

Een fase 3 onderzoek van Lenti-D geneesmiddelpreparaat na myeloablatieve conditionering met gebruikmaking van busulfan en fludarabine bij proefpersonen ≤ 17 jaar met cerebrale Adrenoleukodystrofie (CALD)

Gepubliceerd: 31-01-2019 Laatste bijgewerkt: 14-12-2024

Ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel Lenti D (ook bekend als elivaldogene autotemcel of Skysona, hierna 'eli cel' genaamd) na myeloablatieve conditionering met busulfan en fludarabine bij proefpersonen met...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Beëindigd
Type aandoening	Neurologische aandoeningen, congenitaal
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON54719

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

ALD-104

Aandoening

- Neurologische aandoeningen, congenitaal

Synoniemen aandoening

Cerebrale Adrenoleukodystrofie CALD

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: bluebird bio Inc

Overige ondersteuning: Biotech industry

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: Gentherapie, Hemapoetische stamcel transplantatie, Kinderen, X-linked adrenoleukodystrofie

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Aantal patiënten op maand 24 die leven en geen van de 6 ernstige functionele beperkingen (Major functional disabilities MFD) laten zien (per protocol)

Secundaire uitkomstmaten

Aantal patiënten zonder gadolinium enhancement bij maand 24, waarde en verandering in neurologische functie, MFD-vrije overleving gedurende de tijd, algemene overleving en aantoonbare vector copy number in perifere bloedcellen op maand 6 (per protocol)

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Lenti-D drug product is onderzocht in een fase 2/3 open label, single arm studie om de effectiviteit en veiligheid van Lenti-D drug product te bepalen na myeloablatieve conditionering met busulfan en cyclofosfamide (studie ALD-102, EUDRACT nummer 2011-001953-10)

Tot januari 2023, zijn 51 patiënten behandeld met Lenti-D geneesmiddelproduct in de studie ALD-102 en ALD-104.

Studie ALD-104 wordt uitgevoerd om toegang te verlenen tot Lenti-D geneesmiddelproduct na completeren het van ALD-102 enrolment en om de geschiktheid van een alternatief conditionerings schema bij Lenti-D geneesmiddelproduct beter te begrijpen

Doel van het onderzoek

Ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel Lenti D (ook bekend als elivaldogene autotemcel of Skysona, hierna 'eli cel' genaamd) na myeloablatieve conditionering met busulfan en fludarabine bij proefpersonen met CALD

Onderzoeksopzet

Dit is een internationale, niet-gerandomiseerde, open-label, multisite studie in manlijke patiënten met CALD (≤ 17 jaar bij insluiting) Ongeveer 35 patiënten krijgen een infuus met Lenti-D geneesmiddelproduct na myeloablatieve conditionering met busulfan en fludarabine. De studie bestaat uit 4 fasen na geïnformeerde toestemming:

- Screening
- CD34+ cell collectie, transductie, dispositie of Lenti-D Drug Product en herbevestiging van in en exclusie criteria
- Conditionering en wash out, gevolgd door infuus Lenti-D Drug Product op dag 1
- Onderhoud (Followup) (dag2 tot 24 maanden $\pm$ 1 maand (maand 24)

Onderzoeksproduct en/of interventie

Lenti-D geneesmiddelproduct infusie.

Inschatting van belasting en risico

De meeste last en risico's zijn verbonden met de verrichtingen die de deelnemers zullen ondergaan. Risico's verbonden met de onderzoeksverrichtingen: pijn en ongemak bij bloedafname en mogelijke beenmergbiopsieën. Risico's verbonden met de MRI scan: bijwerkingen van de contrastmiddelen (gadolinium) en bijwerkingen van de sedatie of mogelijke algehele verdoving. Daarnaast zijn er specifieke mogelijke risico's verbonden met de gentherapie, waaronder het risico op kanker (bijv. myelodysplastisch syndroom). Deze risico's zullen tijdens het onderzoek nauwlettend worden gecontroleerd. Dit onderzoek wordt uitgevoerd om de ziektestatus van deelnemers op te volgen en om bijwerkingen op te sporen. Het is mogelijk dat als er bijwerkingen optreden, de controle die de patiënten tijdens dit onderzoek krijgen, ervoor zorgt dat zij eerder dan anders een geschikte behandeling krijgen. Dit onderzoek kan onderzoekers helpen om beter te begrijpen of genoverdracht voor de behandeling van CALD veilig en doeltreffend is.

