

Fase I/II klinisch studie met autologe hematopoietische stamcel gentherapie bij RAG1-deficiënte ernstige gecombineerde immuundeficiëntie

Gepubliceerd: 25-07-2019 Laatste bijgewerkt: 10-01-2025

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510204-50-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens. Primaire doel: Het belangrijkste doel van deze studie is het aantonen van de uitvoerbaarheid en de veiligheid van...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestart
Type aandoening	Immunodeficiëntiesyndromen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54570

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Fase I/II klinisch studie met RAG1 gentherapie bij SCID

Aandoening

- Immunodeficiëntiesyndromen

Synoniemen aandoening

RAG1 SCID: ernstige gecombineerde afweerstoornis

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Leids Universitair Medisch Centrum

Overige ondersteuning: ZonMw, EU-H2020

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gentherapie, RAG1, SCID

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaten zijn de uitvoerbaarheid op basis van de succesvolle productie van een IMP dat voldoet aan de vrijgave criteria voor toediening aan RAG1 deficiënte SCID patiënten, en de veiligheid o.b.v. de gebeurtenis-vrije overleving (EFS) na toediening van het IMP waarbij gebeurtenissen worden gedefinieerd als a) toediening van een back-up stamcel product en/of allogene stamceltransplantatie vanwege het uitblijven van hematologische en/of immunologische reconstitutie na infusie van het IMP, en b) het optreden van insertie mutagenese zich presenterend als een maligne aandoening.

Secundaire uitkomstmaten

De secundaire uitkomstmaten zijn a) overleving, b) effectiviteit uitgelezen aan T cel reconstitutie (CD3 T cellen > 300/ μ L bloed), thymus functie (aanwezigheid van naïeve CD4 T cellen), het moleculaire T en B cel repertoire en het aantal vector kopieën in leukocyten subpopulaties op één jaar en immuunglobuline afhankelijkheid op twee jaar na toediening van de RAG1 LV CD34+ cellen (IMP), en c) klinische uitkomst o.b.v. het aantal infecties, herstel van achterblijvend groei en kwaliteit van leven.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Ernstige gecombineerde immuundeficientie (SCID) is een genetisch heterogene levensbedreigende ziekte die wordt gekenmerkt door een ernstig gestoorde T cel ontwikkeling al dan niet in combinatie met gestoorde NK en B cel ontwikkeling of functie afhankelijk van het genetische defect. Mutaties in de recombinatie activerende genen 1 en 2 (RAG1 en RAG2) vertegenwoordigen ongeveer 20% van alle typen SCID. SCID betreft een urgente pediatrische aandoening die leidt tot ernstige en herhaaldelijk optredende infecties vaak in combinatie met aanhoudende diarree en achterblijvende groei. Onbehandeld verloopt de ziekte veelal fataal binnen het eerste levensjaar.

Momenteel vormt allogene stamceltransplantatie (HSCT) de enige curatieve behandeling voor RAG1 deficiënte SCID. Ondanks verbetering in de HSCT uitkomsten in de afgelopen decennia, blijft HSCT geassocieerd met ernstige potentiële complicaties zoals graft-versus-host ziekte die resulteren in een ongunstige uitkomst vooral bij patiënten die worden getransplanteerd met een niet-gematchte donor.

In recente jaren heeft gentherapie gebaseerd op transplantatie van genetische gecorrigeerde autologe hematopoietische stamcellen (HSC) zich ontwikkeld tot een veilige en effectieve therapeutische behandeling voor kinderen met de X-gebonden en ADA-deficiënte varianten van SCID.

We hebben recent aangetoond dat gentherapie d.m.v. lentivirale self-inactivating (SIN) vectoren met een codon-geoptimaliseerde variant van humaan RAG1 effectief is om T en B cel ontwikkeling en functie in een muismodel voor RAG1-deficiënte SCID te herstellen.

