

# Tolerogene dendritische cel therapie voor reumatoïde artritis: de TOLERANT studie

Gepubliceerd: 05-01-2021 Laatste bijgewerkt: 08-04-2024

Het aantonen van veiligheid en haalbaarheid van intranodale TolDCB29 toediening. Onze secundaire doelen zijn het karakteriseren van B29-peptide specifieke immuun reactiviteit in respons op de TolDCB29 behandeling en de evaluatie van het effect van...

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| <b>Ethische beoordeling</b> | Goedgekeurd WMO       |
| <b>Status</b>               | Werving gestart       |
| <b>Type aandoening</b>      | Auto-immuunziekten    |
| <b>Onderzoekstype</b>       | Interventie onderzoek |

## Samenvatting

### ID

NL-OMON55219

### Bron

ToetsingOnline

### Verkorte titel

TOLERANT studie

### Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Gewrichtsaandoeningen

### Synoniemen aandoening

reumatoïde artritis; gewrichtsreuma

### Betreft onderzoek met

Mensen

### Ondersteuning

**Primaire sponsor:** Universitair Medisch Centrum Utrecht

**Overige ondersteuning:** ZonMW; programma translationeel onderzoek, Trajectum Pharma BV

## Onderzoeksproduct en/of interventie

**Trefwoord:** cel therapie, reumatoïde artritis, tolerantie inductie

## Uitkomstmaten

### Primaire uitkomstmaten

Het optreden van "(serious) adverse events" inclusief opvlammingen van de ziekte-activiteit in de vier behandelgroepen, en de haalbaarheid van het genereren van voldoende aantallen TolDCB29 van het aferese product van RA patiënten.

### Secundaire uitkomstmaten

Kwalitatieve en kwantitatieve B-29 specifieke T cel respons op de behandeling en de algemene immuun reactiviteit tegen TolDCB29 toediening. Exploratief: de impact van de behandeling op klinische parameters.

## Toelichting onderzoek

### Achtergrond van het onderzoek

Bij reumatoïde artritis veroorzaken immuuncellen gewrichts-ontsteking en -schade in respons op auto-antigenen. Immuunsuppressieve therapieën bieden verlichting, maar slagen er niet in om tolerantie voor auto-antigenen te bewerkstelligen.

Injectie van tolerogene dendritische cellen die met antigen geladen zijn, induceert immuun tolerantie en verbetert de ziekte in artritis modellen.

De hypothese is dat dendritische celtherapie met TolDCB29 veilig is en immuun tolerantie induceert in patiënten met reumatoïde artritis.

### Doel van het onderzoek

Het aantonen van veiligheid en haalbaarheid van intranodale TolDCB29 toediening. Onze secundaire doelen zijn het karakteriseren van B29-peptide specifieke immuun reactiviteit in respons op de TolDCB29 behandeling en de evaluatie van het effect van behandeling op de ziekte-activiteit.

## Onderzoeksopzet

Fase I/II, open-label, dosis-escalatie klinische trial.

## Onderzoeksproduct en/of interventie

Deelnemers zullen twee intranodale injecties met het TolDCB29 product ontvangen met een interval van 4 weken. Tijdens de eerste fase van de studie wordt dosis escalatie toegepast, waarin de eerste groep (n=3) twee "lage dosering" injecties ontvangt, de tweede groep (n=3) twee "matige dosering" injecties, en de derde groep (n=3) twee "hoge dosis" injecties. Tijdens de tweede fase zal een vierde groep (n=9) de hoogste dosering die geen toerekenbare serieuze bijwerkingen heeft laten zien, ontvangen.

## Inschatting van belasting en risico

Deze studie heeft als doel de veiligheid van de TolDCB29 behandeling aan te tonen en te onderzoeken of de behandeling de ziekte-activiteit bij reumatoïde artritis beïnvloedt.

Voorgaande klinische trials met autologe DC in reumatoïde artritis en met HSP peptide en proteïne in diabetes en RA zijn veilig gebleken. Daarom worden er geen serieuze risico's verwacht. We verwachten dat de behandeling met TolDCB29 een klinisch gunstig effect kan bewerkstelligen door immuun tolerantie te herstellen. Dit zou een mogelijkheid kunnen bieden om de huidige medicatie af te bouwen.