Contactpersonen

Publiek

bluebird bio Inc

Grand Union Boulevard 455
Somerville, MA 02145
US

Wetenschappelijk

bluebird bio Inc

Grand Union Boulevard 455
Somerville, MA 02145
US

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Adolescenten (12-15 jaar)
Adolescenten (16-17 jaar)
Kinderen (2-11 jaar)

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. Er wordt geïnformeerde toestemming verkregen van een bevoegde ouder of een voogd met rechtsbevoegdheid, zodat een plaatselijke institutionele beoordelingscommissie/onafhankelijke ethische commissie goedgekeurde toestemming kan verlenen. Geïnformeerde instemming wordt gevraagd van capabele patiënten volgens de directieve van de CCMO en lokale vereisten.
2. Mannen van 17 jaar en jonger op het moment van toestemming van de ouders/wettelijk vertegenwoordiger en indien van toepassing op moment van instemming van de proefpersoon.
3. Actieve cerebrale ALD gedefinieerd door:
 - a. Verhoogde waarden van zeerlangeketenvetzuren (ZLKV), en

- b. Actieve ziekte van het centraal zenuwstelsel (CZS) vastgesteld door middel van centrale radiografische beoordeling van een MRI scan van de hersenen die het volgende aantoont:
 - i. Loes score tussen 0.5 and 9 (inclusief) op de 34-punten schaal, en
 - ii. Gadolinium enhancement (GdE) op MRI van demyeliniserende laesies.,
- 4. Neurologic Function Score (NFS) ≤ 1 .

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Eerdere allogene transplantatie of gentherapie.
2. Gebruik van statines, Lorenzo's Oil, of dieet om VLCFA waarden te doen dalen.
3. Gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel of procedure binnen 3 maanden voor screening wat de uitkomst van de studie kan beïnvloeden. Gebruik van een onderzoeksgeneesmiddel is verboden gedurende de duur van de studie.
4. Elke conditie dat het maken van een MRI onmogelijk maakt (inclusief allergiën voor anesthetica of contrast middelen).
5. Gecomprimeerde Hematologie bewezen door:
 - a. Absoluut aantal neutrofielen (ANC) in perifere bloed < 1500 cellen/mm³, EN
 - b. Thrombocyten $< 100,000$ cellen/mm³, OF
 - c. Hemoglobine < 10 g/dL.
6. Leverfunctie afwijkingen bewezen door:
 - a. Aspartate transaminase (AST) waarde $> 2.5 \times$ de bovengrens van normaal (upper limit of normal, ULN),
 - b. Alanine transaminase (ALT) waarde $> 2.5 \times$ ULN,
 - c. Totale bilirubine waarde > 3.0 mg/dL, behalve wanneer proefpersoon is gediagnostiseerd is met syndroom van Gilbert en stabiel is.
7. Baseline eGFR < 70 mL/min/1.73 m².
8. Left ventricular ejection fraction $< 40\%$.
9. Direct familie lid met bekend of vermoedelijk familiaal kanker syndroom
10. Klinisch significante, ongecontroleerde actieve bacteriele, virale, schimmel, parasiet of prion geassocieerde infectie
11. Positief voor humaan immunodeficiëntievirus type 1 of 2 (HIV 1, HIV 2), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), humaan T cellymfotroop virus type 1 (HTLV 1). (Merk wel op dat personen die gevaccineerd zijn tegen HBV [positief voor HBV oppervlakteantistoffen] en negatief zijn voor andere markers van eerder doorgemaakte HBV infectie [bijv. negatief voor de HBV-kernantistof (HBVcAb)] wel in aanmerking komen voor deelname. Personen die eerder zijn blootgesteld aan HBV [positief voor HBc-antistoffen (HBcAb) en/of positief voor antistoffen tegen het hepatitis B e antigeen (HBeAb)] komen ook in aanmerking voor deelname aan het onderzoek op voorwaarde dat zij een negatief testresultaat hebben voor HBV DNA. Merk ook op dat personen die positief zijn voor antistoffen tegen hepatitis C in aanmerking komen voor deelname zolang zij een negatieve 'viral load' hebben voor hepatitis C.
12. Elke klinisch significante cardiovasculaire, hematologisch of pulmonaire

aandoening of andere aandoening/ conditie die gecontraïndiceerd is voor de studie procedures

13. Ontbreken van adequate anticonceptie voor vruchtbare proefpersonen.

Mannelijk proefpersonen en hun vrouwelijke partners moeten vanaf de screening tot ten minste 6 maanden na de infusie met eli cel twee verschillende effectieve anticonceptiemethoden gebruiken. Als proefpersonen werkelijk seksuele onthouding toepassen (d.w.z. wanneer dit tot de verkozen en gebruikelijke levensstijl van de proefpersoon behoort), is een tweede methode niet nodig

14. Contraindicaties voor het gebruik van G-CSF of Plerixafor gedurende de mobilisatie van hemapoietische stam cellen (HSC) en contraindicaties voor het gebruik van busulfan of fludarabine, inclusief bekende hypersensitiviteit voor actieve substanties van hulpstoffen van de formuleringen.

15. bekende hypersensitiviteit voor protamine sulfaat

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geen controle groep
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Beëindigd
(Verwachte) startdatum:	24-01-2019
Aantal proefpersonen:	6
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	31-01-2019
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2019
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	29-07-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	27-08-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	09-09-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-12-2019
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-03-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	

Datum:	21-04-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	19-05-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	24-06-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-10-2020
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	25-01-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	07-06-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-07-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	28-09-2021
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 10-11-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 17-12-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 20-12-2021

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 18-08-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 24-08-2022

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 21-02-2023

Soort: Amendement

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

Goedgekeurd WMO

Datum: 23-02-2023

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	EUCTR2018-001145-14-NL
ClinicalTrials.gov	NCT03852498
CCMO	NL68243.000.18