In de huidige fase I/II exploratieve interventie studie zal de uitvoerbaarheid, de veiligheid en de effectiviteit van gentherapie met genetisch gecorrigeerde autologe CD34+-geselecteerde cellen uit gemobiliseerd perifeer bloed of uit beenmerg worden bestudeerd in patiënten met RAG1-deficiënte SCID met een indicatie voor allogene HSCT maar waarvoor geen HLA-gematchte donor beschikbaar is.

Doel van het onderzoek

Deze studie is overgegaan naar CTIS onder nummer 2023-510204-50-00 raadpleeg het CTIS register voor de actuele gegevens.

Primaire doel: Het belangrijkste doel van deze studie is het aantonen van de uitvoerbaarheid en de veiligheid van stamcelgentherapie bij patiënten met RAG1-deficiënte SCID uitgevoerd met autologe CD34+-geselecteerde hematopoietische stamcellen die zijn gecorrigeerd d.m.v. een lentivirale SIN vector coderend voor codon-geoptimaliseerd humaan RAG1 cDNA.

Secundaire doel: Het aantonen van de effectiviteit van deze therapeutische interventie o.b.v. a) T en B cel reconstitutie op één jaar na toediening van het te onderzoeken geneesmiddel (IMP), b) persisteren van de gen markering in myeloïde en lymfoïde cellijnen in bloed en beenmerg, en c) herstel van failure-to-thrive en ernstige infecties

Onderzoeksopzet

Deze studie is een prospectieve, niet-gerandomiseerde, exploratieve open-label, multicenter fase I/II interventionele studie opgezet ter behandeling van kinderen met RAG1 deficiënte SCD en een leeftijd tot 24 maanden, met een indicatie voor allogene stamceltransplantatie en waarvoor geen gematchte donor beschikbaar is.

De studie betreft de toediening van autologe CD34+ cellen die zijn getransduceerd met de pCCL.MND.coRAG1.wrpe lentivirale vector (hierna aangeduid als RAG1 LV CD34+ cellen) bij tien patiënten met RAG1-deficiënte SCID.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patiënten ontvangen een enkelvoudige infusie met autologe CD34+ hematopoietische stamcellen getransduceerd met de pCCL.MND.coRAG1.wrpe lentivirale vector (RAG1 LV CD34+ cellen).

Inschatting van belasting en risico

De studie richt zich op uitvoerbaarheid, veiligheid en effectiviteit van gentherapie d.m.v. genetisch gecorrigeerde autologe HSC bij RAG1-deficiënte SCID patiënten. Op basis van resultaten verkregen in andere gentherapie studies en onze eigen preklinische ervaringen blijkt toediening van gekweekte en met gentransductie behandelde autologe voorloper bloedcellen niet geassocieerd met belangrijke transfusie reacties en is naar verwachting minder toxisch dan wat kan worden verwacht tijdens allogene stamceltransplantatie, de huidige standaard behandeling.

Het risico van en bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van chemotherapie voorafgaand aan de toediening van autologe genetische gecorrigeerde cellen is vergelijkbaar of minder in vergelijking tot de situatie bij allogene stamceltransplantatie omdat er gebruik wordt gemaakt van minder intensieve conditionering. Het aanzienlijke risico op graft-versus-host ziekte bij reguliere allogene stamceltransplantatie (20-25%) zal worden weggenomen in deze studie met autologe cellen. De verwachte duur van de ziekenhuisopname, de frequente van bloedcontroles, en het aantal poliklinische controles na de klinische opname is grotendeels vergelijkbaar met de standaard situatie na allogene stamceltransplantatie. Gedurende het eerste jaar na toediening van de RAG1 LV CD34+ cellen (IMP) zal twee maal een beenmergpunctie onder algehele anesthesie worden uitgevoerd om het aanslaan van het toegediende IMP te bepalen. Indien mogelijk, zullen deze puncties worden gecombineerd met reguliere handelingen die onder narcose worden uitgevoerd (bijv. het verwijderen van een centraal veneuze lijn). Insertie mutagenese is een risico dat verbonden is aan gentherapie m.b.v. integratie vectoren. Echter, recente studies hebben laten zien dat de huidige generatie van virale vectoren, in het bijzonder de SIN vectoren zoals gebruikt in deze studie, gekenmerkt worden door een forse vermindering van de kans op insertie mutagenese. Er is bij