Patienten die deelnemen, zullen een leukaferese ondergaan in het Radboud UMC om cellen te oogsten, en zullen na preparatie van de cellen de behandeling in het UMC Utrecht ontvangen (binnen 3-6 weken na leukaferese). Het TolDCB29 product zal met twee injecties met een interval van 4 weken toegediend worden. Na elke injectie, zullen elke 15 min gedurende 2 uur de vitale functies gemonitord worden. Vanaf de eerste injectie zullen ze gevolgd worden gedurende 24 weken met gedetailleerde vraaggelassen, lichamelijk onderzoek en laboratorium tests elke 4 weken. Zeventig mL perifeer bloed wordt verzameld bij elk van de 5 ziekenhuisbezoeken voor immuno-monitoring.

## Contactpersonen

### Publiek

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelbergla 100  
Utrecht 3584 CX  
NL

# Wetenschappelijk

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Heidelbergla 100  
Utrecht 3584 CX  
NL

## 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)

Diagnose reumatoïde artritis volgens de criteria, geldend op moment van diagnose (i.e. 1987 Rheumatoid Arthritis Classification or 2010 ACR/EULAR RA Classification Criteria).

- leeftijd 18 jaar of ouder
- Stabiele dosis van DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) en glucocorticoiden (maximaal 7,5 mg per dag) gedurende tenminste 12 weken
- Ziekte in remissie of lage ziekte-activiteit, gemeten met ziekte-activiteitsscore van 28 gewrichten (DAS28)  $< 3.2$  gedurende tenminste 12 weken
- Able and willing to give informed consent and to comply with the study protocol

### Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Intramusculaire of intra-articulaire glucocorticoïde injectie in 12 weken voorafgaand aan inclusie

- Gebruik van JAK inhibitors
- Actieve of chronische infectie (behalve nagel schimmel infectie)
- Infectie die ziekenhuisopname of IV antibiotica vereist binnen 6 weken vanaf baseline
- Immunizatie met levend vaccin binnen 6 weken vanaf baseline
- Historie van maligniteit (behalve behandelde basaal cel carcinoom van de huid)
- Gebruik van andere medicinale onderzoeksproducten binnen 30 dagen voorafgaand aan studie-start
- grote chirurgische ingreep binnen 8 weken na baseline of gepland binnen 12 weken na baseline
- zwangerschap, of vrouwen die plannen binnen de studieperiode zwanger te worden, of vrouwen die borstvoeding geven.
- Hb<6 mmol/L; neutrofielen< 2.00 x10<sup>9</sup>/L; plaatjes <150x10<sup>9</sup>/L; ALT/ALP>2x upper limit of normal; nier insufficiëntie (klaring < 60 ml/min) tijdens screeningsvisite.
- moeilijke vaat toegang of medische conditie die leukaferese uitsluit
- Ernstige of onstabiele co-morbiditeit, door PI niet geschikt beoordeeld voor de studie, b.v. COPD, hartfalen
- Vrouwen of mannen in vruchtbare leeftijd, die geen adequate contraceptie willen gebruiken gedurende de studieperiode

## Onderzoeksopzet

### Opzet

**Type:** Interventie onderzoek

Blinding: Open / niet geblindeerd

Controle: Geen controle groep

Doel: Behandeling / therapie

### Deelname

Nederland

Status: Werving gestart

(Verwachte) startdatum: 17-08-2021

Aantal proefpersonen: 18

Type: Werkelijke startdatum

## In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort: Geneesmiddel  
Generieke naam: Somatische cellen autoloog

### Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO  
Datum: 05-01-2021  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 21-04-2021  
Soort: Eerste indiening  
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 10-08-2021  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO  
Datum: 11-11-2021  
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: 12-07-2022  
Soort: Amendement  
Toetsingscommissie: CCMO: Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (Den Haag)

Goedgekeurd WMO

Datum: 16-09-2022  
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  | EUCTR2019-003620-20-NL |
| CCMO     | NL71296.000.20         |