 3 ULN met klinische buikpijn).
4. Stervende patiënten met een hoog risico op overlijden binnen 48 uur na de behandeling.
5. Gewicht < 50 kg of > 120 kg of Body Mass Index (BMI) > 40 kg/m².
6. SOFA-score >= 14 bij de screening.
7. Patiënten met risico op nosocomiale infectie als gevolg van ziekenhuisopname of chirurgie binnen 30 dagen voorafgaand aan de diagnose sepsis.
8. Een bekende maligniteit die progressie vertoont of actieve behandeling vereiste in de afgelopen 3 maanden.
9. Patiënten met ziekte in het eindstadium (niet gerelateerd aan sepsis) gedefinieerd als patiënten die voorafgaand aan de huidige ziekenhuisopname naar verwachting < 6 maanden zullen leven (zoals beoordeeld door de onderzoeksarts).
10. Bekend actief symptomatisch ernstig acuut respiratoir syndroom coronavirus 2 (SARS-CoV-2) of chronische virale infecties, zoals hepatitis B-virus (HBV) of hepatitis C-virus (HCV), humaan immunodeficiëntievirus (HIV) of andere chronische infecties.
11. Chronische ademhalingsziekte waarvoor regelmatig zuurstoftherapie thuis nodig is gedurende > 6 uur/dag.
12. Bekende actieve ulceratie van het bovenste deel van het maag-darmkanaal (GI) of verdisfunctie, inclusief maar niet beperkt tot middels biopsie bewezen cirrose; cirrose in het indstadium (Child Pugh klasse C); portale hypertensie; episodes van eerdere bloedingen in het bovenste deel van het maag-darmkanaal toegeschreven aan portale hypertensie; of eerdere episodes van leverfalen, encefalopathie of coma.
13. Bekend hartfalen of instabiele angina, ventriculaire aritmieën, acuut coronair syndroom of myocardinfarct van klasse IV volgens de New York Heart Association (NYHA) binnen zes maanden voorafgaand aan de diagnose sepsis.
14. Bekende immuungecompromitteerde toestand of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze immunosuppressief zijn, als volgt:
 - Hydrocortison (voor de behandeling van septische shock) > 300 mg/d.;
 - Cyclofosfamide in de afgelopen 60 dagen;
 - Chemotherapie in de afgelopen 3 maanden;
 - anti-tumornecrosefactor (TNF) middelen, interleukine (IL)-1-receptorantagonisten (IL-1-RA), CTLA-4 fusie-eiwitten, anti-CD20, anti-CD52, anti-IL-2, anti-IL-6R, anti-IL12/23 of integrineremmers binnen de afgelopen 8 weken.
15. Orgaanallograft of voorgeschiedenis van stamceltransplantatie.

16. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Vruchtbare vrouwen moeten bij de screening een negatieve serum β -hCG- of hCG-bloedtest hebben. Zwangerschapstest is niet vereist voor postmenopauzale of chirurgisch gesteriliseerde vrouwen.
17. Bekende overgevoeligheid voor enig bestanddeel van de onderzoeksbehandeling of hulpstoffen.
18. Deelname aan een interventioneel onderzoek binnen 30 dagen voorafgaand aan de diagnose van sepsis.
19. Waarschijnlijk niet therapietrouw of niet-coöperatief zijn tijdens het onderzoek (bijv. drugs- of alcoholmisbruik, ongecontroleerde psychiatrische stoornis of een chronische aandoening die de uitvoering van het onderzoek kan verstoren).

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	2
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Parallel
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Placebo
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Zal niet starten
Aantal proefpersonen:	7
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Generieke naam:	Somatische cellen allogeen
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	n/a
Generieke naam:	allocetra-OTS

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-09-2022

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 25-01-2023

Soort: Eerste indiening

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 14-04-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-05-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-06-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 11-10-2023

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	EUCTR2021-003273-66-NL
ClinicalTrials.gov	NCT04612413
CCMO	NL82318.000.22

Resultaten

Einddatum onderzoek: 18-09-2024

Totaal aantal deelnemers: 3

Samenvatting resultaten

Trial never started