lentivirale gentherapie een potentieel risico op insertie mutagenese. In tegenstelling tot de eerste generatie van retrovirale vectoren is er echter bij patiënten die wereldwijd behandeld zijn met de lentivirale vectoren (inmiddels meer dan 250), inclusief de variant die wordt gebruikt in onze studie, tot op heden slechts een enkele casus met insertie mutagenese gerapporteerd. Hierbij is van belang dat dlt een patient uit een andere ziektecategorie betreft dan waar onze studie zich op richt.

Het verwachte voordeel van succesvolle gentherapie betreft het herstel van humorale en cellulaire immuniteit zonder bijkomend risico op graft-versus-host ziekte en dientengevolge een verbeterde kwaliteit van leven.

Contactpersonen

Publiek

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
NL

Wetenschappelijk

Leids Universitair Medisch Centrum

Albinusdreef 2
Leiden 2300 RC
NL

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)

RAG1 deficiënte SCID met genetische bevestiging

- Perifeer bloed T cellen < 300/ μ L en/of naïve T cellen < 1/ μ L
- ontbreken van een beschikbare HLA-gematchte donor (i.c. HLA-identieke sibling of een 10/10 (A, B, C, DR, DQ) allel-gematchte (on)verwante donor)
- leeftijd < 2 jaar
- Leeftijd van minstens 8 wk ten tijde van de busulfan en fludarabine toediening
- getekende informed consent (ouders/verzorgers)
- In staat zijn om terug te keren naar het lokale HSCT behandelcentrum voor follow-up (conform protocol) gedurende de 2-jaar van de studie en de voorgeschreven in totaal 15 jaar na behandeling

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Beschikbaarheid van een HLA-gematchte donor (i.c. HLA-identieke sibling of een 10/10 (A, B, C, DR, DQ) allel-gematchte (on)verwante donor)
- RAG 1 deficiëntie met perifeer bloed T cellen > 300/ μ L en/of naïve T cellen > 1/ μ L
- eerdere allogene stamceltransplantatie
- Ernstige oraandysfunctie/co-morbiditeit (waaronder, doch niet beperkt tot de hierondergenoemde)
 - a. Beademing afhankelijk
 - b. Verkortingsfractie op echocardiogram <25%
 - c. Nierinsufficiëntie waarbij dialyse afhankelijkheid
 - d. Ongecontroleerde epilepsie
- Omenn syndrome
- Iedere klinische conditie die naar de mening van de behandeld arts/onderzoeker een contra indicatie is voor het verzamelen en/of toedienen van getransduceerde cellen voor deze individu, of een indicatie zijn dat de patient het protocol niet kan volgen, bijvoorbeeld contra indicatie voor busulfan, ernstige aangeboren afwijkingen, niet in aanmerking komend voor anesthesie, of gedocumenteerde weigering of onmogelijkheid van de familie om terug te keren voor geplande afspraken.
- Human immunodeficiency virus (HIV) infectie of Human T-cell Leukemia Virus (HTLV) infectie).

Onderzoeksopzet

Opzet

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

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestart
(Verwachte) startdatum:	23-07-2021
Aantal proefpersonen:	3
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-07-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-09-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	12-05-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	02-07-2021

Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	13-12-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	23-12-2021
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)
Goedgekeurd WMO Datum:	12-05-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	27-11-2023
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO Datum:	22-12-2023
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
CTIS	CTIS2023-510204-50-00
EudraCT	EUCTR2019-002343-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT-04797260
CCMO	NL70818.000.19